

· 基础研究 ·

11 β -HSD1 抑制剂 BVT.2733 对肥胖小鼠多器官组织代谢与炎症相关基因表达的影响

尹立平¹, 王 龙¹, 吕 珊¹, 钟 毅², 丁国宪¹, 刘 娟^{1*}¹南京医科大学第一附属医院老年内分泌科, 江苏 南京 210029; ²中国药科大学药化教研室, 江苏 南京 210009

[摘要] 目的: 评估 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1(11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, 11 β -HSD1) 抑制剂 BVT.2733 对肥胖小鼠骨骼肌、肝脏、肾脏、心肌和脾脏中代谢和炎症相关基因表达的影响。方法: 构建高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型, 分为正常饮食组、高脂饮食组和高脂饮食+BVT.2733 处理组。采用 RT-PCR 检测骨骼肌、心肌、肝脏、肾脏和脾脏中的代谢及炎症相关基因的表达。结果: 在代谢方面, BVT.2733 可促进骨骼肌和心肌的代谢指标 UCP2 和 GLUT4 的表达, 同时, BVT.2733 可抑制肝脏的脂质合成关键酶 SREBP 和 FAS 的表达, 并可以使肾脏的葡萄糖重吸收蛋白 SGLT1 和 SGLT2 表达降低。在炎症方面, BVT.2733 可显著抑制脾脏的 IFN- γ 、IL-13、IL-4 和 IL-5 的表达, 同时可减少骨骼肌和心肌炎症因子的表达。结论: BVT.2733 对肥胖小鼠的骨骼肌、肝脏、肾脏、心肌和脾脏的代谢及炎症相关基因的表达有显著影响。

[关键词] BVT.2733; 11 β -HSD1; 能量代谢; 炎症**[中图分类号]** R329.26**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2019)12-1716-07**doi:** 10.7655/NYDXBNS20191203

Effects of 11 β -HSD1 inhibitor—BVT.2733 on the expressions of specific genes related to metabolism and inflammation of multiple organs in obese mice

Yin Liping¹, Wang Long¹, Lü Shan¹, Zhong Yi², Ding Guoxian¹, Liu Juan^{1*}¹Department of Geriatric Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029;²Department of Pharmaceutical Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to assess the effect of BVT.2733, a selective 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, on energy metabolism and inflammation-related gene expression in hepatic, skeletal muscular, cardiac muscular, renal and splenic tissues in C57BL/6J mice. **Methods:** C57BL/6J mice were fed at a normal fat diet (NC) or high fat diet (HFD). HFD treated mice were then administrated with BVT.2733 (HFD + BVT) or vehicle (HFD). We examined the effects of BVT.2733 on energy metabolism-related genes and typical inflammatory genes expression in hepatic, skeletal muscular, cardiac muscular, and renal tissues by RT-PCR. **Results:** The expression of glucose consumption-related genes such as UCP2 and GLUT4 increased significantly, while mRNA level of PDK2 and PDK4, as the negative regulator of glucose oxidation, increased significantly in the skeletal and cardiac muscle of HFD+BVT mice. In liver, 11 β -HSD1 inhibitor significantly reduced the key genes expression of lipid synthesis, including SREBP and FAS. Interestingly, 11 β -HSD1 inhibitor also significantly inhibited the critical glucose reabsorption genes expression of SGLT1 and SGLT2 in kidney. On the other hand, there was significant inhibition of the typical inflammatory gene, such as TNF- α , MCP1, IL-6 and IL-5, both in skeletal and cardiac muscles. **Conclusion:** BVT.2733 had a remarkable effect on the expressions of specific genes related to metabolism and inflammation in skeletal muscular, cardiac, hepatic, renal and splenic tissues in obese mice.

[Key words] BVT.2733; 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1; energy metabolism; inflammation

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(12): 1716-1722]

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81570773, 81871106)

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

肥胖已成为全球性公共健康问题^[1]。肥胖不仅显著增加胰岛素抵抗、2型糖尿病、高血压病和心血管病等代谢相关性疾病的发生发展,还会导致非酒精性脂肪肝、慢性肾病、慢性炎症、免疫功能障碍甚至一些癌症的发生^[2]。因而,肥胖与多组织、多器官的功能紊乱密切相关。对于一种治疗肥胖或代谢疾病的药物,我们不仅需要评估其对脂肪代谢的作用,也要全面评估其对其他组织、器官的影响。

