

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.18.001

· 基础研究 ·

乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂联合非诺贝特对小鼠非酒精性
脂肪肝的治疗效果 *李祖寅¹ 周志杰¹ 邱 晨² 张 鑫¹ 王晓亮^{1,3Δ}

(1 上海交通大学附属第一人民医院普外科 上海 201600; 2 大连大学附属中山医院普外科 辽宁 大连 116001;

3 复旦大学附属中山医院青浦分院普外科 上海 201700)

摘要 目的:探讨乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂(MK-4074)联合非诺贝特对小鼠非酒精性脂肪肝(NAFLD)的脂质含量以及肝功能的改善效果。**方法:**20 只 C57BL/6 小鼠给予 60%高脂饲料连续喂养 8 周构建 NAFLD 小鼠模型后,随机分为安慰剂组、MK-4074 组、非诺贝特组以及 MK-4074 联合非诺贝特治疗组,每组各 5 只,继续高脂喂养并分别给予安慰剂(Placebo)、MK-4074(10 mg/kg/天)、非诺贝特(30 mg/kg/天)、以及 MK-4074(10 mg/kg/天)+非诺贝特(30 mg/kg/天)治疗持续 8 周。治疗结束后对小鼠体重、肝指数、肝脏脂质含量、肝功能以及肝脏病理和肝脏中性粒细胞和巨噬细胞浸润情况进行分析。**结果:**与安慰剂组相比,单用 MK-4074 治疗可显著降低肝指数、肝脏甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、非酯化脂肪酸(NEFA)的含量以及血清 ALT 和 AST 水平,而对小鼠体重和血清 TC 没有显著影响;单用非诺贝特可显著降低小鼠体重,肝脏 TG、TC、NEFA 以及血清 TG、ALT 和 AST 水平,对小鼠的肝指数、血清 TC 没有显著影响;而 MK-4074 与非诺贝特联合治疗可显著降低小鼠体重、肝脏 TG、TC、NEFA,以及血清 TG、ALT 和 AST 水平,降低肝脏脂质积累以及中性粒细胞与巨噬细胞浸润,效果优于 MK-4074 或非诺贝特单药治疗。**结论:**MK-4074 联合非诺贝特可显著减少 NAFLD 小鼠肝脏的脂质含量,改善肝功能。

关键词:MK-4074;非酒精性脂肪肝;非诺贝特;联合治疗

中图分类号:R-33;R575.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)18-3401-05

Therapeutic Effect of Acetyl CoA Carboxylase Inhibitor Combined with
Fenofibrate on Nonalcoholic Fatty Liver Mouse Model*LI Zu-yin¹, ZHOU Zhi-jie¹, QIU Chen², ZHANG Xin¹, WANG Xiao-liang^{1,3Δ}

(1 Department of General Surgery, Shanghai General Hospital, Shanghai, 201600, China;

2 Department of General Surgery, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian University, Dalian, Liaoning, 116001, China;

3 Department of General Surgery, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 201700, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of acetyl CoA carboxylase inhibitor (MK-4074) combined with fenofibrate on hepatic lipid content and liver function in NAFLD mouse model. **Methods:** A total of 20 C57BL/6 mice were fed with high-fat diet (HFD) for 8 weeks to construct NAFLD mouse models, and they were randomly divided into four groups (placebo, MK-4074, fenofibrate and MK-4074 combined with fenofibrate). After 8-week HFD feeding, they were treated respectively with placebo, MK-4074 (10 mg/kg/day), fenofibrate (30 mg/kg/day) and MK-4074 (10 mg/kg/day) combined with fenofibrate (30 mg/kg/day) for additional 8 weeks on the same diet. The body weight, liver/body ratio, hepatic lipid content, liver function and hepatic pathology as well as infiltration of neutrophil and macrophage of mice were analyzed to compare the effect of treatment. **Results:** Compared with the placebo group, MK-4074 treatment can significantly reduce liver/body ratio, hepatic triglyceride (TG), cholesterol (TC) and non-esterified fatty acid (NEFA) content as well as serum ALT and AST levels, but has no significant effect on body weight and serum TC levels. Fenofibrate treatment can significantly reduce the body weight of mice, hepatic TG, TC, and NEFA as well as the levels of serum TG, ALT and AST, while the liver/body ratio of mice and serum TC levels were not affected. The combined treatment of MK-4074 and fenofibrate can significantly reduce the body weight of mice, hepatic TG, TC and NEFA contents as well as serum TG, ALT and AST levels, and pathologically improve hepatic lipid accumulation and infiltration of neutrophil and macrophage of mice, and the effect of combined therapy is better than monotherapy of

