

# JNK1 基因沉默对非酒精性脂肪性肝病小鼠模型 高分子量脂联素表达的影响

赵晓芳,唐友明,徐新杰,唐艳芳,刘旭东,吕 萍,赵壮志  
(广西中医药大学附属瑞康医院 肝病科,南宁 530001)

**摘要:**目的 探讨 JNK1 基因沉默对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)小鼠脂肪组织高分子量脂联素(HMW-APN)及相关通路分子的影响。方法 20 只 C57BL/6 小鼠被随机分为正常组、模型对照组、shRNA-JNK1 慢病毒处理 NAFLD 组(JNK1+NAF 组)、无关序列 shRNA 慢病毒处理 NAFLD 组(无关序列+NAF 组),每组 5 只。正常饮食与高脂饮食分别喂养 3 个月,成功复制 NAFLD 小鼠模型。利用最佳干扰效果的 shRNA-JNK1 慢病毒和无关序列 shRNA 慢病毒通过尾静脉注射 NAFLD 小鼠。根据各组饮食及慢病毒注射情况喂养 5 d 后,HE 染色观察各组小鼠肝组织的病理学改变。ELISA 方法检测各组小鼠血清中 HMW-APN 的水平。取附睾脂肪垫行 Western Blot 检测分析 AMPK、P-AMPK、HMW-APN、DsbA-L 的表达水平。计量资料多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-t 检验。结果 经 HE 染色,JNK1+NAF 组较模型对照组脂滴空泡减少,水肿、炎症减轻。JNK1+NAF 组的肝组织脂肪变评分( $2.267 \pm 0.704$ )较模型对照组( $3.800 \pm 0.414$ )和无关序列+NAF 组( $3.667 \pm 0.617$ )评分明显降低( $P$  值均  $< 0.05$ )。经 ELISA 分析,JNK1+NAF 组的血清 HMW-APN 水平 [ $294.71 \pm 102.30$  ng/ml]较模型对照组 [ $124.06 \pm 70.58$  ng/ml]明显升高( $P < 0.001$ )。经 Western Blot 分析,与模型对照组和无关序列+NAF 组比较,JNK1+NAF 组 AMPK、P-AMPK、DsbA-L 和 HMW-APN 表达水平明显升高( $P$  值均  $< 0.05$ )。结论 JNK1 基因沉默促进 NAFLD 小鼠 DsbA-L 和 HMW-APN 表达,且 JNK1 基因沉默可能活化 AMPK 通路实现对脂联素多聚化调控,从而改善 NAFLD 脂肪沉积。

**关键词:**非酒精性脂肪性肝病;基因沉默;脂联素;小鼠,近交 C57BL

中图分类号:R575.5 文献标志码:A 文章编号:1001-5256(2019)10-2257-04

## Effect on JNK1 gene silencing on the expression of high-molecular-weight adiponectin in mice with nonalcoholic fatty liver disease

ZHAO Xiaofang, TANG Youming, XU Xinjie, et al. (Department of Hepatology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of JNK1 gene silencing on the expression of high-molecular-weight adiponectin and related pathway molecules in adipose tissue of mice with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 20 C57BL/6 mice were randomly divided into normal group, model control group, NAFLD group treated with shRNA-JNK1 lentivirus (JNK1+NAF group), and NAFLD group treated with unrelated-sequence shRNA lentivirus (unrelated sequence+NAF group), with 5 mice in each group. Normal diet and high-fat diet were given for 3 months, and a mouse model of NAFLD was successfully established. The mice with NAFLD were given tail vein injection of shRNA-JNK1 lentivirus with the optimal interfering effect and unrelated-sequence shRNA lentivirus. After 5 days of feeding based on diet and lentivirus injection, HE staining was used to observe the pathological changes of liver tissue. ELISA was used to measure the serum level of high-molecular-weight adiponectin. Western blot was used to measure the expression of AMP-activated protein kinase (AMPK), phosphorylated AMPK (p-AMPK), high-molecular-weight adiponectin, and disulfide-bond-A oxidoreductase-like protein (DsbA-L) in epididymal fat pad. A one-way analysis of variance was used for comparison of continuous data between groups, and the least significant difference  $t$ -test was used for further comparison between two groups. **Results** HE staining showed that compared with the model control group, the JNK1+NAF group had significant reductions in lipid droplet vacuoles, edema, and inflammation. The JNK1+NAF group had a significantly lower liver steatosis score than the model control group and the unrelated sequence+NAF group ( $2.267 \pm 0.704$  vs  $3.800 \pm 0.414/3.667 \pm 0.617$ , both  $P < 0.05$ ). ELISA showed that the JNK1+NAF group had a significantly higher serum level of high-molecular-weight adiponectin than the model control group ( $294.71 \pm 102.30$  ng/ml vs  $124.06 \pm 70.58$  ng/ml,  $P < 0.001$ ). Western Blot showed that the JNK1+NAF group had significantly higher expression levels of AMPK, p-AMPK, DsbA-L, and

doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.10.025

收稿日期:2019-05-31;修回日期:2019-07-31。

基金项目:国家自然科学基金(81473532);广西自然科学基金(2016GXNSFAA380251);广西一流学科建设重点课题(2018XK084);广西八桂学者建设专项经费