目前的研究发现 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, 11 β -HSD1) 是调控脂肪代谢和肥胖的关键因子,它将无活性糖皮质激素(glucocorticoid, GC)转化为有生物活性的GC(人体皮质醇和啮齿动物中的皮质酮),是GC在局部组织作用的功能放大器^[3]。既往研究发现,11 β -HSD1 抑制剂 BVT.2733 存在多组织、多靶点效应: BVT.2733 能够抑制白色脂肪细胞分化、遏制小鼠肥胖,同时抑制白色脂肪细胞的炎症; BVT.2733 促进棕色脂肪细胞成熟,增强棕色脂肪细胞的线粒体功能和氧耗; BVT.2733 可显著抑制巨噬细胞的炎症因子表达;我们最新研究还发现, BVT.2733 可以逆转肥胖大鼠的心肌肥大,进而改善心脏结构和心脏功能^[4-7]。因此, BVT.2733 可能对机体多种组织和器官存在广泛的作用和影响。

事实上, 11 β -HSD1 在多个组织器官中广泛表达。除脂肪细胞、炎症细胞外,在肝脏、肌肉、心脏、肾脏等组织中也同样存在。尽管已有研究发现,抑制 11 β -HSD1 可以改善脂肪、肝脏、骨骼肌的胰岛素敏感性^[8],但很少有研究评估其对心脏、肾脏和其他组织代谢的影响,同时,对其他组织炎症的影响更没有相关报道。本研究旨在探明 11 β -HSD1 抑制剂对肝脏、骨骼肌、心肌、肾和脾组织的代谢和炎症基因表达的影响,以完善 11 β -HSD1 对全身多组织作用的评估,为 11 β -HSD1 抑制剂进一步的研究和临床应用提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料

BVT.2733(11 β -HSD1 选择性抑制剂)由中国药科大学合成。M-MLV、dNTP、RNase 抑制剂和其他逆转录试剂(Promega 公司,美国)。TRIzol(Invitrogen 公司,美国)。

1.2 方法

1.2.1 分组及动物模型的建立

雄性 C57BL/6J 小鼠(上海斯莱克实验动物有限

公司),每笼 3~5 只饲养在(23 \pm 1) $^{\circ}$ C 的房间中, 12 h 光照, 12 h 黑暗循环,自由获取水和食物。从 3 周龄开始,将小鼠分为正常饮食(normal chow, NC)组(10%脂肪, $n=8$)和高脂饮食(high fat diet, HFD)组(50%脂肪, $n=16$)(南京江苏协同医药生物工程有限公司),饲养 24 周。最后 4 周,将 HFD 喂养的小鼠随机分 2 组:药物处理(HFD + BVT)组给予高脂饮食 + BVT.2733 (100 mg/kg, 9:00 及 17:00, 灌胃($n=8$)),另一组继续给予高脂饮食(HFD 小鼠, $n=8$)。所有动物研究均按照南京医科大学动物保护与使用委员会的规定进行。

1.2.2 RNA 制备和实时定量 PCR

使用 TRIzol 从组织中提取 RNA。以 2 μ g RNA、0.5 μ g 随机引物(oligoDT)、1.25 μ L 10 mmol/L dNTP mix、25 μ L RNA 酶抑制剂、200 μ L M-MLV 酶、13.375 μ L DEPC 水的反应体系进行 cDNA 逆转录。以上述的 cDNA 为模板,用相关引物进行 RT-PCR 扩增,引物由 Primer5 软件设计。实时定量 PCR 总反应体系为 25 μ L,反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min; 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 40 s, 80 $^{\circ}$ C 读板 5 s, 44 个循环; 72~94 $^{\circ}$ C, 制备溶解曲线。以 β -actin 基因作为内参,对目的基因的表达量进行分析。

1.3 统计学方法

计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,利用统计软件 SPSS 24.0 进行数据分析,分别将 HFD 小鼠与 NC 小鼠、HFD + BVT 小鼠与 HFD 小鼠进行比较,采用 t 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

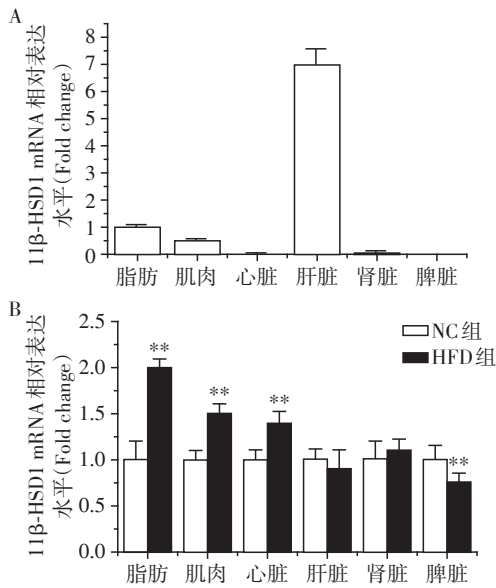
2 结果

2.1 HFD 对不同组织中 11 β -HSD1 表达的影响

正常饮食小鼠中 11 β -HSD1 基因表达水平在肝脏中最高,在脂肪组织、骨骼肌、肾脏、心脏和脾脏中处于较低水平(图 1A)。HFD 可以显著促进脂肪组织、骨骼肌以及心脏中 11 β -HSD1 的表达,但抑制脾脏中 11 β -HSD1 的表达, HFD 对肝脏和肾脏中 11 β -HSD1 的表达没有显著影响(图 1B)。