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81670514);上海市卫生健康委科研项目(202040065);

上海市“科技创新行动计划”自然科学基金项目(20ZR1411900)

作者简介:李祖寅(1994-),男,硕士研究生,主要研究方向:非酒精性脂肪肝的发病机制及其治疗策略,

电话:18659283597, E-mail: lizuyin2018@163.com

Δ 通讯作者:王晓亮(1975-),男,博士,主任医师、硕士生导师,主要研究方向:胃肠与肝胆疾病的基础与临床研究,

E-mail: xiaoliangwang1975@hotmail.com

(收稿日期:2020-12-29 接受日期:2021-01-25)

MK-4074 or fenofibrate. **Conclusion:** MK-4074 combined with fenofibrate can significantly reduce the lipid content in the liver of NAFLD mice, and improve liver function.

Key words: MK-4074; Nonalcoholic fatty liver; Fenofibrate; Combination therapy

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R575.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)18-3401-05

前言

非酒精性脂肪肝病 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是以肝脏脂质积累为特征的疾病,随着疾病的进展逐渐演变为非酒精性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH),肝硬化(cirrhosis),并且提高患 NAFLD 相关肝癌的几率(NAFLD-HCC)^[1]。研究表明,随着生活水平的提高,营养过剩 (Overnutrition) 和久坐的生活方式 (Sedentary lifestyle) 使得 NAFLD 已经成为发病率仅次于病毒性肝炎的肝脏疾病^[2]。目前 NAFLD 的治疗主要依赖抗炎保肝药、降糖药、降脂药等,近年来乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 抑制剂逐渐引起广大医者的关注。MK-4074 是一种肝脏特异性 ACC 抑制剂,能够阻断肝脏脂质的从头合成途径 (de novo lipogenesis, DNL),改善肝脏的脂质积累,其不良反应会导致血清甘油三酯的水平增加^[3],而非诺贝特本身能够降低血脂以及肝脏脂质积累。因此,本文通过构建 NAFLD 小鼠模型,探讨 MK-4074 联合非诺贝特对小鼠脂肪肝的治疗效果。

1 材料与方法

1.1 实验动物

4-6 周龄 SPF 级 C57BL/6 雄性小鼠 20 只,平均体重 (22.21±1.14 g)。C57BL/6 小鼠购自江苏集萃药康生物科技有限公司,生产许可证号:SCXK(苏)2018-0008。饲养于上海市第一人民医院实验动物中心,实验单位许可证编号:SYXK(沪)2019-0028。本研究中实验动物的开展已通过上海市第一人民医院实验动物中心伦理委员会审核并通过。

1.2 材料

MK-4074 (MCE, 货号:HY-107709), 非诺贝特 (Fenofibrate, Sigma, 货号:F6020), 60%高脂 (Dyets, 货号:HF60), TG (南京建成, 货号:A110-1-1), TC (南京建成, 货号:A111-1-1), NEFA 检测试剂盒 (南京建成, 货号:A042-2-1), ALT (南京建成, 货号:C009-2-1), AST 检测试剂盒 (南京建成, 货号:C010-2-1)。尼罗红 (索莱宝, 货号:N8440), DAPI (索莱宝, 货号:C0065), BCA 试剂盒 (碧云天, 货号:P0012S), 丙二酰辅酶 A (malonyl CoA) ELISA 检测试剂盒 (江莱生物, 货号:JL27837-48T)。

