doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.11.015

CIC 对高脂膳食大鼠肝脏氧化应激的影响 *

王晓慧 徐孝娜 张 磊 王 枫 杨瑞华 秦绪军△

（第四军医大学预防医学系营养与食品卫生学教研室 陕西 西安 710032）

摘要 目的：研究慢性间断性冷暴露（mild chronic intermittent cold exposure，CIC）对高脂膳食大鼠肝脏氧化应激的影响。**方法：**轻度 CIC 已被广泛用于建立冷适应研究的动物模型。本研究通过将大鼠暴露于温和的 CIC 和 / 或高脂膳食 4w，检测肛温、体重、肝脏重量、ATP 和活性氧（ROS）的水平，Western blot 检测冷诱导 RNA 结合蛋白（cold inducible RNA binding protein，Cirbp）和硫氧还蛋白（Thioredoxin，TRX）的蛋白表达。**结果：**同对照组相比，高脂膳食组体重显著增加，血清和肝脏 ROS 水平显著升高，ATP 水平没有显著影响。同对照组相比，CIC 暴露 1w 后大鼠肛温显著降低，而 2w、3w 和 4w 周肛温没有显著差异，ROS 水平无显著差异，但 ATP 水平显著升高；Cirbp 和 TRX 的表达显著升高。同常温高脂膳食组相比，CIC 暴露 4w 后，大鼠体重显著降低，ROS 水平无显著差异，而 ATP 水平显著升高；Cirbp 和 TRX 的表达水平显著升高。这些结果均提示冷适应增强了高脂膳食大鼠肝脏的抗氧化水平，可能是由于冷适应后 Cirbp 表达升高，继而调控其下游的抗氧化蛋白 TRX 的表达增加，从而清除 ROS 的缘故。**结论：**CIC 暴露诱导的冷适应可保护肝脏免于高脂膳食诱导的氧化应激。

关键词：冷诱导 RNA 结合蛋白；冷适应；高脂膳食；氧化应激

中图分类号：R-33; Q593.1; R155.1 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2018)11-2072-05

Effect of CIC on Hepatic Oxidative Stress in High-fat Diet Rats*

WANG Xiao-hui, XU Xiao-na, ZHANG Lei, WANG Feng, YANG Rui-hua, QIN Xu-jun△

(Department of Nutrition & Food Hygiene, School of Public Health, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: The main aim of this study is to investigate the beneficial effects of mild chronic intermittent cold (CIC) exposure on the effects of high-fat diet feeding (HFD) on liver oxidative stress in SD rats. **Methods:** Mild CIC has been widely used to establish the animal model of cold adaptation. HFD (45% of fat) and CIC (4℃, 6 hours/day) were given concurrently to the rats for 4 weeks. The rectal temperature, body weight, liver weight, the levels of ATP and reactive oxygen species (ROS) in liver are measured after 4 weeks of rats exposed to mild CIC and / or HFD. The protein level of cold inducible RNA binding protein (Cirbp) and thioredoxin (TRX) are detected by western blotting. **Results:** Compared with the control group, the body weight of the high fat diet group increases significantly, the ROS level increases significantly, and the level of ATP has no significant effect; the rectal temperature of rats decreases significantly after 1 d and 1 w of CIC exposure, while the rectal temperature has no significant difference after CIC exposure of 2 w, 3 w and 4 w; there's no significant difference in the level of ROS, but the ATP level and the expression of Cirbp and TRX are increased significantly. Compared with HFD group under normal temperature, the body weight decreases significantly after CIC exposure 4 w, the level of ROS had no significant difference, while ATP level increased significantly; the expression of Cirbp and TRX increased significantly. These results suggest that cold adaptation enhances the antioxidant level in the liver of HFD rats, probably due to the increased expression of Cirbp after cold acclimation, and then increases the expression of the antioxidant protein TRX, thus cleaning ROS. **Conclusion:** Cold adaptation induced by CIC exposure protects the liver against oxidative stress induced byHFD.