2.2 BVT.2733 对骨骼肌代谢和炎症相关基因表达的影响

作为重要的代谢靶组织,骨骼肌在整体代谢中起了关键作用。测定了骨骼肌中关键代谢相关基因解偶联蛋白 2(uncoupling protein 2, UCP2)、葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)、3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 2(3-phosphoinositide-dependent protein kinase 2, PDK2)、PDK4 和经典的炎症因子单



A: NC组 11β-HSD1 在不同组织中的表达情况; B: NC组与HFD组 11β-HSD1 在不同组织中表达的对比。与NC组比较, * $P < 0.01$ ($n=8$)。

图1 HFD对不同组织中11β-HSD1表达的影响

Figure 1 The effect of HFD on the expression of 11β-HSD1 in different tissues

核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、白介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、IL-1β的表达。结果发现,与NC小鼠相比,HFD降低了UCP-2、GLUT4的表达(图2A、B),并增加了PDK2、IL-6、IL-1β的表达(图2C、F、H)。而BVT.2733可以显著促进代谢相关基因UCP-2、GLUT4的表达(图2A、B)并降低炎症

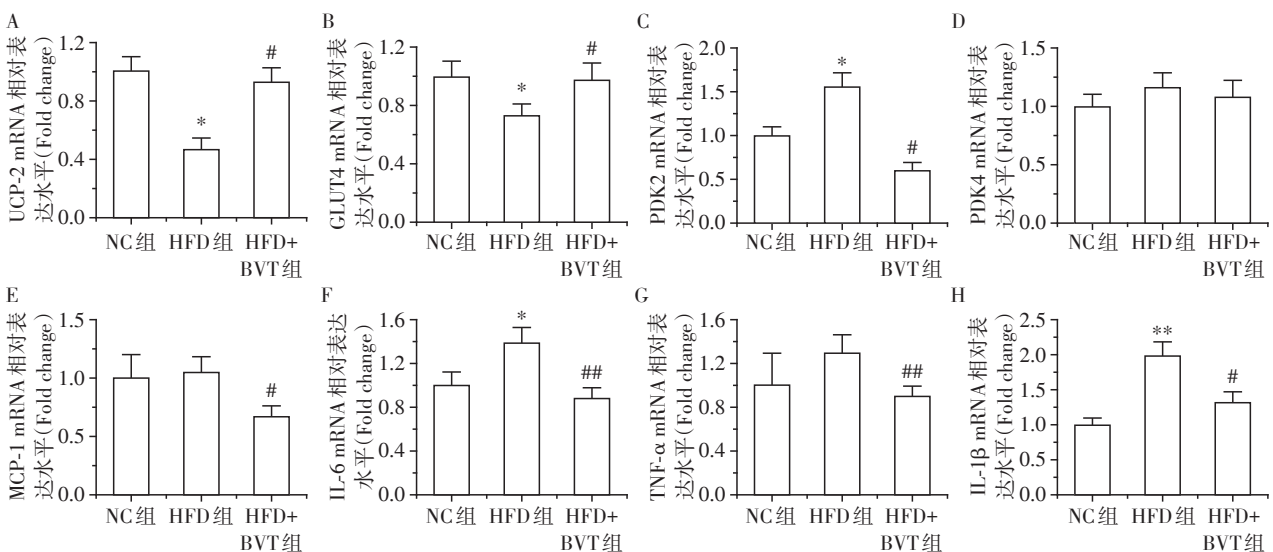
基因MCP-1、IL-6、TNF-α、IL-1β的表达(图2E-H)。在HFD和HFD + BVT小鼠中PDK4的表达没有明显改变(图2D)。

2.3 BVT.2733对肝脏代谢和炎症相关基因表达的影响

肝脏在糖脂代谢中都起着重要作用。通过测定BVT.2733对肝脏代谢和炎症基因表达的影响发现,在HFD处理小鼠中,固醇调节元件结合蛋白(sterol-regulatory elementary binding protein, SREBP)-1c和脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)的表达显著增加,而BVT.2733则可以明显抑制其基因的表达(图3D、E)。但HFD和HFD + BVT小鼠中甘油-3-磷酸酰基转移酶(glycerol-3-phosphate acyltransferase, GPAT)、MCP-1、IL-6、TNF-α的表达均无显著影响(图3F~I)。

