

二苯乙烯苷经PPAR α 信号通路激活自噬治疗大鼠高脂性脂肪肝的作用研究

赵 喜*,王小蓉,程金妹,陈爱春

南通大学医学院生殖医学研究院,江苏 南通 226001

[摘要] 目的:观察二苯乙烯苷(TSG)对高脂性脂肪肝大鼠的治疗作用,并从PPAR α 信号通路研究其可能的作用机制。方法:将雄性SD大鼠随机分为正常组、模型组、TSG(80 mg/kg)组、MK886+TSG(80 mg/kg)组。采用高脂饮食建立大鼠高脂性脂肪肝模型,给予二苯乙烯苷治疗6周,然后测定血清和肝组织中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和游离脂肪酸(FFA)水平,测定肝重系数及血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平;光镜检查肝脏的病理形态学改变。同时采用Western blot法检测各组大鼠肝脏中过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)、自噬相关蛋白LC3 I、LC3 II、Beclin 1及p62的表达情况。结果:与模型组相比,TSG给药6周后,能显著降低脂肪肝大鼠血清中TC、TG和FFA水平,肝组织中TG、FFA含量和肝重系数,及血清中ALT和AST水平($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);同时病理检查结果显示,TSG给药组大鼠肝组织脂肪变性明显减轻。Western blot检测结果显示,TSG可明显上调肝组织中PPAR α 蛋白的表达,上调LC3 II、Beclin 1蛋白的表达,并下调p62的表达($P < 0.01$)。当预先使用PPAR α 拮抗剂MK886时,TSG的作用明显减弱或消失。结论:TSG对高脂性脂肪肝大鼠具有明显的治疗作用,其机制可能与通过激活PPAR α 后,上调LC3 II、Beclin 1和下调p62的蛋白表达而激活细胞自噬,从而促进脂滴的降解,改善肝脏脂质代谢紊乱有关。

[关键词] 二苯乙烯苷;高脂性脂肪肝;PPAR α ;自噬

[中图分类号] R575.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)12-1679-04

doi:10.7655/NYDXBNS20181203

Therapeutic effect of 2,3,4',5-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside on hyperlipidemic fatty liver in rats by activating PPAR α pathway of autophagy

Zhao Xi*, Wang Xiaorong, Cheng Jinmei, Chen Aichun

Institute of Reproductive Medicine, Nantong University, Nantong 226001, China

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of 2,3,4',5-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside (TSG) on hyperlipidemic fatty liver in rats, and explore the potential mechanisms by PPAR α signaling pathway. **Methods:** SD rats were randomly divided into control group, model group, TSG 80 mg/kg group, MK886 plus TSG 80 mg/kg group. The rat model was established by orally feeding high-fat emulsion for 4 weeks. Then TSG was administered to these rats for 6 weeks. TC, TG and FFA levels in serum and hepatic tissues, hepatic weight coefficient, the levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in serum were measured; and the hepatic histopathological changes were observed. Meanwhile, the expressions of PPAR α , LC3 I, LC3 II, Beclin 1 and p62 proteins in hepatic tissues were measured by Western blot. **Results:** Compared with the model group, TSG could significantly decrease TC, TG and FFA levels in serum, TG and FFA contents in hepatic tissues, hepatic weight coefficient, and also the serum levels of ALT and AST ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Meanwhile, the histological evaluation of liver specimens revealed that lipid accumulation in TSG-treated group was obviously ameliorated. Western blot results showed that TSG could markedly up-regulated the expressions of hepatic PPAR α , LC3 II, Beclin 1 proteins, and down-regulated the expression of p62 ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). However, the effect of TSG was weakened or cancelled when pretreatment with PPAR α antagonist MK886. **Conclusion:** TSG was effective in treating hyperlipidemic fatty liver in rats, and its mechanism might be related to the up-regulation of LC3 II and Beclin 1 protein expressions, down-regulation of p62 protein expression to activate autophagy by activation of PPAR α , and eventually to improve lipid metabolism.