1.3 实验方法

1.3.1 小鼠脂肪肝模型的构建以及治疗过程 将 4-6 周龄的 C57BL/6 小鼠,体重 (22.21±1.14 g),随机分为安慰剂组 (Placebo), MK-4074 组 (MK-4074), 非诺贝特组 (Feno) 以及 MK-4074 联合非诺贝特组 (MK-4074+Feno), 每组各 5 只。所有小鼠均采用 SPF 级的 60%高脂饲料 (HFD) 连续喂养 8 周以构建 NAFLD 小鼠模型^[4], 然后继续高脂喂养并分别给予安慰剂 (Placebo), MK-4074 (10 mg/kg/天), 非诺贝特 (30 mg/kg/天), 以及

MK-4074 (10 mg/kg/天)+非诺贝特 (30 mg/kg/天) 治疗持续 8 周。所有小鼠饲养于标准环境中:明暗交替各 12 h, 温度 (24±2)℃, 湿度 35%-50%, 小鼠自由进食以及饮水。

1.3.2 小鼠肝脏以及血清脂质指标的检测 治疗结束后,进行体重测量。禁食 12 h 后行剪尾法收集小鼠 200 μL 静脉血,以 4000 r/min 离心 15 min, 分离上层血清。用甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、非酯化脂肪酸 (NEFA)、ALT 以及 AST 检测试剂盒测各组血脂含量以及肝功能。处死小鼠并取下完整的肝脏,用 PBS 清洗、擦干后称量肝重,并计算肝指数 (肝指数=肝脏质量/体重)。随后取 100 mg 小鼠肝脏加入 500 μL PBS 以及磁珠,用磁力搅拌器搅拌 5 分钟,获得肝脏匀浆。随后按照试剂盒说明书分别检测小鼠肝脏脂质、肝功能以及丙二酰辅酶 A 等指标,并用 BCA 法检测蛋白质浓度。

1.3.3 肝脏病理学检查 HE 染色:取固定部位肝 (肝左叶), 固定于组织固定液 24 h, 按依次按照步骤:石蜡包埋、脱蜡至水、苏木素染色、伊红染色、脱水封片进行,最后光镜下镜检。尼罗红染色:肝脏经脂肪固定液固定 24 h 以上,行冰冻切片并自然晾干。滴加尼罗红染色液于组织上,染色 10 min, PBS 浸洗 (轻洗几秒)。切片凉干后滴加 DAPI 染液进行细胞核染色,染色 8 min, 蒸馏水 3 缸浸洗 (每次轻洗几秒)。沥干后抗荧光淬灭剂封片,荧光显微镜镜检 (尼罗红染色需全程避光)。

1.3.4 免疫荧光染色 1、石蜡切片脱蜡,进行抗原修复并封闭。2、加一抗:吸水纸吸弃封闭液,在切片上滴加用 PBS 配置的兔一抗 (F4/80 1:200; CD11b 1:200), 切片置于湿盒内 4℃ 孵育 12 h。3、加二抗 (此步骤开始避光):切片用 PBS 洗涤 3 次,每次 5 min。切片沥干后滴加与抗兔荧光二抗 (绿), 常温孵育 60 min。4、DAPI 复染细胞核: PBS 洗涤 3 次,每次 5 min。切片沥干后滴加 DAPI 染液,孵育 10 min。5、封片:切片用 PBS 洗涤 3 次,每次 5 min。切片沥干后用封片剂封片、镜检。

1.4 统计学分析

连续型变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 法 (Least significant difference)。 $P < 0.05$ 表示差异统计学意义, 且标记为 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。所有数据均使用 SPSS 25.0 (IBM, 美国) 软件进行分析。