2.4 BVT.2733对肾脏代谢和炎症相关基因表达的影响

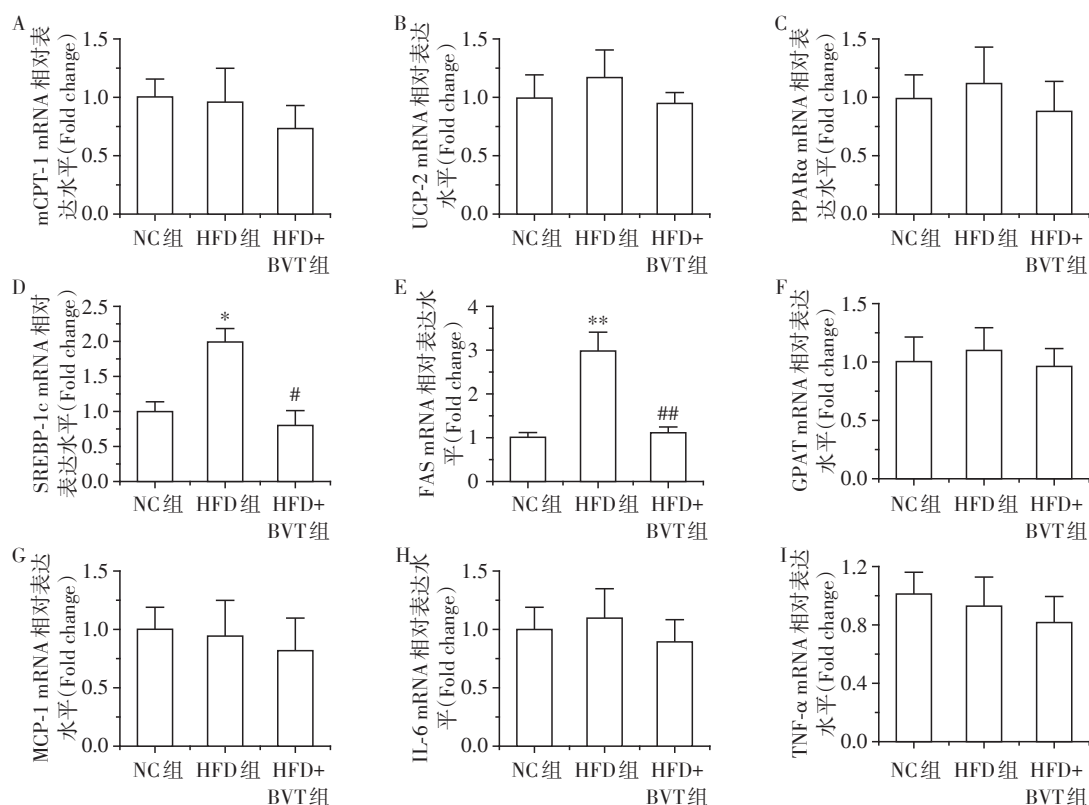
本研究测定了重要的葡萄糖重吸收基因钠/葡萄糖共转运载体2(sodium/glucose cotransporter 2, SGLT2)、SGLT1和糖原合成酶激酶3β(glycogen synthase kinase 3β, GSK3β)的表达,同时也测定了经典炎症基因MCP-1、IL-6和TNF-α的表达。结果显示, HFD处理组与NC组小鼠相比, SGLT2和GSK3β的表达明显增加(图4A、C)。BVT.2733则可以显著降低SGLT2和SGLT1基因的表达(图4A、B)。在HFD和HFD + BVT小鼠中炎症基因MCP-1、IL-6和TNF-α的表达没有改变(图4D、E、F)。



骨骼肌组织UCP-2(A)、GLUT4(B)、PDK2(C)、PDK4(D)、MCP-1(E)、IL-6(F)、TNF-α(G)、IL-1β(H)的mRNA表达水平。与NC组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与HFD组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ ($n=8$)。

图2 BVT.2733对骨骼肌代谢和炎症基因表达的影响

Figure 2 The effect of BVT.2733 on the metabolic and inflammation gene expression in skeletal muscle



肝脏组织 mCPT-1(A)、UCP-2(B)、PPAR α (C)、SREBP-1c(D)、FAS(E)、GPAT(F)、MCP-1(G)、IL-6(H)、TNF- α (I)的 mRNA 表达水平。与 NC 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 HFD 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ ($n=8$)。