Key words: Cold inducible RNA binding protein; Cold adaptation; High-fat diet; Oxidative stress

Chinese Library Classification(CLC): R-33; Q593.1; R155.1 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2018)11-2072-05

前言

寒冷应激，尤其是温和的冷应激，在我们的工作和休闲活动中随处可见，可以诱发冷适应，也就是机体改变体内激素水平和其他生理反应从而达到新的平衡。冷适应过程中机体静息代谢率（RMR）增加，从而维持机体体温[1]；机体大脑、肝脏等器官抗氧化防御系统平衡破坏，活性氧生成增加和氧化应激（OS）[2]。为了适应环境温度的变化，细胞内 ROS 清除系统表达也会发生改变，后者主要由谷胱甘肽和硫氧还蛋白（thioredoxin，TRX）系统[3]组成。我们之前的结果也表明，机体代谢敏感的器官如大脑、肝脏、骨骼肌、脂肪和心肌等，冷适应后代谢率升高、ROS 生成增加且抗氧化防御系统 TRX 生成增加，其机制可

* 基金项目：陕西省自然科学基金面上项目（2016JM8048）；国家自然科学基金面上项目（31670863）

作者简介：王晓慧（1985-），博士研究生，讲师，研究方向：代谢性疾病的病因及防治，电话：15829701076，E-mail: wxh_0122@163.com

△ 通讯作者：秦绪军，博士研究生，副教授，主要研究方向：代谢性疾病、自由基及衰老相关研究，E-mail: qinxujun@fmmu.edu.cn

（收稿日期：2017-11-21 接受日期：2017-12-30）

能与冷适应后冷诱导的 RNA 结合蛋白（cold inducible RNA binding protein，Cirbp）表达升高有关[4]。Cirbp 是哺乳动物细胞内最早发现的温和低温应答蛋白。Cirbp 可以与 TRX 的 mRNAs 的 3'-UTR 区域特异性结合，从而增加其表达。近年来的实验研究表明 TRX 在细胞氧化应激应答后释放 [5] 且通过将 H_2O_2 转化为 H_2O 减少 ROS，从而对氧化损伤起到保护作用[6,7]。

目前，高脂膳食（high fat diet，HFD）被认为是导致肥胖、血脂异常和胰岛素抵抗的原因之一。HFD 的并发症是包括心肌病、肝脂肪变性、内皮功能障碍和肾脏疾病等[8-11]。研究表明，HFD 可增加机体活性氧引起的氧化应激[12]，后者被证明是高脂饮食并发症的重要原因。我们之前的实验表明温和低温暴露诱导动物冷适应后 Cirbp 表达增高可增加抗氧化物质 TRX 的表达来对抗氧化应激的损伤[4]。然而对于低温暴露诱导的冷适应对 HFD 氧化应激的影响及可能的机理仍然不清。因此，本实验旨在通过建立冷适应的大鼠模型，从而探讨其对 HFD 诱导的大鼠的氧化应激的影响及可能的机理。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 雄性 SD 大鼠，32 只，体重 160± 20 g，第四军医大学实验动物中心提供。自由摄食、水，实验开始前适应性喂养 1 周。实验开始后，单笼饲养。

1.1.2 药品与试剂 标准饲料由第四军医大学动物实验中心提供。高脂饲料购自北京华阜康生物科技股份有限公司，货号 H10045，为脂肪供能比为 45%的高脂纯化饲料。ROS，南京建成生物工程研究所，E004；ATP 检测试剂盒，碧云天，S0026B；BCA 蛋白检测试剂盒，P0012；Cirbp 抗体，MBL 公司，RN032P；TRX 抗体，abcam 公司，ab86255；β-actin 抗体，Immuno Way，YM3028；HRP 标记抗兔 IgG 、HRP 标记抗小鼠 IgG，，北京中杉金桥生物有限公司，ZB-2301、ZF-0312。

1.1.3 仪器设备 肛温仪，Physitemp BAT-12；紫外分光光度计，岛津 UV-2450；离心机，Eppendorf 5424R；酶标仪，lab systems MK3；化学发光仪，UVP ChemiDoc-it 410；电动匀浆机，德国 IKA，T10。