2 结果

2.1 各组小鼠体重、肝指数、以及肝脏脂质含量的比较

经过 8 周的治疗后, 单独使用 MK-4074 治疗对小鼠的体重没有影响, 而单用非诺贝特 (Feno) 以及 MK-4074 与非诺贝特联用 (MK-4074+Feno) 可显著降低小鼠的体重, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, 图 1)。MK-4074 治疗后可降低小鼠的肝指数, 但非诺贝特组以及联合用药组的肝指数与安慰剂组 (Placebo) 相比差异无统计学意义, 产生这种现象的原因是由于 MK-4074 的作用仅在于减轻肝脏重量, 但对体重的影响较小, 而非诺贝

特单药治疗以及与 MK-4074 联合治疗不仅仅对肝重有改善作用,同时也可以降低小鼠的体重。此外,单用 MK-4074、非诺贝特以及双药联用均可降低肝脏 TG、TC、NEFA 含量,差异有统

计学意义($P<0.01$,图 1)。与单药治疗相比,联合用药虽然显示出有进一步降低肝脏脂质含量的趋势,然而差异尚未达到统计学意义。

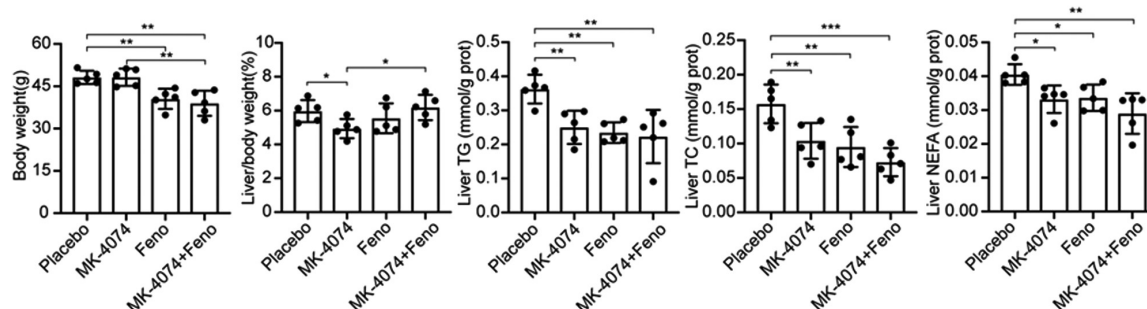


图 1 各组小鼠体重、肝指数、肝脏脂质含量的比较

Fig.1 Comparison of body weight, liver/body ratio and hepatic lipid content of mice in each group

2.2 各组小鼠血清 TG 和 TC 的水平

如图 2 所示,单用非诺贝特以及双药联合治疗均可显著降低血清 TG 的水平($P<0.05$),而单独使用 MK-4074 则对血清 TG 没有影响。此外,三种治疗方法对血清 TC 水平未产生明显影响。

2.3 各组小鼠血清 ALT 和 AST 的水平

如图 2 所示,与安慰剂组相比,使用单独 MK-4074、非诺贝特治疗以及双药联合治疗,均可降低小鼠血清 ALT 和 AST 水

平,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 各组小鼠肝脏丙二酰辅酶 A 的水平

经过 8 周的治疗,与安慰剂组相比,单独使用 MK-4074 以及与非诺贝特联合使用均可降低小鼠肝脏丙二酰辅酶 A (Malonyl-CoA) 的含量,差异有统计学意义($P<0.01$,图 2),而单独使用非诺贝特则对肝脏丙二酰辅酶 A (Malonyl-CoA) 的含量没有显著影响。