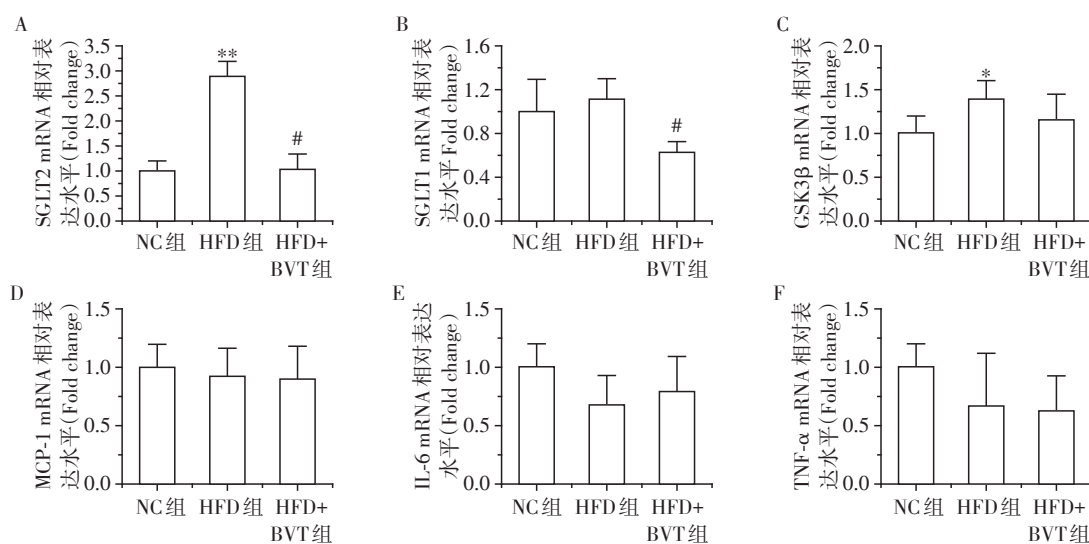
图3 BVT.2733对肝脏代谢和炎症基因表达的影响

Figure 3 The effect of BVT.2733 on the metabolic and inflammation gene expression in liver

2.5 BVT.2733对脾脏炎症相关细胞因子基因表达的影响

在脾脏,免疫应答是主要由辅助性T细胞(helper T cell, Th)1或Th2细胞引起的。Th1细胞产生 γ -

干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、IL-2和TNF- α 并促进炎症和细胞免疫应答细胞。相反,Th2细胞产生IL-4、IL-5、IL-6、IL-10和IL-13并诱导体液免疫。本研究结果发现,经HFD处理后,不仅Th1细胞的TNF- α 基



肾脏组织 SGLT2(A)、SGLT1(B)、GSK3 β (C)、MCP-1(D)、IL-6(E)、TNF- α (F)的 mRNA 表达水平。与 NC 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 HFD 组比较, # $P < 0.05$ ($n=8$)。

图4 BVT.2733对肾脏代谢和炎症基因表达的影响

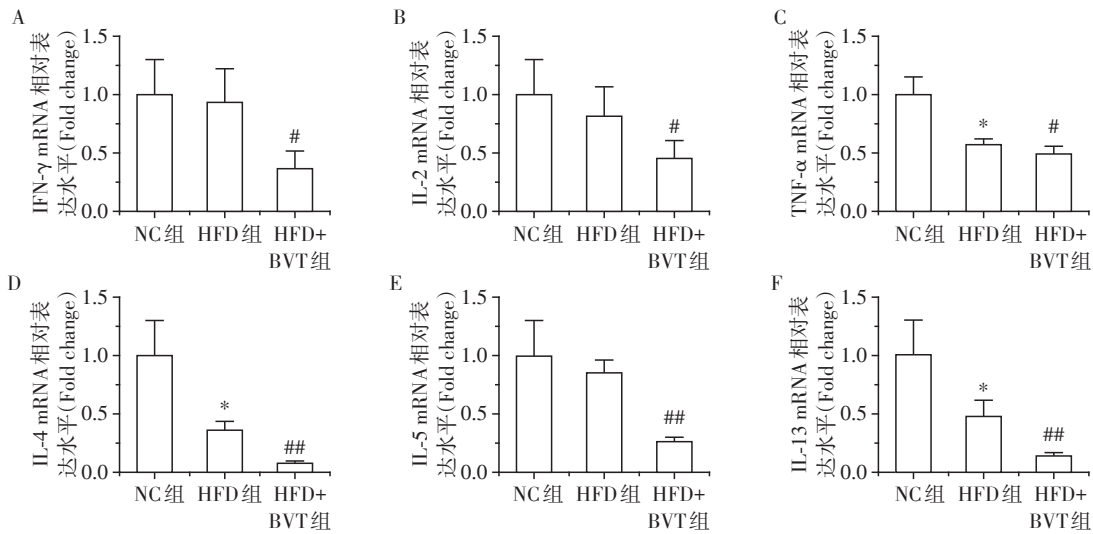
Figure 4 The effect of BVT.2733 on the metabolic and inflammation gene expression in kidney