作者简介:赵晓芳(1979-),女,副主任医师,主要从事中西医结合肝病的防治研究。

通信作者:刘旭东,电子邮箱:lxdlhx@163.com。

high-molecular-weight adiponectin than the model control group and the unrelated sequence + NAF group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** JNK1 gene silencing can promote the expression of DsbA-L and high-molecular-weight adiponectin in NAFLD mice, activate the AMPK pathway to regulate adiponectin multimerization, and thus improve fat deposition in NAFLD.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease; gene silencing; adiponectin; mice, inbred C57BL

随着肥胖症和代谢综合征在全球的流行,近20年亚洲国家非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)增长迅速且呈低龄化发病趋势,我国上海、广州等发达地区成人NAFLD患病率在15%左右。体质量正常的NAFLD患者随访6~15年代谢综合征、2型糖尿病和冠心病发病率仍显著增高<sup>[1]</sup>。

脂联素(adiponectin, APN)是体内目前被证实的唯一一种保护性细胞因子,由脂肪细胞合成分泌,主要抑制肝脏脂肪合成,促进脂肪氧化分解,增强周围组织对胰岛素的敏感性,抑制炎症因子产生,对抗氧化应激和纤维化。其中高分子量(high molecular weight, HMW)形式在体内起主要的活性作用。肥胖动物模型和脂肪细胞系的研究证实APN-HMW形式的合成、修饰、分泌,主要受近几年发现的一个关键的分子伴侣DsbA-L调节;DsbA-L在脂肪细胞内的表达受AMPK通路调节;AMPK的活化可促进DsbA-L的表达增加。JNK1是胰岛素抵抗的中心环节,抑制JNK1的表达,可促进DsbA-L/HMW-APN表达,从而有利于改善胰岛素抵抗。

基于上述机制在NAFLD小鼠模型中进行研究,利用最佳干扰效果的shRNA-JNK1慢病毒感染NAFLD小鼠,探讨JNK1基因沉默对NAFLD小鼠脂肪组织HMW-APN及相关通路分子的影响。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物 C57BL/6小鼠20只,雄性,体质量(20±2)g,清洁级,由广西中医药大学实验动物中心提供。本研究经广西中医药大学附属瑞康医院实验动物伦理委员会批准(批号:CLS-EAW-2016-4-2)。

1.2 仪器与试剂 电泳系统(Mini-Proten Tetra System, 美国Bio-RAD公司)、凝胶成像仪(ChemiDoc XRS+ System, 美国Bio-RAD公司)、轮转式切片机(RM2135型,德国LEICA公司)、全波长酶标仪(Spectra Plus 384, 美国MD公司)、PVDF膜(美国Millipore公司,批号:K3AA7487SK)、显微镜(BX43型,日本OLYMPUS公司)、Rabbit Anti-Adiponectin Polyclonal Antibody(美国Bioworld公司,批号:130909W)、Anti-AMPK alpha 1 antibody(美国Bioworld公司,批号:GR53521-7)、Anti-DsbA L antibody(美国Bioworld公司,批号:GR77379-8)、Phospho-AMPKα(Thr172)(40H9)(美国Bioworld公司,批号:2535s)、GAPDH-Antibody(美国Bioworld公司,批号:AP0063)、苏木精(美国SIGMA公司,批号:041M0014V)、伊红(上海迈坤化工有限公司,批号:20120831)、Mouse HMW & Total Adiponectin ELISA Kit(美国ALPCO公司,

批号:812RBL)、HMW-APN抗体(美国Bioworld公司,批号:bs-0471R)。

1.3 分组 小鼠随机分为4组,每组均5只。正常组:正常饮食饲养3个月,取标本作为阴性对照。模型对照组:用高脂饮食饲养小鼠3个月造模,取标本作为治疗前对照。shRNA-JNK1重组慢病毒处理NAFLD组(JNK1+NAF组):造模成功后,小鼠每次尾静脉注射 $1 \times 10^7$  shRNA-JNK1重组慢病毒100 μl,1次/d,注射5d,期间不再继续高脂饮食。无关序列shRNA重组慢病毒处理NAFLD组(无关序列+NAF组):造模成功后,小鼠每次尾静脉注射 $1 \times 10^7$  无关序列shRNA重组慢病毒100 μl,1次/d,注射5d,期间不再继续高脂饮食。4组小鼠均取附睾脂肪垫和肝组织进行实验。