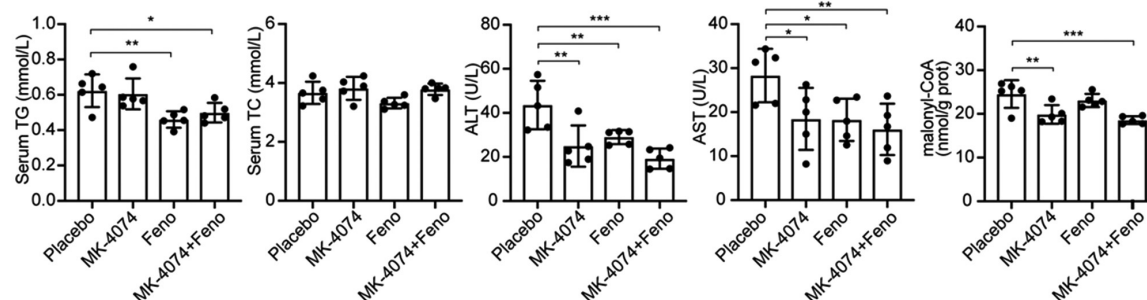


图 2 各组小鼠血脂含量、肝功能以及丙二酰辅酶 A 的水平

Fig.2 Serum lipid content, liver enzymes and hepatic malonyl-CoA levels of mice in each group

2.5 肝脏病理结果

光镜下观察,未经治疗(安慰剂组)的小鼠肝脏切片可见肝小叶出现广泛的气球样变性,尼罗红染色结果显示脂滴大且密集,分布于核周。经过 MK-4074 或非诺贝特治疗后,肝细胞核周的气球样变性明显减轻,脂滴变小、稀疏,并且这种改善现象在联合用药组更明显(图 3)。由此可见, MK-4074 与非诺贝特联用对脂肪肝改善作用显著。

2.6 中性粒细胞和巨噬细胞浸润情况

免疫荧光结果显示(如图 4),与未经治疗(Placebo)的小鼠相比, MK-4074 与非诺贝特联用可以显著降低中性粒细胞(CD11b)和巨噬细胞(F4/80)浸润情况,而单用 MK-4074 或非诺贝特的效果则介于两者之间。

3 讨论

NAFLD 涵盖了广泛的肝脏异常状态,从单纯脂肪变性

(Simple steatosis, SS)到非酒精性肝炎(Nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 伴或不伴有肝纤维化(Hepatic fibrosis), 并最终演变成肝硬化(Cirrhosis)以及其相关肝癌(NAFLD-HCC)^[5]。NAFLD 患者在未来将占全球人口的 25%, 其中 2% 的群体会演变成 NASH^[6]。有研究表明,一系列代谢综合征如,肥胖、II 型糖尿病等被认为是 NAFLD 的高危因素^[7-9]。从发病的原因上看,目前普遍认为以下几个原因会导致过量的脂质在肝脏堆积: 1. 内脏脂肪组织脂解增加^[10], 导致血液中游离脂肪酸增多; 2. 肝脏脂质从头合成途径的上调; 3. 饮食中的脂肪含量高以及营养过剩; 4. 遗传因素: 部分患者携带如 PNPLA3, TM6SF2 等基因的单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNPs), 也会导致患 NAFLD 的风险增加^[11,12]。尽管单纯脂肪变性预后较好, 并且在一定干预条件下可被逆转^[13]。但随着疾病的进展, 发展到 NASH 以及肝纤维化时, 将有极大的风险罹患肝癌^[14], 因此对 NAFLD 的早期干预至关重要。为此本研究引用潘磊, 等学