因表达下降(图5C),而且Th2细胞的IL-4和IL-13基因表达也明显降低(图5D、F)。而BVT.2733处理则显著抑制了IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-5和IL-13基因的表达(图5A、B、D~F)。

2.6 BVT.2733对心肌代谢和炎症相关基因表达的影响

在心脏组织中,测定了重要的代谢相关基因UCP-2、GLUT4、PDK2、PDK4和炎症基因MCP-1、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 的表达。与NC组小鼠相比,HFD处

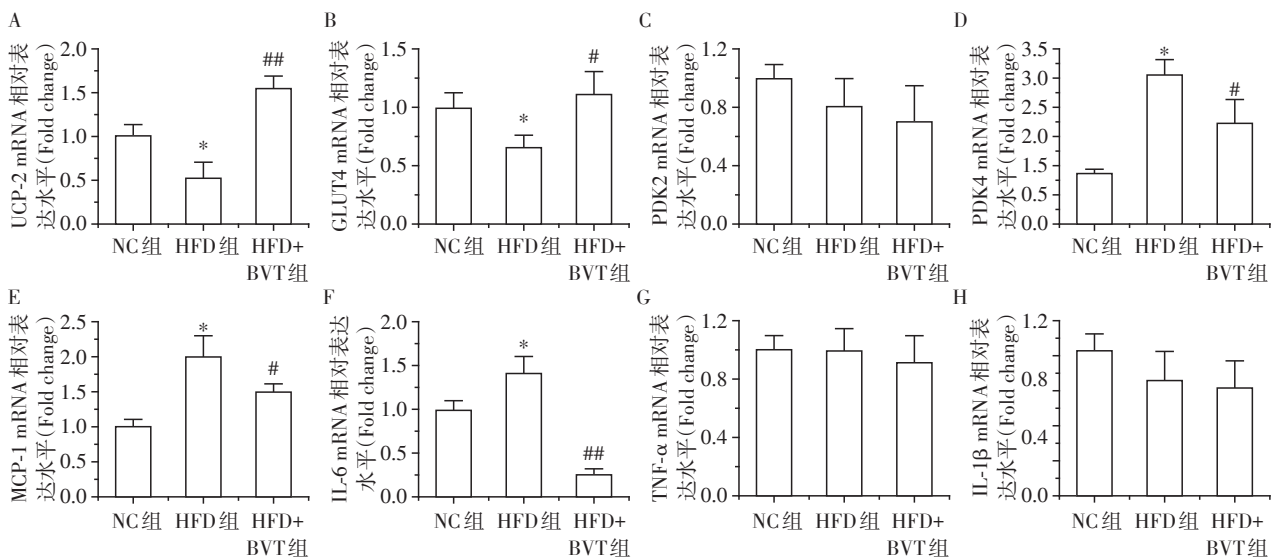
理明显降低了UCP-2、GLUT4的表达(图6A、B),同时明显增加了PDK4、MCP-1、IL-6的表达(图6D~F)。BVT.2733处理则明显增加代谢基因UCP-2、GLUT4表达(图6A、B),同时PDK4的表达明显降低(图6D)。与HFD组小鼠相比,HFD + BVT组小鼠炎症相关基因MCP-1、IL-6表达也明显减少(图6E、F)。与NC组小鼠相比,在HFD和HFD + BVT处理小鼠中,PDK2、TNF- α 、IL-1 β 的表达没有明显改变(图6C、G、H)。



脾脏组织IFN- γ (A)、IL-2(B)、TNF- α (C)、IL-4(D)、IL-5(E)、IL-13(F)的mRNA表达水平。HFD组和NC组比较,* $P < 0.05$;HFD+BVT组与HFD组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ ($n=8$)。

图5 BVT.2733对脾脏细胞因子基因表达的影响

Figure 5 The effect of BVT.2733 on the cytokine gene expression in spleen



心肌组织UCP-2(A)、GLUT4(B)、PDK2(C)、PDK4(D)、MCP-1(E)、IL-6(F)、TNF- α (G)、IL-1 β (H)的mRNA表达水平。HFD组和NC组比较,* $P < 0.05$;HFD+BVT组与HFD组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ ($n=8$)。

图6 BVT.2733对心肌代谢和炎症基因表达的影响

Figure 6 The effect of BVT.2733 on the metabolic and inflammation gene expression in heart

3 讨 论

由于在脂肪组织和炎症中起到关键调控作用, 11 β -HSD1 已成为了治疗肥胖及其相关疾病的药物靶点^[9]。BVT.2733 是 11 β -HSD1 的选择性抑制剂, 本课题前期的研究发现, BVT.2733 不仅可以有效逆转高脂饮食诱导的肥胖, 改善脂肪功能, 还可以显著改善机体的葡萄糖耐量和胰岛素敏感性^[4]。肥胖不仅是机体代谢紊乱的核心, 也是多组织器官功能障碍的重要危险因素, 包括骨骼肌、心肌、肝脏、肾脏甚至免疫系统^[10]。因此本研究评估了 BVT.2733 对这些组织的代谢相关基因和炎症相关基因的影响。