[Key words] 2,3,4',5-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside; hyperlipidemic fatty liver; peroxisome proliferator-activated receptor α ; autophagy

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(12): 1679-1682, 1687]

[基金项目] 国家自然科学基金(81202879)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhaoxi2010@ntu.edu.cn

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为我国最为常见的慢性非传染性疾病之一。随着国人生活水平的不断提高,NAFLD的发病率迅速增长。NAFLD包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎和肝硬化。其中,非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL)以肝细胞脂肪变性和脂肪沉积为主要病理特征,而高脂性脂肪肝属于NAFL的一种类型,是我国常见的高发肝脏疾病,如不进行有效治疗,可发展为脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化,更严重者则可进一步发展为肝癌^[1-2],对人类健康构成严重危害。

2,3,4',5-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷(简称二苯乙烯苷,2,3,4',5-tetrahydroxystilbene-2-O-β-D-glucoside, TSG)是何首乌的主要有效成分,又名芪多酚。近年来研究表明,TSG的药理作用主要包括抗动脉粥样硬化、抗肿瘤、抗氧化和抗炎、神经细胞保护作用等^[3-4]。但对脂肪肝的作用则少见报道。本研究建立高脂饮食诱导大鼠高脂性脂肪肝模型,并预先使用过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferators activate receptors, PPAR α)拮抗剂MK886,来研究TSG治疗高脂性脂肪肝的作用和机制。

1 材料和方法

1.1 材料

TSG(110844-200607,中国药品生物制品检定所)。总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)测定试剂盒(北京北化康泰临床试剂有限公司);游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所)。MK886(PPARα拮抗剂, Cayman 化工有限公司, 美国),临用时用1%二甲亚砜(DMSO)溶液配制。抗PPAR α、抗LC3 II、抗Beclin 1、抗GAPDH和抗p62抗体(Abcam公司, 英国)。

1.2 方法

1.2.1 大鼠高脂性脂肪肝模型建立及分组给药

动物及饲料均由南通大学实验动物中心提供[许可证号:SYXK9(苏)2002-0022]。体重160~200 g, SPF级雄性SD大鼠32只,饲养于干燥、通风、控温、控湿的环境。参照文献^[5]的造模方法,将SD大鼠随机分为正常对照组和模型组。模型组大鼠每天灌服高脂乳10 mL/kg, 1次/d。正常对照组给予等体积

蒸馏水灌服,普通饲料喂养,连续4周后,模型组中随机抽取3只大鼠,取肝脏做病理切片,光镜下观察,判断大鼠高脂性脂肪肝是否已形成。预实验结果显示,TSG 80 mg/kg灌胃治疗6周,对高脂性脂肪肝大鼠具有明显治疗作用。从第5周开始,随机分为模型组、TSG 80 mg/kg组和MK886+TSG 80 mg/kg组,每组大鼠7只,连续给药6周。MK886为PPAR α的拮抗剂,用1% DMSO溶解^[6],然后以1 mg/kg的剂量行腹腔注射,2 h后再灌胃给予TSG。同时,正常对照组和模型组大鼠灌胃给予等量蒸馏水。

1.2.2 血清和肝脂质水平测定

给药6周末,各组大鼠禁食12 h,不禁水,乙醚麻醉,腹主动脉取血,3 500 r/min离心15 min后取上清,严格按照试剂盒说明书测定血清中TC、TG、FFA、ALT和AST水平。同时取大鼠右叶肝组织,按肝组织重量1:9加生理盐水,匀浆机匀浆,制成10%组织匀浆,测定肝脏中TC、TG和FFA含量。并测定肝重系数。

1.2.3 肝组织学评价

另取同一部位新鲜肝组织,用4%多聚甲醛溶液固定,然后脱水透明、浸蜡、石蜡包埋、切片和贴片、HE染色和封片。最后在光镜下观察肝脏病理组织学改变,根据组织学变化,将肝脏脂肪变性程度分为-、+、++和+++ 4个等级^[7]。

1.2.4 Western blot

蛋白裂解液提取各组大鼠肝组织总蛋白,BCA法测定蛋白浓度并定量。上样,SDS-PAGE凝胶电泳,转膜至PVDF膜,5%脱脂牛奶溶液封闭1 h,分别加入PPAR α、LC3 II、Beclin 1及p62一抗,4 °C过夜;TBST洗膜,加二抗37 °C孵育1 h;再次洗膜,用奥德赛红外成像系统扫描蛋白条带。以GAPDH为内参。