者的高脂喂养 C57BL/6 小鼠 8 周来模拟 NAFLD 疾病早期单纯脂肪变性过程^[4], 施以不同的治疗措施, 以探讨 ACC 抑制剂

和贝特类药物联用对小鼠脂肪肝的影响。

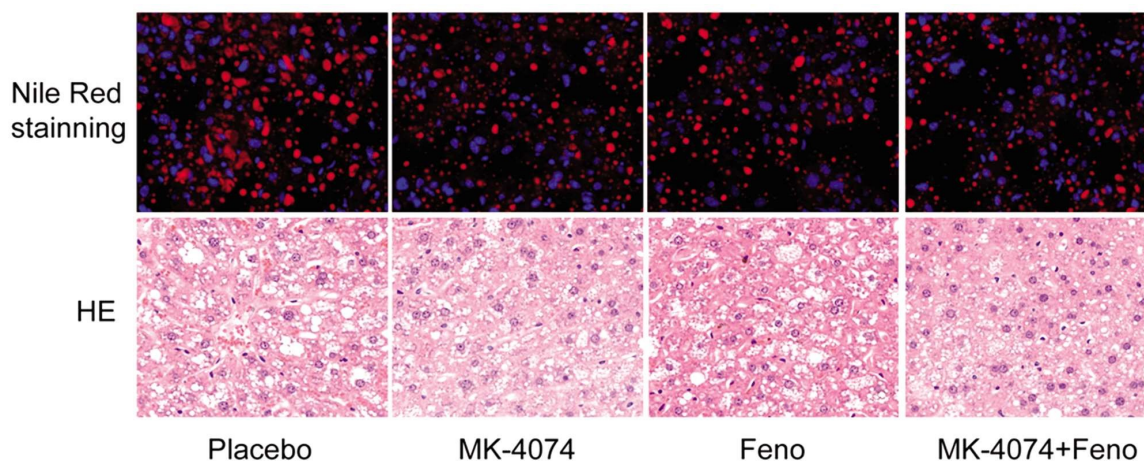


图 3 各组小鼠肝脏病理切片尼罗红染色(上)和 HE 染色(下)的结果

Fig.3 Results of Nile Red staining (top) and H&E staining (bottom) of pathological sections of mouse liver in each group