肥胖与骨骼肌的葡萄糖氧化能力以及能量失衡有关。GLUT4 是决定葡萄糖转运的关键因子, 影响机体的能量平衡。UCP-2 解偶联骨骼肌细胞中的线粒体呼吸, 与葡萄糖的氧化磷酸化密切相关, 并且易受高脂饮食的影响。本研究发现, 高脂饮食后, 肥胖小鼠的骨骼肌中 UCP2 和 GLUT4 的表达均下降, 而 BVT.2733 处理可以显著促进这 2 个基因的表达。另一方面, PDK 是葡萄糖氧化的负调节因子, 是丙酮酸脱氢酶复合物的抑制剂, 限制乙酰 CoA 的产生。本研究数据显示, BVT.2733 处理后, 其骨骼肌中 PDK2 的表达显著下降。因此, BVT.2733 可能通过提高 UCP2 和 GLUT4 的表达以及降低骨骼肌中 PDK2 的表达来改善能量平衡。

众所周知, 肝脏被确定为能量代谢中最重要的组织, 涉及葡萄糖和脂质的代谢、合成和输出。已有研究证实 11 β -HSD1 抑制剂可改善高血糖小鼠的肝脏胰岛素敏感性^[11]。在脂质代谢方面, GC 发挥着诸多作用, 包括刺激脂肪生成和抑制脂肪酸 β -氧化。因此, 本研究检测了肝脏中脂质代谢的关键基因。结果显示, 11 β -HSD1 抑制剂显著降低了脂质合成关键基因的表达, 包括 SREBP 和 FAS, 提示 11 β -HSD1 抑制剂可能主要通过降低肝脏中的脂肪生成调控肝脏脂肪代谢。

除了肌肉、肝脏和脂肪组织之外, 对葡萄糖重吸收的肾脏也被认为是调控机体代谢的重要器官。在肾脏中, 90% 的葡萄糖被近端小管中的 SGLT2 转运蛋白重吸收, 剩余 10% 的葡萄糖被下行近端小管直段中的 SGLT1 转运蛋白重吸收。2 型糖尿病患者的近端肾小管细胞内的 SGLT2 基因和蛋白水平显著增加。在临床上, 抑制 SGLT2 转运蛋白活性的药物已成为治疗 2 型糖尿病的有效新手段。

在本研究中, 11 β -HSD1 抑制剂显著抑制肥胖小鼠肾脏中 SGLT1 和 SGLT2 的基因表达, 表明 BVT.2733 不仅通过调控脂肪组织, 还可能部分地通过抑制 SGLT 基因来改善葡萄糖耐量。

与骨骼肌一样, GC 对心脏中葡萄糖代谢也起关键作用。而肥胖和 2 型糖尿病都是心肌功能障碍的重要危险因素。为了确定 BVT.2733 对心肌的影响, 分析了葡萄糖氧化相关基因。与骨骼肌结果相似, HFD + BVT 处理组小鼠的心肌中 UCP2 和 GLUT4 表达升高、PDK4 表达降低, 提示 BVT.2733 也可以改善心肌的能量代谢。

除了参与机体代谢, GC 广为人知的作用是对炎症免疫的调节。由于其有效的抗炎特性, GC 已被广泛用于治疗炎症性疾病。此外, 越来越多的证据支持肥胖与机体的低度炎症状态密切相关, 而低度炎症是心脑血管疾病发生发展的关键因素。为了评估 11 β -HSD1 抑制剂对炎症的影响, 分析了典型的炎症基因, 包括 TNF- α 、MCP1、IL-6 和 IL-1 β 在骨骼肌、心脏、肝脏和肾脏中的变化。结果显示, 在骨骼肌和心肌中的炎症基因有显著抑制, 但肝脏和肾脏中没有改变。脾脏是人体最重要的免疫器官之一, Th1 细胞的 IFN- γ 和 IL-2 基因表达不仅促进炎症和细胞免疫反应, 还诱导 Th2 细胞的 IL-4、IL-5 和 IL-13 基因表达。本研究检测了脾脏中 Th1、Th2 作用基因的表达, 结果发现与 HFD 小鼠相比, BVT.2733 显著降低小鼠的体液免疫。既往有研究发现, 在过氧化物酶体增植物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ , PPAR γ) 激动剂治疗的脾脏的 T 细胞中有类似的结果^[12]。以上这些结果表明, 11 β -HSD1 是炎症的重要调节因子, BVT.2733 可以减少大多数组织的炎症基因的表达。