1.2 方法

1.2.1 分组与处理 SD 大鼠按体重随机分为 4 组：对照组（Con 组）：常规饲料喂养 4 周；冷适应组（CA 组）：冷适应大鼠的建模同之前实验采用的方法[4]：大鼠每天 4℃低温饲养室暴露 6 小时（10:00 am - 16:00 pm），连续 4 周；高脂膳食组（HFD 组）：高脂饲料（H10045，北京华阜康生物科技股份有限公司）为脂肪供能比为 45%的高脂纯化饲料，可用于肥胖症、糖尿病等动物模型的研究。喂养 SD 大鼠 4 周；高脂膳食 + 冷适应组（HFD-CA 组）：高脂饲料喂养，同时每天 6 小时（10:00 a.m. - 16:00 p.m.）低温暴露，连续 4 周。

1.2.2 DCFA-DA 探针法检测 ROS 的含量 实验开始 4 w 后，禁食 16 h，2%戊巴比妥钠麻醉，取肝脏组织，预冷的双蒸水漂洗数次，滤纸吸干，千分位称重台称重。称取 2 g 肝脏组织制成单细胞悬液；用 DCFH-DA 探针（PBS 1:1000 稀释）吹匀，避光孵育 20 min，注：同时设置只加入 DCFH-DA 探针的阳性对照和只加入 PBS 的空白对照；1000 r/min × 5 min 离心后，弃上清，1 mol PBS 重悬；重复上一步骤离心两次；200 μL/ 孔加入到 96 孔黑色避光板内；荧光酶标仪进行检测，参数为 485 nm 激发波长，525 nm 发射波长。

1.2.3 ATP 浓度的测定 ATP 检测试剂盒检测肝脏的 ATP 水平。称取肝组织 50 mg，加入到预冷的裂解液中进行匀浆；4℃，12000× g 离心 10 min，取上清；加 100 μL ATP 检测工作液到检测孔，加入 20 μL 样品或标准品，上机检测；根据标准曲线计算 ATP 浓度；最后按蛋白浓度统一标化，以 μmol / mg protein 表示。

1.2.4 蛋白检测 取肝组织 1000 mg，加入蛋白裂解液 1 mL，电动匀浆器匀浆 30 s× 2 次，冰上裂解 30 min；4℃，12500 rpm，离心 15 min；取上清置于另一 EP 管中，每管取 1 μL 加入 200 μL 蛋白定量 AB 液；37℃孵育 30 min，测定 562 nm 处的吸收值，做标准曲线并计算待测蛋白的浓度；用裂解液配平后进行之后的 Western blot 蛋白检测实验。

Western blot 蛋白检测：配制 12%分离胶，5%积层胶，每孔上样 80 μg 蛋白样品，80 V 电泳至分离胶后换 120 V 跑至溴芬蓝接近板子底部，转至半干转电转仪转膜 30 min，TBS 洗膜 5 min，加一抗 4℃过夜，TBST 洗膜 8 min× 3 次，加二抗室温孵育 1 h，TBST 洗膜 8 min× 3 次，加入发光液上机检测 Cirbp 和 TRX 蛋白表达。

1.3 统计分析

用 SPSS17.0 统计软件进行分析，所有数据均用 $\bar{x}$± SD 表示，单因素方差分析用于比较多组间比较，之后的两两比较采用 LSD 法，重复测量方差分析和多因素方差分析用于分析大鼠 4w 的肛温和体重变化情况并进行组间比较。其中，$p < 0.05$ 为具有显著性差异；$p < 0.01$ 为具有极显著性差异。

2 结果

2.1 冷适应模型的建立

我们之前的结果表明 [4]，SD 大鼠 2 周的间歇性冷暴露（4℃，6 h/d，14 d）可诱导形成冷适应。本实验的结果也显示，同 Con 组（36.5 ℃± 0.24）相比，大鼠 4℃，6 h，1 d、1 w 后，CA 组肛温显著降低（1 d：31.4 ℃± 1.22，1 w：33.9 ℃± 0.82；$P < 0.01$），2 w 后冷暴露组同常温组肛温无显著差异（2 w：36.2 ℃± 0.24；3 w：36.7 ℃ ± 0.50；4 w：36.5 ℃ ± 0.66；Fig.1，$P > 0.05$），表明冷适应模型建立成功。HFD+CA 组同 CA 组相比，肛温变化趋势基本一致（数据未列出）。