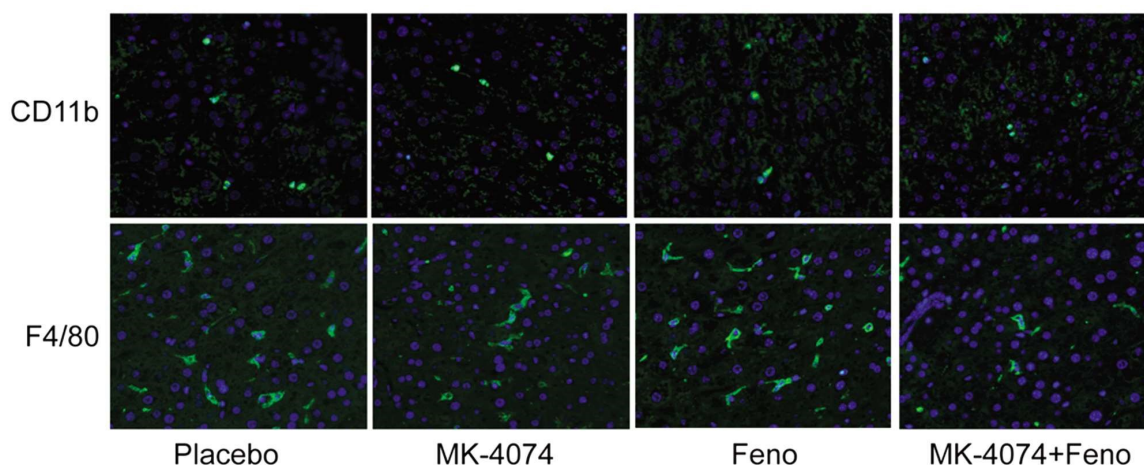


图 4 各组中性粒细胞(CD11b)和巨噬细胞(F4/80)浸润情况

Fig.4 Infiltration of neutrophils (CD11b) and macrophages (F4/80) in each group

贝特类(Fibrates)药物对于通常用于高脂血症的治疗,而非诺贝特属于二代贝特酸类药物,可以降低血脂。在作用机理方面,非诺贝特是过氧化物酶体增殖物活体受体(Peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)的激动剂,可以选择性的激活 PPAR α 受体,从而激活线粒体脂肪酸的 β -氧化(fatty acid β -oxidation),增加肝脏的脂质消耗去路,从而改善 NAFLD^[15]。因此,大量临床前以及临床研究证实了非诺贝特对早期 NAFLD 的治疗效果^[16,17]。而本研究中,通过 8 周的非诺贝特治疗,证实了其对小鼠肝脏脂质含量如肝脏 TG、TC、NEFA 等具有明显的改善效果。值得注意的是,贝特类药物本身具有肝毒性,因此对于已有肝功能损害的非酒精性脂肪肝肝炎、肝纤维化以及肝硬化等阶段并不推荐使用贝特类降脂药来治疗^[18,19]。

此外,NAFLD 的发生发展还与肝脏脂肪酸从头合成途径的上调有关,目前已有许多针对该途径的抑制剂用来治疗非酒精性脂肪肝^[20,21],例如针对 SREBP-1c 的抑制剂 Fatostatin,以及本文所述的 ACC 抑制剂,如 MK-4074 以及 PF-05175157 和 GS-0976, 后者均为广谱 ACC 抑制剂。乙酰辅酶 A 羧化酶 (Acetyl CoA carboxylase, ACC)是从头合成途径的限速酶,其主

要功能是催化乙酰辅酶 A 形成丙二酰辅酶 A (Malonyl-CoA)。MK-4074 是肝脏特异性 ACC 抑制剂 (ACC inhibitor),因此可通过抑制该酶的活性从而阻断肝脏脂质从头合成途径,减少其合成从而改善脂肪肝。在本研究中,通过 8 周的 MK-4074 治疗,观测到了其降低丙二酰辅酶 A 的作用。作为肝脏脂质从头合成途径的中间代谢产物,丙二酰辅酶 A 会别构抑制(Allosteric inhibition)脂肪酸 β -氧化限速酶肉毒碱脂酰转移酶 I (Carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A)的活性,下调脂肪酸氧化的过程^[22]。因此 MK-4074 治疗有助于解除丙二酰辅酶 A 对 CPT1A 酶的抑制作用,促进细胞内游离脂肪酸氧化 β -氧化,增加能量消耗从而降低肝脏脂质积累。以往的研究表明 MK-4074 可显著降低肝脏的脂肪含量,治疗效果优于吡格列酮(pioglitazone),但是 MK-4074 的副作用在于会导致受试者血清甘油三酯的水平增加^[23],然而在本研究中小鼠 NAFLD 模型的血清 TG 和 TC 并没有表现出明显的升高,但是与非诺贝特联合治疗却显著降低 TG 和 TC 的水平,提示 MK-4074 与非诺贝特联合用药对肥胖患者的脂肪肝以及血脂的治疗作用。免疫荧光结果表明,MK-4074 与非诺贝特联用可降低中性粒细

胞和巨噬细胞的浸润,提示对NAFLD从SS向NASH进展有抑制作用。

综上所述,本研究通过高脂喂养C57BL/6小鼠,模拟人体NAFLD发生发展过程,以探讨MK-4074与非诺贝特联用对NAFLD小鼠模型的治疗效果。实验结果表明:MK-4074与非诺贝特联用可显著减轻小鼠体重,减少肝脏脂质含量,降低ALT和AST水平,减轻肝损伤;病理上可改善肝脏脂肪变性,减少中性粒细胞以及巨噬细胞浸润,治疗效果优于单独使用MK-4074或者非诺贝特治疗,疗效确切。MK-4074与非诺贝特联用可改善高脂喂养小鼠的肝脏脂质积累,提示MK-4074与非诺贝特联用对NAFLD患者的可能治疗作用,但仍需临床试验以探讨该联合疗法对临床患者NAFLD的潜在治疗价值。

参考文献(References)