总之, 选择性 11 β -HSD1 抑制剂 BVT.2733 对高脂饮食诱导的肥胖小鼠骨骼肌、心脏、肝、肾和脾组织具有重要影响。BVT.2733 改善了大多数代谢组织(骨骼肌、心脏、肝脏和肾脏)的能量代谢基因的表达, 并减少了骨骼肌、心肌和脾脏的炎症基因的表达。因而, 11 β -HSD1 抑制剂是影响多组织能量代谢和炎症的重要调节因子, 这为其以后的深入研究和将来的临床应用提供了一定参考。

[参考文献]

- [1] Hepatology TLG. Obesity management: gastroenterologists take centre stage[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(7): 463

- [2] Elizabeth TC, Lining G, Christine LS, et al. Profound perturbation of the metabolome in obesity is associated with health risk[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(2):488-500
- [3] Loerz C, Maser E. The cortisol-activating enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in skeletal muscle in the pathogenesis of the metabolic syndrome[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 174(11):65-71
- [4] Wang L, Liu J, Zhang A, et al. BVT.2733, a selective 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, attenuates obesity and inflammation in diet-induced obese mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e40056
- [5] Liu J, Wang L, Zhang A, et al. Adipose tissue-targeted 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor protects against diet-induced obesity[J]. *Endocr J*, 2011, 58(3), 199-209
- [6] Liu J, Kong X, Wang L, et al. Essential Roles of 11 β -HSD1 in regulating brown adipocyte function[J]. *J Mol Endocrinol*, 2013, 50(1):103-113
- [7] Huang M, Liu J, Sheng Y, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor attenuates high-fat diet induced cardiomyopathy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 125(12):106-116
- [8] 杨洁,童佩,奚玲,等. 11 β /HSD1与糖脂代谢异常的相关关系研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(4):464-469
- [9] Dammann C, Stapelfeld C, Maser E, et al. Expression and activity of the cortisol-activating enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is tissue and species-specific[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 303(4):57-61
- [10] Sattler AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1):1-4
- [11] Yuan X, Li H, Bai H, et al. The 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor protects against the insulin resistance and hepatic steatosis in db/db mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 788(10):140-151
- [12] Park HJ, Park HS, Lee JU, et al. Sex-based selectivity of PPAR γ regulation in Th1, Th2, and Th17 differentiation[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8):E1347
- [收稿日期] 2019-06-27

(上接第1715页)

Rep, 2019, 9(1):8138

- [2] Letoha T, Hudak A, Kusz E, et al. Contribution of syndecans to cellular internalization and fibrillation of amyloid-beta(1-42)[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):1393
- [3] 徐朝琪,许玉宇,姜盼,等. 橄榄苦苷抑制丙烯醛诱导的HBE细胞内质网应激的机制研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(9):1124-1130
- [4] Zhong S, Pei D, Shi L, et al. Ephrin-B2 inhibits Abeta25-35-induced apoptosis by alleviating endoplasmic reticulum stress and promoting autophagy in HT22 cells[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 704(1):50-56
- [5] Sidrauski C, Acosta-Alvear D, Khoutorsky A, et al. Pharmacological brake-release of mRNA translation enhances cognitive memory[J]. *Elife*, 2013, 2:e00498
- [6] 张本峥,张蒙,任怡稚,等. 消退素D1通过影响小胶质细胞代谢抑制神经炎症改善阿尔茨海默病认知功能[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(5):629-635
- [7] Lee J H, Won S M, Suh J, et al. Induction of the unfolded protein response and cell death pathway in Alzheimer's disease, but not in aged Tg2576 mice[J]. *Exp Mol Med*, 2010, 42(5):386-394
- [8] Baleriola J, Walker C A, Jean Y Y, et al. Axonally synthesized ATF4 transmits a neurodegenerative signal across brain regions[J]. *Cell*, 2014, 158(5):1159-1172
- [9] Hosoi T, Kakimoto M, Tanaka K, et al. Unique pharmacological property of ISRIB in inhibition of Abeta-induced neuronal cell death[J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 131(4):292-295
- [10] Briggs D I, Defensor E, Memar Ardestani P, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in learning and memory impairment and Alzheimer's disease-like neuropathology in the PS19 and APP(Swe) mouse models of tauopathy and amyloidosis[J]. *eNeuro*, 2017, 4(4):1-26
- [11] Wang C, Tan Z, Niu B, et al. Inhibiting the integrated stress response pathway prevents aberrant chondrocyte differentiation thereby alleviating chondrodysplasia[J]. *Elife*, 2018, 7:e37673
- [收稿日期] 2019-07-19