1.4 HE染色 进行肝组织病理切片,组织放入10%福尔马林溶液中固定3~5d,常规石蜡包埋,切片机切4 μm厚的连续切片,水浴箱中待组织充分舒展后,用载玻片捞取组织;二甲苯脱蜡,梯度酒精脱水,苏木精液染色5~10 min,流水洗去苏木精液1~3 s,1%盐酸乙醇分化1~3 s,蒸馏水洗10~30 s;伊红染色3~6 min,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。在倒置显微镜下观察,每张切片随机选择3个视野(×200),将脂肪病变按照以下5个等级(0~4分)进行评分,0分:无明显变性;1分:脂肪变性细胞数占总细胞数比例<25%;2分:脂肪变性细胞数占总细胞数比例≥25%且<50%;3分:脂肪变性细胞数占总细胞数比例≥50%且<75%;4分:脂肪变性细胞数占总细胞数比例>75%。

1.5 ELISA方法检测血清HMW-APN水平 向10 μl血清中加入100 μl制备的蛋白酶溶液并在37℃下孵育20 min。加入700 μl样品预处理缓冲液并彻底搅拌(1:81稀释)。稀释的预处理样品在室温下稳定至少1 h。每个孔的吸光度应在加入终止溶液后10~30 min内测量,使用设置在492 nm波长的板读数和600~700 nm的参考波长。

1.6 Western Blot检测脂肪垫中HMW-APN水平 进行蛋白样品制备,通过BCA法测定562 nm处的吸光度值,根据标准曲线计算样品的蛋白浓度。制备聚丙烯酰胺凝胶电泳、转膜、封闭。加入第一抗体4℃孵育过夜,加第二抗体室温孵育2 h。移入凝胶成像分析仪中,化学光敏模式曝光显影。

1.7 统计学方法 用SPSS 21.0软件进行统计学处理。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较用单

因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 肝组织病理染色结果** 正常组:小鼠肝组织细胞结构正常,细胞核呈圆形,细胞排列紧密,无脂滴、炎症、坏死等病变,肝小叶结构正常,肝细胞、血窦围绕中央静脉呈放射状排列(图 1a)。模型对照组:肝细胞内可见大小不等的脂滴空泡,血管、胆管周围可见以淋巴细胞为主的炎细胞浸润,肝小叶结构破坏,2 只小鼠肝窦内可见轻度瘀血(图 1b)。无关序列 + NAF 组:部分肝细胞结构遭破坏,肝细胞内可见大小不等的脂滴空泡,假小叶结构不明显,2 只小鼠血管周围可见炎细胞浸润(图 1c)。JNK1 + NAF 组:肝细胞内可见大小不等的脂滴空泡,假小叶结构不明显,无明显炎症、水肿(图 1d)。

正常组、模型对照组、无关序列 + NAF 组和 JNK1 + NAF 组的脂肪变评分分别为  $0.3800 \pm 0.414$ 、 $3.667 \pm 0.617$  和  $2.267 \pm 0.704$ ,4 组间比较差异有统计学意义( $F = 30.638$ ,  $P < 0.001$ )。模型对照组肝组织脂肪变评分明显高于正常组( $P < 0.05$ ),JNK1 + NAF 组较无关序列 + NAF 组和模型对照组肝组织脂肪变评分均明显下降( $P$  值均  $< 0.05$ )。

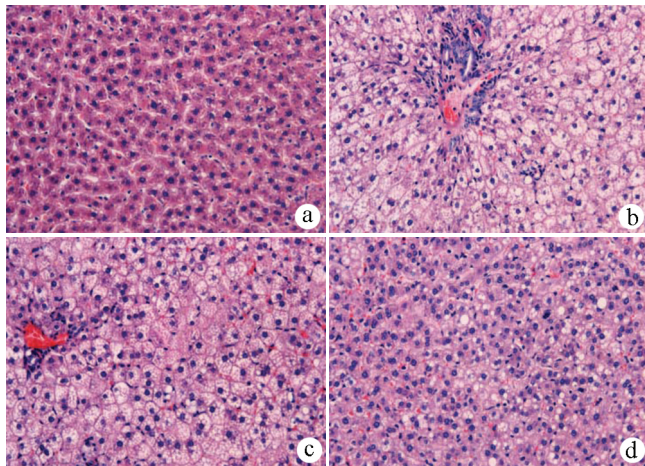


图 1 各组小鼠肝组织的病理学改变(HE 染色,  $\times 200$ )  
a: 正常组; b: 模型对照组; c: 无关序列 + NAF 组; d: JNK1 + NAF 组