- [1] Soto-Angona O, Anmella G, Valdes-Florado MJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as a neglected metabolic companion of psychiatric disorders: common pathways and future approaches [J]. BMC Med, 2020, 18(1): 261
- [2] Song G, Xiao C, Wang K, et al. Association of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 gene polymorphisms with susceptibility of nonalcoholic fatty liver disease in a Han Chinese population [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(33): e4569
- [3] Kim CW, Addy C, Kusunoki J, et al. Acetyl CoA Carboxylase Inhibition Reduces Hepatic Steatosis but Elevates Plasma Triglycerides in Mice and Humans: A Bedside to Bench Investigation [J]. Cell Metab, 2017, 26(2): 394-406 e396
- [4] 潘磊,张金彪,崔荣岗,等.非酒精性脂肪肝C57BL/6小鼠模型的建立[J].中国组织工程研究,2016,20(40):6054-6059
- [5] Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH[J]. Transplantation, 2019, 103(1): e1-e13
- [6] Lonardo A, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. Hepatology, 2016, 64 (4): 1388-1389
- [7] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. Nat Med, 2018, 24(7): 908-922
- [8] Tavaglione F, Targher G, Valenti L, et al. Human and molecular genetics shed lights on fatty liver disease and diabetes conundrum [J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2020, 3(4): e00179
- [9] Hazer I, Kabukcu HO, Yagci M, et al. The association of lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity[J]. Turk Pediatri Ars, 2020, 55(3): 263-269
- [10] Yang A, Mottillo EP. Adipocyte lipolysis: from molecular mechanisms of regulation to disease and therapeutics [J]. Biochem J, 2020, 477(5): 985-1008
- [11] Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Genet, 2008, 40(12): 1461-1465
- [12] Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease[J]. Nat Genet, 2014, 46(4): 352-356
- [13] Zhu C, Tabas I, Schwabe RF, et al. Maladaptive regeneration - the reawakening of developmental pathways in NASH and fibrosis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020
- [14] Pocha C, Kolly P, Dufour JF. Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Related Hepatocellular Carcinoma: A Problem of Growing Magnitude [J]. Semin Liver Dis, 2015, 35(3): 304-317
- [15] Yavarow ZA, Kang HR, Waskowicz LR, et al. Fenofibrate rapidly decreases hepatic lipid and glycogen storage in neonatal mice with glycogen storage disease type Ia [J]. Hum Mol Genet, 2020, 29(2): 286-294
- [16] Abdelmoneim D, El-Adl M, El-Sayed G, et al. Protective effect of fenofibrate against high fat-high fructose diet induced non-obese NAFLD in rats[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2020
- [17] El-Haggag SM, Mostafa TM. Comparative clinical study between the effect of fenofibrate alone and its combination with pentoxifylline on biochemical parameters and liver stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Hepatol Int, 2015, 9(3): 471-479
- [18] 江建军. 非诺贝特治疗脂肪肝肝功能异常者高甘油三酯血症的安全性[J]. 心血管康复医学杂志, 2003, (04): 340-342
- [19] 李丹, 李异玲. 非诺贝特在非酒精性脂肪性肝病大鼠中的作用探讨[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(02): 144-147
- [20] Softic S, Gupta MK, Wang GX, et al. Divergent effects of glucose and fructose on hepatic lipogenesis and insulin signaling[J]. J Clin Invest, 2017, 127(11): 4059-4074
- [21] Zhang Y, Li C, Li X, et al. Trimetazidine improves hepatic lipogenesis and steatosis in nonalcoholic fatty liver disease via AMP-KChREBP pathway[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(3): 2174-2182
- [22] Hodson L, Gunn PJ. The regulation of hepatic fatty acid synthesis and partitioning: the effect of nutritional state [J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(12): 689-700
- [23] Kim CW, Addy C, Kusunoki J, et al. Acetyl CoA Carboxylase Inhibition Reduces Hepatic Steatosis but Elevates Plasma Triglycerides in Mice and Humans: A Bedside to Bench Investigation [J]. Cell Metab, 2017, 26(3): 576