2.2 CIC 对大鼠体重的影响

前期实验结果表明，CIC 暴露两周后建立的冷适应模型大鼠体重较对照组比显著降低，可能是低温基础代谢率高产热增加的原因。本实验结果与之前结果一致，与 Con 组相比，3 w 和 4 w HFD 组大鼠体重显著性增加（3 w：343.7 g± 15.11，$P = 0.006$，4 w：369.3 g± 12.18，$P < 0.001$），而 CA 组大鼠体重显著降低（3 w：287.1 g± 14.15，$P = 0.001$，4 w：301.6 g± 15.28，$P < 0.001$）。与 HFD 组相比，HFD+CA 组大鼠体重显著性降低（3 w：315.6 g± 6.14，$P < 0.001$，4 w：332.1 g± 16.62，$P < 0.001$）（Fig.2）。

2.3 冷适应对高脂膳食大鼠血清和肝脏 ATP 和 ROS 生成的

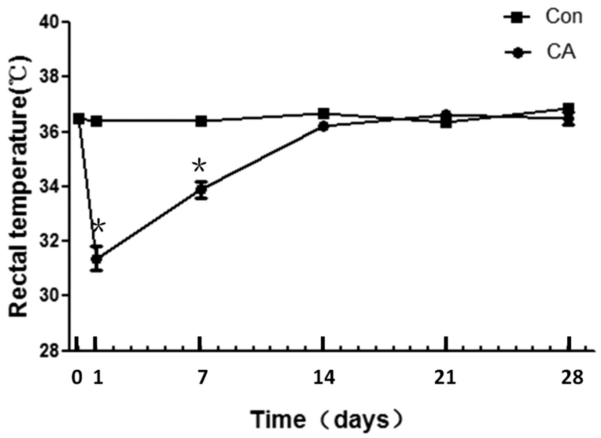


图 1 冷暴露过程中大鼠肛温的变化

Fig.1 The change of rectal temperature in SD rats during cold exposure

Note: Data were expressed as $\bar{x}\pm$ SD, n=8. *$P< 0.05$, compared with Con group.

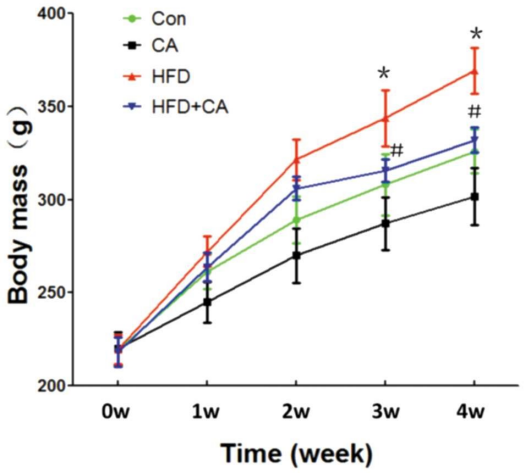


图 2 CIC 暴露对大鼠体重的影响

Fig.2 The change of body mass in SD rats during CIC exposure

Note: Data were expressed as $\bar{x}\pm$ SD, n=8. *$P< 0.05$, compared with Con group. #$P< 0.05$, compared with HFD group.

影响

氧化应激是目前被认为是 HFD 诱导损伤的重要机理之一[12]。ROS 主要来源于线粒体，是生物体内的氧自由基，包括超氧阴离子、H_2O_2、自由基等，过多的 ROS 会损害细胞成分，如脂类、蛋白质及 DNA 等，继发细胞的坏死或凋亡[13]。因此我们通过 DCFA-DA 探针法检测了肝脏 ROS 水平。结果显示，同 Con 组相比，CA 组肝脏 ROS 水平无明显变化（$P = 0.494$），HFD 组 ROS 显著升高（$P < 0.001$）；同 HFD 组相比，HFD+CA 组 ROS 水平显著降低（$P = 0.049$）。说明低温暴露缓解了高脂膳食大鼠肝脏 ROS 水平的升高。

我们之前的实验显示 CIC 暴露 2 w 基础代谢率升高，ATP 生成增加[4]。本实验结果显示，同 Con 组相比，CA 组肝脏 ATP 在 4 w 后仍然处于高水平（$P < 0.001$），而 HFD 组肝脏 ATP 生成没有明显变化（$P = 0.074$）。HFD+CA 组动物肝脏 ATP 生成较单纯 HFD 组显著升高（$P = 0.018$）。