1.3 统计学方法

采用GraphPad Prism 5软件进行作图,采用SPSS 20.0软件进行数据分析,数据表示为均数±标准差($\bar{x} \pm s$),多组比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),对肝脏的病理学检查结果采用等级资料的秩和检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对大鼠血清中TC、TG和FFA水平的影响

脂肪肝模型组大鼠血清TC、TG和FFA水平较正常对照组显著升高($P < 0.01$, 表1)。在给予80 mg/kg TSG治疗6周后,大鼠血清中TC、TG和FFA水平均明显降低($P < 0.01$)。当预先给予

PPAR α 拮抗剂MK886时,TSG降低血脂水平的作用明显减弱或消失($P < 0.01$)。

2.2 对大鼠肝组织中TC、TG和FFA含量的影响

与正常对照组相比,模型组大鼠肝组织中TC、TG和FFA含量显著上升($P < 0.01$,表2)。在给予80 mg/kg TSG治疗后,大鼠肝组织中TG和FFA含量均明显下降($P < 0.01$)。当预先给予MK886时,TSG降低肝组织中TG和FFA含量的作用明显被阻断($P < 0.01$)。

2.3 对大鼠肝重系数及血清中ALT、AST水平的影响

脂肪肝大鼠肝重系数,及血清中ALT、AST水平较正常对照组明显增加,而TSG可以降低大鼠肝重系数及血清中ALT、AST水平($P < 0.05$, $P < 0.01$,表3),提示TSG对肝脏具有一定保护作用。当预先给予MK886时,TSG的作用明显减弱或消失($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2.4 肝脏组织形态学检验

病理切片结果如图1所示,HE染色图表明正常

对照组大鼠肝细胞结构正常,肝索排列整齐。模型组大鼠肝细胞肿胀呈圆形,可见较大弥漫性脂质空泡,并有融合现象。经TSG治疗后,肝细胞内脂滴明显减少,肝索排列较整齐,脂肪变性程度明显减轻,但当预先给予MK886时,TSG减轻肝脏脂肪变性和脂肪沉积的作用明显被阻断($P < 0.01$,图1)。

2.5 TSG对自噬相关蛋白表达的影响

Western blot结果显示,与正常对照组相比较,模型组大鼠肝组织中PPAR α 蛋白表达明显降低,同时自噬相关蛋白LC3 II、Beclin 1表达显著降低,但p62表达显著增加($P < 0.01$)。TSG治疗后,能显著升高肝组织中PPAR α 蛋白的表达,同时增加LC3 II和Beclin 1的表达,并抑制p62的表达,提示TSG能够提高肝细胞自噬水平($P < 0.01$,图2)。当预先给予MK886时,二苯乙烯苷增加PPAR α 蛋白表达的作用明显被阻断,同时对自噬相关蛋白LC3 II、Beclin 1及p62的调控作用减弱或消失($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表1 二苯乙烯苷对高脂性脂肪肝大鼠血清中TC、TG和FFA水平的影响

Table 1 Effects of TSG on serum levels of TC, TG and FFA in rats with hyperlipidemic fatty liver

组别	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	FFA(μ mol/L)
正常对照组	1.71 \pm 0.04	0.55 \pm 0.12	639 \pm 67
模型组	2.76 \pm 0.17 [#]	0.92 \pm 0.18 [#]	994 \pm 86 [#]
TSG 80 mg/kg组	2.11 \pm 0.12 [*]	0.62 \pm 0.06 [*]	601 \pm 56 [*]
MK886+TSG 80 mg/kg组	2.67 \pm 0.20 [△]	0.86 \pm 0.05 [△]	955 \pm 79 [△]

与正常对照组比较,[#] $P < 0.01$;与模型组比较,^{*} $P < 0.01$;与TSG 80 mg/kg组比较,[△] $P < 0.01$ 。

表2 二苯乙烯苷对高脂性脂肪肝大鼠肝组织中TC、TG和FFA含量的影响

Table 2 Effects of TSG on contents of TC, TG and FFA in hepatic tissue in rats with hyperlipidemic fatty liver