**2.2 小鼠血清 HMW-APN 水平的比较** ELISA 检测显示,正常组、模型对照组、无关序列 + NAF 组和 JNK1 + NAF 组的 HMW-APN 水平分别为  $(329.39 \pm 142.52)$  ng/ml、 $(124.06 \pm 70.58)$  ng/ml、 $(232.87 \pm 84.39)$  ng/ml 和  $(294.71 \pm 102.30)$  ng/ml,4 组间比较差异有统计学意义( $F = 7.906$ ,  $P = 0.009$ )。与正常组比较,模型对照组血清 HMW-APN 水平明显下降( $P < 0.001$ );JNK1 + NAF 组血清 HMW-APN 水平较模型对照组和无关序列 + NAF 组均明显升高( $P$  值均  $< 0.001$ )。

**2.3 Western Blot 检测结果** 与正常组比较,模型对照组的 AMPK、P-AMPK、DsbA-L 和 HMW-APN 表达水平均明显下降( $P$  值均  $< 0.05$ )。与模型对照组和无关序列 + NAF 组比较,JNK1 + NAF 组 AMPK、P-AMPK、DsbA-L 和 HMW-APN 表达水平均明显升高( $P$  值均  $< 0.05$ ) (图 2 表 1)。

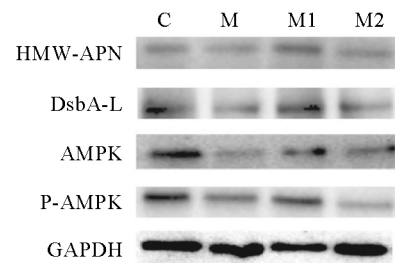


图 2 各组小鼠 AMPK、P-AMPK、DsbA-L 和 HMW-APN 的表达 C: 正常组; M: 模型对照组; M1: JNK1 + NAF 组; M2: 无关序列 + NAF 组

## 3 讨论

NAFLD 是胰岛素抵抗的早期标志,随着疾病的发展,可继发糖尿病、血管病变等危险病变。APN 是目前发现唯一能改善胰岛素抵抗,有益于脂肪肝的脂肪细胞因子。而 HMW-APN 与总脂联素的比例与胰岛素敏感性直接相关<sup>[2]</sup>。HMW-APN 与总脂联素的比例或 HMW-APN 对于胰岛素抵抗和代谢综合征有较好的预测能力<sup>[3-4]</sup>。

DsbA-L 作为一个新的伴侣分子,和 APN 相互作用并且参与 HMW 的形成<sup>[5-6]</sup>。在 3T3-L1 前脂肪细胞通过腺病毒载体用 RNAi 抑制 DsbA-L 后,减少了 APN 的分泌,特别是 HMW-APN 形式。而用腺病毒载体

表 1 各组小鼠附睾垫脂肪组织 AMPK、P-AMPK、DsbA-L 和 HMW-APN 表达水平比较

组别	动物数(只)	HMW-APN	DsbA-L	AMPK	P-AMPK
正常组	5	$0.658 \pm 0.065^{1)}$	$0.889 \pm 0.153^{1)}$	$1.080 \pm 0.189^{1)}$	$0.709 \pm 0.062^{1)}$
模型对照组	5	$0.568 \pm 0.059^{2)}$	$0.515 \pm 0.079^{2)}$	$0.705 \pm 0.139^{2)}$	$0.599 \pm 0.061^{2)}$
JNK1 + NAF 组	5	$1.062 \pm 0.096$	$1.102 \pm 0.218$	$1.225 \pm 0.303$	$0.842 \pm 0.114$
无关序列 + NAF 组	5	$0.713 \pm 0.068^{2)}$	$0.590 \pm 0.094^{2)}$	$0.875 \pm 0.159^{2)}$	$0.376 \pm 0.083^{2)}$
<i>F</i> 值		25.891	10.272	7.621	16.793
<i>P</i> 值		$< 0.001$	0.004	0.012	0.001