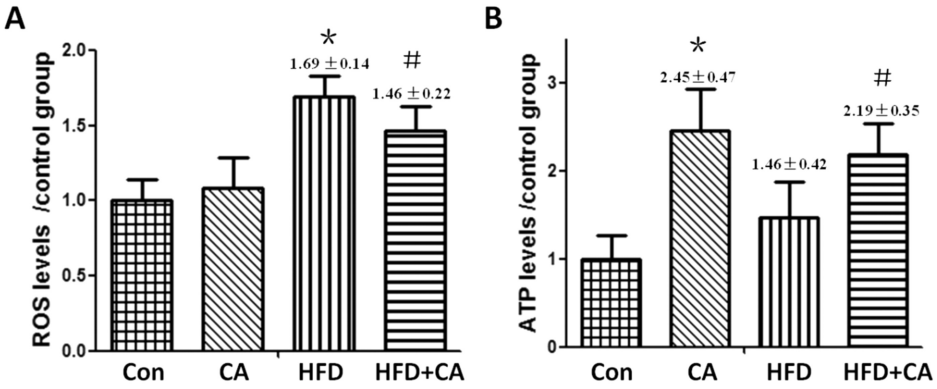


图 3 大鼠肝脏 ROS 和 ATP 水平

Fig.3 The ATP and ROS levels in liver tissues

(A) The levels of ATP in the indicated tissues were measured by luminescence using an ATP detection kit. (B) The levels of ROS in the indicated tissues were assessed by Fluorescence microscope after DCFH-DA staining.

Note: Data were expressed as $\bar{x}\pm$ SD, n=5. *$P< 0.05$, compared with Con group. #$P< 0.05$, compared with HFD group.

2.4 冷应激蛋白 Cirbp 的表达变化

之前的实验表明，冷适应后大鼠代谢相关器官肝脏、骨骼肌等 Cirbp 表达增加[4]。Cirbp 是一种 RNA 结合蛋白，参与多种细胞进程，包括氧化应激，可通过增加其下游的抗氧化蛋白 TRX 的表达，来对抗氧化应激损伤[14]。而上述显示 HFD 和 CA 同时暴露 4 w 较单独 HFD 暴露大鼠肝脏 ROS 水平显著降低（Fig. 3A），因此我们检测了冷应激蛋白 Cirbp 的蛋白。结果显示（Fig.4），同 Con 组相比，CA 组动物肝脏 Cirbp 蛋白表达增加 1.85 倍，差异有统计学意义（$P < 0.001$），HFD 组则无明显变化（$P = 0.593$）。同 HFD 组相比，HFD+CA 组大鼠肝脏 Cirbp 蛋白表达增加 1.86 倍，差异有统计学意义（$P < 0.001$）。

Cirbp 可以同抗氧化物质如 TRX 的 mRNAs 结合从而增加机体抗氧化活性来发挥其细胞保护作用[14]，因此我们检测了 TRX 的表达。结果显示（Fig.4），同 Con 组相比，CA 组动物肝脏 TRX 蛋白表达增加 1.72 倍，有显著差异（$P < 0.001$），HFD 组则无明显变化（$P = 0.594$）。同 HFD 组相比，HFD+CA 组大鼠肝脏 TRX 蛋白表达增加 1.66 倍，有显著差异（$P < 0.001$）。