组别	TC(mg/g wet tissue)	TG(mg/g wet tissue)	FFA(μ mol/g wet tissue)
正常对照组	2.55 \pm 0.26	7.47 \pm 0.96	92.8 \pm 8.7
模型组	19.14 \pm 3.11 [#]	48.13 \pm 7.04 [#]	161.7 \pm 16.1 [#]
TSG 80 mg/kg组	17.69 \pm 2.36	18.53 \pm 4.01 [*]	89.2 \pm 10.4 [*]
MK886+TSG 80 mg/kg组	18.03 \pm 2.15	41.21 \pm 5.63 [△]	143.5 \pm 12.8 [△]

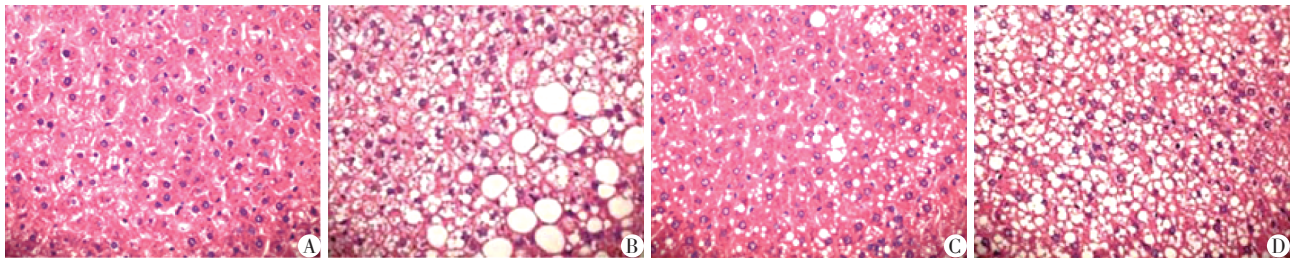
与正常对照组比较,[#] $P < 0.01$;与模型组比较,^{*} $P < 0.01$;与TSG 80 mg/kg组比较,[△] $P < 0.01$ 。

表3 二苯乙烯苷对大鼠肝重系数及血清中ALT、AST水平的影响

Table 3 Effects of TSG on coefficient of hepatic weight and serum levels of ALT and AST in rats with hyperlipidemic fatty liver

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	Liver index(g/100 g)
正常对照组	33.44 \pm 4.57	84.82 \pm 6.52	2.48 \pm 0.27
模型组	50.04 \pm 5.21 ^{##}	99.50 \pm 7.87 [#]	3.77 \pm 0.33 ^{##}
TSG 80 mg/kg组	36.16 \pm 3.51 [*]	82.52 \pm 6.14 [*]	2.89 \pm 0.22 [*]
MK886+TSG 80 mg/kg组	44.30 \pm 4.73 [△]	92.21 \pm 5.79 [△]	3.59 \pm 0.13 ^{△△}

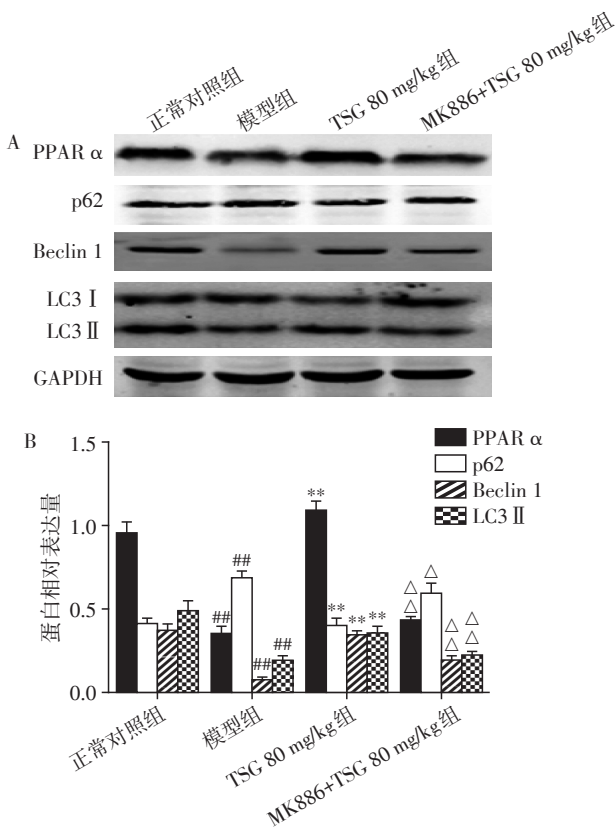
与正常对照组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与模型组比较,^{*} $P < 0.01$;与TSG 80 mg/kg组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$ 。