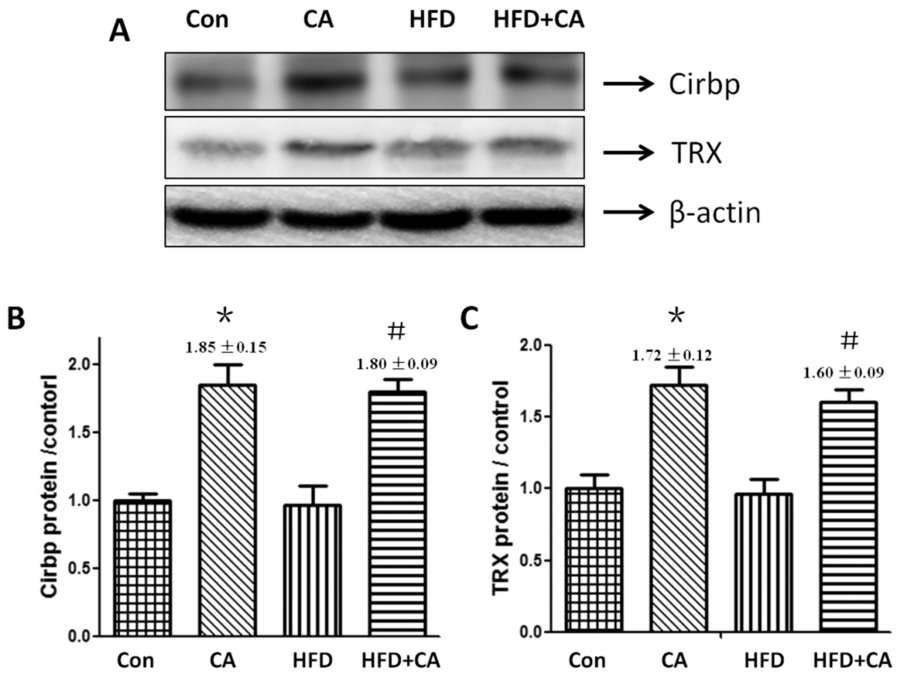


图 4 大鼠肝脏 Cirbp 和 TRX 的蛋白表达

Fig.4 The expression of Cirbp and TRX in liver tissues of rats

The levels of Cirbp protein and TRX in liver tissues of rats were determined by Western blotting(A). β-actin was used as a loading control. The relative amounts of Cirbp (B) and (C) were quantitated and normalized by β-actin.

Note: Data were expressed as $\bar{x}\pm$ SD, n=5. *$P< 0.05$, compared with Con group. #$P< 0.05$, compared with HFD group.

3 讨论

温度改变是一种常见的环境应激形式。低温环境下,机体可通过增加产热来维持体温的恒定。冷适应是机体对冷应激的一种保护性反应，温和低温暴露一定时间可诱导冷适应的形成,从而使体温维持恒定不变。轻度慢性间断性冷暴露(CIC)已被广泛用于建立冷适应研究的动物模型。之前研究表明,大鼠4℃,6 h/d,14 d 即可形成冷适应,体重增长减缓[4],本实验也得到一致的结果，持续暴露至 4 w 体温仍根对照组无显著差异(Fig.1)。而冷适应的大鼠,无论是 CA 组还是 HFD+CA 组,均表现出体重增长减缓的趋势(Fig.2)。

CIC 暴露后大鼠肝脏等器官 ATP 生成增加，相应的 ROS 水平也会升高[4]。本实验中 CIC 暴露 4 w 后 ROS 水平同常温下基本一致,可能是长时间的 CIC 暴露机体被打破的氧化还原平衡重新恢复，这也就意味着抗氧化系统达到一个新的水平,从而拮抗低温时的高代谢率生成的 ROS。高脂膳食增加机体 ROS 的生成和脂质过氧化物的产生[15]。氧化还原失衡和氧化的生物大分子大量聚集与膳食诱导的多种疾病密切相关[8]。研究表明，低温可以影响氧化还原平衡，我们的结果也表明，HFD+CA 组大鼠肝脏 ROS 水平较 HFD 组明显降低,差异具有统计学意义(Fig.3)。而其具体机制仍然不清。

低温条件下,多种蛋白质的合成受到抑制,而冷应激蛋白(cold stress proteins,CSPs)的合成却显著增加。Cirbp 又是 CSPs 的重要成员,Nishiyama 等 1997[16]年首次在小鼠的睾丸细胞中分离鉴定出 Cirbp，是富含甘氨酸的 RNA 结合蛋白家族(glycine-rich RNA-binding protein family,GRP),包含一个 C 端富甘氨酸区和一个 N 端共有序列 RNA 结合域（consensus sequence RNA binding domain,CS-RBD)。Cirbp 在低温、紫外线、缺氧、渗透压改变等条件下表达显著增多,可能同其抑制细胞凋亡,调节氧化还原[17,18],降低细胞的耗氧量和代谢率,广泛参与多种基因的转录、翻译,调节细胞骨架等作用[19-21]。

近年来的研究发现,Cirbp 对应激的的调控作用与硫氧还蛋白(TRX)密切相关。TRX 是一种小分子量蛋白,包含有氧化还原位点,具有许多生物学功能包括保护细胞免于氧化应激损伤的作用[22]。Cirbp 可以与 TRX 的 mRNAs 的 3'-UTR 区域特异性结合,TRX 是应激后细胞存活率的增加有关的蛋白[6,14]。近年来的实验研究表明 TRX 在细胞氧化应激应答后释放且通过减少 ROS 从而对氧化损伤起到保护作用[22]。TRX 通过将 H_2O_2 转化为 H_2O,从而减少氧化物来发挥抑制氧化应激的作用。因此我们检测了肝脏 Cirbp 和 TRX 的蛋白表达,结果均显示 CA 后,这两种蛋白的表达较对照组分别升高 1.85 倍和 1.72 倍;而 HFD+CA 组较 HFD 组这两种蛋白的表达较 HFD 组分别升高 1.86 倍和 1.66 倍,差异均具有统计学意义(Fig.4)。

综上所述,本研究结果表明 CIC 暴露诱导的 CA 的形成能在一定程度上有效改善 SD 大鼠肝脏氧化应激损伤,从而发挥保护作用,其机制可能是 Cirbp 表达升高后增加了抗氧化物质 TRX 的表达从而清除自由基,降低了氧化还原损伤。

参 考 文 献(References)

[1] Zhou LM, Xia SS, Chen Q, et al. Phenotypic flexibility of thermogenesis in the hwamei (Garrulax canorus): responses to cold acclimation [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2016, 310 (4): R330-336

[2] Oelkrug R, Goetze N, Meyer CW, et al. Antioxidant properties of UCP1 are evolutionarily conserved in mammals and buffer

mitochondrial reactive oxygen species[J]. Free Radic Biol Med, 2014, 77: 210-216

[3] Schmitz AE, de Souza LF, et al. Methylglyoxal-Induced Protection Response and Toxicity: Role of Glutathione Reductase and Thioredoxin Systems[J]. Neurotox Res, 2017

[4] Wang X, Che H, Zhang W, et al. Effects of Mild Chronic Intermittent Cold Exposure on Rat Organs [J]. Int J Biol Sci, 2015, 11 (10): 1171-1180

[5] Rubartelli A, Bajetto A, Allavena G, et al. Secretion of thioredoxin by normal and neoplastic cells through a leaderless secretory pathway[J]. J Biol Chem, 1992, 267(34): 24161-24164

[6] Park JS, Park SJ, Peng X, et al. Involvement of DNA-dependent protein kinase in UV-induced replication arrest [J]. J Biol Chem, 1999, 274(45): 32520-32527

[7] Kondo N, Ishii Y, Kwon YW, et al. Redox-sensing release of human thioredoxin from T lymphocytes with negative feedback loops [J]. J Immunol, 2004, 172(1): 442-448

[8] Li W, Tang R, Ouyang S, et al. Folic acid prevents cardiac dysfunction and reduces myocardial fibrosis in a mouse model of high-fat diet-induced obesity[J]. Nutr Metab (Lond), 2017, 14: 68

[9] Kang SS, Mun KC, Seo JH, et al. Cyanate improves insulin sensitivity and hepatic steatosis in normal and high fat-fed mice: Anorexic and antioxidative effects[J]. Chem Biol Interact, 2017

[10] Naito Y, Yoshikawa Y, Yoshizawa K, et al. Beneficial Effect of Bis (Hinokitiolato)Zn Complex on High-fat Diet-induced Lipid Accumulation in Mouse Liver and Kidney [J]. In Vivo, 2017, 31(6): 1145-1151

[11] Fang J, Tang M. Exercise improves high fat diet-impaired vascular function[J]. Biomed Rep, 2017, 7(4): 337-342

[12] Alcala M, Calderon-Dominguez M, Serra D, et al. Short-term vitamin E treatment impairs reactive oxygen species signaling required for adipose tissue expansion, resulting in fatty liver and insulin resistance in obese mice[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0186579

[13] Ciccarese, F, Ciminale V. Escaping Death: Mitochondrial Redox Homeostasis in Cancer Cells[J]. Front Oncol, 2017, 7: 117

[14] Li S, Zhang Z, Xue J, et al. Cold-inducible RNA binding protein inhibits H_2O_2-induced apoptosis in rat cortical neurons [J]. Brain Res, 2012, 1441: 47-52