A: 正常对照组; B: 模型组; C: TSG 80 mg/kg 组; D: MK886+TSG 80 mg/kg 组。

图1 肝组织形态学观察结果(HE, ×400)

Figure 1 Histopathological changes of rat liver(HE, ×400)



与正常对照组比较, # $P < 0.01$; 与模型组比较, ** $P < 0.01$; 与 TSG 80 mg/kg 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ ($n=3$)。

图2 肝组织中 PPAR α 蛋白及自噬相关蛋白的表达

Figure 2 Expressions of PPAR α and autophagy-related proteins in hepatic tissues

3 讨论

NAFLD 主要表现为全身脂质代谢紊乱, 肝脏脂质蓄积, 治疗的主要目标是纠正脂代谢紊乱, 减轻肝脏脂肪沉积。目前, 针对 NAFLD 的治疗主要是加强锻炼和控制饮食, 或服用贝特类或噻唑烷二酮类药物, 但这些药物具有潜在不良反应。因此, 寻求有效治疗药物, 具有广阔的研究前景和重要意义。

本实验结果表明, 大鼠灌服高脂乳剂 4 周后, 血

清及肝脏中脂质水平显著增加, 脂肪肝模型建立成功, 同时肝重系数明显升高, 肝功能明显受损。经过 TSG 80 mg/kg 连续治疗 6 周后, 血脂和肝脂水平显著降低, 肝重系数降低, 肝功能水平恢复。更重要的是, 病理学检查结果进一步表明, TSG 可显著减轻肝脏脂肪变性及脂肪沉积, 以上研究结果显示, TSG 可以改善高脂性脂肪肝大鼠的脂质代谢, 对脂肪肝具有良好治疗作用。同时研究结果亦显示, TSG 显著增加肝组织中 PPAR α 的表达, 并且增加自噬相关蛋白 LC3 II 和 Beclin 1 的表达, 抑制 p62 的表达, 表明 TSG 可以激活细胞自噬, 但具体分子机制尚未清楚。

PPAR α 是一类由配体激活的核转录因子, 它参与了脂肪肝的发病机制^[8-9], 对维持脂质代谢的平衡起着十分重要的调节作用。PPAR α 高表达于肝脏, 它可通过调节与脂质代谢相关基因的表达, 促进脂肪酸 β 氧化, 并减少脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 和甘油三酯 (triglyceride, TG) 的合成, 从而减轻肝脏内脂质蓄积^[10]。研究表明, PPAR α 基因敲除小鼠更易患脂肪肝, 而且 PPAR α 激动剂可以明显减轻高脂饮食诱导的肝脏内 TG 蓄积, 保护肝细胞免受损伤^[11]。本研究表明 PPAR α 是 TSG 的作用靶标之一。

越来越多的研究结果均表明, 自噬参与了肝脏脂质代谢, 它能促进脂滴降解, 从而减轻肝细胞内脂肪蓄积。Singh 等^[12]在 2009 年首次证实脂滴也是自噬降解的底物之一, 细胞内脂滴被双层膜结构的自噬小体包围, 并转运到溶酶体与之结合成为自噬溶酶体, 从而降解成为游离脂肪酸, 因此认为自噬是一种新的选择性降解脂质的途径, 并且称之为“噬脂”。而最新研究发现^[13], PPAR α 与细胞自噬存在重要关系。小鼠正常喂养条件下自噬被抑制, 此时给予 PPAR α 激动剂, 可以激活细胞自噬, 促进脂质降解; 而在 PPAR α 基因敲除的小鼠中, 给予 PPAR α 激动剂, 对自噬的激活作用消失。

(下转第 1687 页)

- opment of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(10): 835
- [2] Garuti L, Roberti M, Bottegoni G, et al. Diaryl urea: a privileged structure in anticancer agents[J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(15): 1528-1548
- [3] Chen JN, Wang XF, Li T, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel quinazolinyl-diaryl urea derivatives as potential anticancer agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 107(1): 12-25
- [4] Zuo SJ, Zhang S, Mao S, et al. Combination of 4-anilinoquinazoline, arylurea and tertiary amine moiety to discover novel anticancer agents[J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(2): 179-190
- [5] Caterina A, Francesco L, Giorgia Z, et al. Linifanib: current status and future potential in cancer therapy[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015, 15(6): 677-687
- [6] Jamil MO, Hathaway A, Mehta A. Tivozanib: status of development[J]. *Curr Oncol Rep*, 2015, 17(6): 24
- [7] Chou HY, Chueh FS, Ma YS, et al. Bufalin induced apoptosis in SCC-4 human tongue cancer cells by decreasing Bcl-2 and increasing Bax expression via the mitochondria-dependent pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 7959-7966
- [8] 李 晖,李文静,马 荣,等. 大黄素甲醚8-O- β -吡喃葡萄糖苷对皮肤黑色素瘤A375细胞凋亡的影响及机制研究[J]. *中国药房*, 2017, 28(28): 3941-3945
- [9] Chang HY, Yang X. Proteases for cell suicide: functions and regulation of caspases[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2000, 64(4): 821
- [10] Lu MR, Huang HL, Chiou WF, et al. Induction of apoptosis by tithonia diversifolia in human hepatoma cells[J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(52): 702-706
- [收稿日期] 2018-03-23

(上接第 1682 页)

为了进一步研究 TSG 治疗高脂性脂肪肝的作用机制,预先使用 PPAR α 拮抗剂 MK886, 结果发现 TSG 降低脂肪肝大鼠血脂和肝脂的作用明显减弱或消失,同时对自噬相关蛋白表达的调控作用明显被阻断,说明 TSG 调节肝脏脂质代谢的作用通过激活 PPAR α 信号通路而产生。综上所述, TSG 主要通过 PPAR α 信号通路,激活肝细胞自噬,促进脂滴降解,从而降低脂肪肝大鼠血脂和肝脂水平,减轻肝脏脂肪变性。

[参考文献]

- [1] Hsu CS, Kao JH. Non-alcoholic fatty liver disease: An emerging liver disease in Taiwan[J]. *J Formos Med Assoc*, 2012, 111(10): 527-535
- [2] Bodzin AS, Busuttill RW. Hepatocellular carcinoma: Advances in diagnosis, management, and long term outcome[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(9): 1157-1167
- [3] Zhou XX, Yang Q, Xie YH, et al. Protective effect of tetrahydroxystilbene glucoside against d-galactose induced aging process in mice[J]. *Phytochem Lett*, 2013, 6(3): 372-378
- [4] Yao WJ, Fan WJ, Huang C, et al. Proteomic analysis for anti-atherosclerotic effect of tetrahydroxystilbene glucoside in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2013, 67(2): 140-145
- [5] Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines[J]. *Curr Mol Med*, 2009, 9(3): 299-314
- [6] Pace S, Pergola C, Dehm F, et al. Androgen-mediated sex bias impairs efficiency of leukotriene biosynthesis inhibitors in males[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(8): 3167-3176
- [7] Paschos P, Paletas K. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome[J]. *Hippokratia*, 2009, 13(1): 9-19
- [8] Ju J, Huang Q, Sun J, et al. Correlation between PPAR- α methylation level in peripheral blood and atherosclerosis of NAFLD patients with DM[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(3): 2727-2730
- [9] Barbosa-da-Silva S, Souza-Mello V, Magliano DC, et al. Singular effects of PPAR agonists on nonalcoholic fatty liver disease of diet-induced obese mice[J]. *Life Sci*, 2015, 127(1): 73-81
- [10] Dossi CG, Tapia GS, Espinosa A, et al. Reversal of high-fat diet-induced hepatic steatosis by n-3 LCPUFA: Role of PPAR- α and SREBP-1c[J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(9): 977-984
- [11] Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor α/δ agonist, GFT505, in rodent models of non-alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2013, 58(6): 1941-1952
- [12] Singh, Kaushik S, Wang Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism[J]. *Nature*, 2009, 458(6): 1131-1135
- [13] Lee JM, Wagner M, Xiao R, et al. Nutrient sensing nuclear receptors coordinate autophagy[J]. *Nature*, 2014, 516(7529): 112-115
- [收稿日期] 2018-08-13