[15] Yida Z, Imam MU, Ismail M, et al. Edible Bird's Nest attenuates high fat diet-induced oxidative stress and inflammation via regulation of hepatic antioxidant and inflammatory genes [J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15: 310

[16] Nishiyama H, Higashitsuji H, Yokoi H, et al. Cloning and characterization of human CIRP (cold-inducible RNA-binding protein) cDNA and chromosomal assignment of the gene [J]. Gene, 1997, 204(1-2): 115-120

[17] Cen C, Yang WL, Yen HT, et al. Deficiency of cold-inducible ribonucleic acid-binding protein reduces renal injury after ischemia-reperfusion. Surgery, 2016, 160(2): 473-483

[18] Godwin A, Yang WL, Sharma A, et al. Blocking cold-inducible RNA-binding protein protects liver from ischemia-reperfusion injury [J]. Shock, 2015, 43(1): 24-30

[19] De Leeuw F, Zhang T, Wauquier C, et al. The cold-inducible RNA-binding protein migrates from the nucleus to cytoplasmic stress granules by a methylation-dependent mechanism and acts as a translational repressor[J]. Exp Cell Res, 2007, 313(20): 4130-4144

[20] Liao Y, Tong L, Tang L, et al. The role of cold-inducible RNA binding protein in cell stress response[J]. Int J Cancer, 2017, 141(11): 2164-2173

[21] Morf J, Rey G, Schneider K, et al. Cold-inducible RNA-binding protein modulates circadian gene expression posttranscriptionally[J]. Science, 2012, 338(6105): 379-383

[22] Tanaka KI, Shimoda M, Chuang VTG, et al. Thioredoxin-albumin fusion protein prevents copper enhanced zinc-induced neurotoxicity via its antioxidative activity[J]. Int J Pharm, 2017, 535(1-2): 140-147

(上接第 2089 页)

[23] Cicero AF, Colletti A, Rosticci M, et al. Efficacy and tolerability of a combined lipid-lowering nutraceutical on cholesterolemia, hs-CRP level and endothelial function in moderately hypercholesterolemic subjects[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2016, 30(2): 593-598

[24] Mohammadi M, Gozashti MH, Aghadavood M, et al. Clinical Significance of Serum IL-6 and TNF-α Levels in Patients with Metabolic Syndrome[J]. Rep Biochem Mol Biol, 2017, 6(1): 74-79

[25] 张顺芝,孙吉,刘丽华,等.DDAH2 启动子区 -1150C/A 多态性与中国汉族人群冠心病的遗传易感性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(5): 854-857
Zhang Shun-zhi, Sun Ji, Liu Li-hua, et al. Functional Variant in DDAH2 Contributes to the Susceptibility of Coronary Heart Disease in a Chinese Population [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2014, 14(5): 854-857

[26] Lee HY, Kim SY, Choi KJ, et al. A Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and the Tolerability of a Triple Combination of Amlodipine/Losartan/ Rosuvastatin in Patients With Comorbid Essential Hypertension and Hyperlipidemia[J]. Clin Ther, 2017, 39(12): 2366-2379

[27] Kırzıoğlu FY, Özmen Ö, Doğan B, et al. Effects of rosuvastatin on inducible nitric oxide synthase in rats with hyperlipidaemia and periodontitis[J]. J Periodontal Res, 2018, 53(2): 258-266

[28] Calza L, Magistrelli E, Colangeli V, et al. Substitution of nevirapine or raltegravir for protease inhibitor vs. rosuvastatin treatment for the management of dyslipidaemia in HIV-infected patients on stable antiretroviral therapy (Nevrast study)[J]. Infect Dis (Lond), 2017, 49 (10): 737-747

[29] Sharifat N, Mohammad Zadeh G, Ghaffari MA, et al. Endothelin-1 (ET-1) stimulates carboxy terminal Smad2 phosphorylation in vascular endothelial cells by a mechanism dependent on ET receptors and de novo protein synthesis [J]. J Pharm Pharmacol, 2017, 69(1): 66-72

[30] Ye X, Zhang H. Influence of moxibustion temperatures on blood lipids, endothelin-1, and nitric oxide inhyperlipidemia patients [J]. J Tradit Chin Med, 2013, 33(5): 592-596