注:与模型对照组比较,1)  $P < 0.05$ ;与 JNK1 + NAF 组比较,2)  $P < 0.05$

过表达 DsbA - L 后增加了 APN 的细胞内水平和自身的分泌,暗示了在脂肪细胞中 DsbA - L 是一个完全的多聚体 HMW - APN 生成和分泌的组件。在转基因小鼠上的研究<sup>[6]</sup>也证实过表达 DsbA - L 促进了 APN 的多聚化,改善了胰岛素抵抗。

Kim 等<sup>[7]</sup>在 3T3 - L1 细胞中研究 TNF $\alpha$  调节 APN 表达的机制时发现,只有 JNK 阻断剂能减轻 TNF $\alpha$  介导的 APN 减少,增加了 APN 的表达。为了更进一步证实这种观点,用 JNK 活化剂孵育细胞 24 h, JNK 活化剂明显阻断了 APN 在蛋白水平上的表达,用 JNK 阻断剂孵育后,可以明显恢复 APN 的表达。这些结果论证了 JNK 活化 APN mRNA 和蛋白水平的重要信号途径。笔者前期通过筛选出最佳 JNK1 沉默效果的 shRNA 感染 3T3 - L1 脂肪细胞, JNK1 基因沉默后 DsbA - L 和 HMW - APN 的活性增强<sup>[8]</sup>。上述研究充分证明了 JNK1 参与 DsbA - L 和 HMW - APN 多聚化的调控。

早期的体外研究中<sup>[9]</sup> JNK 能够在 S307 位点磷酸化胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS - 1)。S307 的磷酸化促进胰岛素受损,从而提供了一种机制,通过激活 JNK 可以直接对抗胰岛素活性。实验结果表明,高脂肪喂养的剔除 JNK1 基因的小鼠体内 IRS - 1 S307 磷酸化水平降低。剔除 JNK1 基因的小鼠通过高脂饮食未发生葡萄糖代谢异常和胰岛素抵抗<sup>[10]</sup>。Wang 等<sup>[11]</sup>和肖扬等<sup>[12]</sup>发现在骨骼肌中, APN 可通过降低 p70 S6 激酶的磷酸化及 IRS - 1 的丝氨酸磷酸化,从而增强胰岛素对 IRS - 1 的酪氨酸磷酸化和 Akt 磷酸化以加强胰岛素敏感度。此外, APN 对 LKB1/AMPK/TSC1/2 通路的激活也可减少 mTOR/p70 S6 激酶通路对胰岛素信号的负调节作用<sup>[9-10]</sup>。因此,减轻小鼠 NAFLD 脂肪沉积可能通过沉默 JNK1 基因降低对 S307 位点磷酸化, APN 对相关通路的激活降低了胰岛素抵抗。

在 3T3 - L1 脂肪细胞中不同药物激活 AMPK 促进了 HMW - APN 的组装并增加了 3T3 - L1 脂肪细胞中 APN 的 HMW/总脂联素比例,而 AMPK $\alpha$ 1 的敲除消除了胰岛素增敏作用<sup>[2,13]</sup>。表明 AMPK 的激活可促进 HMW - APN 的表达。

本研究从组织和蛋白水平进行实验发现, JNK1 基因沉默可以使血清中 HMW - APN 水平升高,附睾脂肪中 AMPK、P - AMPK、DsbA - L、HMW - APN 水平升高,肝脏脂肪沉积减轻。JNK1 基因沉默可以促进 NAFLD 小鼠 DsbA - L 和 HMW - APN 表达,且 JNK1 基因沉默可能活化 AMPK 通路实现对 APN 的多聚化调控,从而改善 NAFLD 脂肪沉积。

#### 参考文献:

- [1] Group of Fatty Liver and Alcoholic Liver Diseases, Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for Management of non - alcoholic fatty liver disease [J]. J Clin Hepatol, 2010, 26(2): 120 - 124. (in Chinese)  
中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 [J]. 临床肝胆病杂志, 2010, 26(2): 120 - 124.
- [2] LIU LH, XIE JY, GUO WW, et al. Evodiamine activates AMPK and promotes adiponectin multimerization in 3T3 - L1 adipocytes [J]. J Asian Nat Prod Res, 2014, 16(11): 1074 - 1083.
- [3] SEINO Y, HIROSE H, SAITO I, et al. High molecular weight multimer form of adiponectin as a useful marker to evaluate insulin resistance and metabolic syndrome in Japanese men [J]. Metabolism, 2007, 56(11): 1493 - 1499.
- [4] HORAKOVA D, STEPANEK L, NAGELOVA R, et al. Total and high - molecular - weight adiponectin levels and prediction of insulin resistance [J]. Endokrynol Pol, 2018, 69(4): 375 - 380.
- [5] LIU M, ZHOU L, XU A, et al. A disulfide - bond A oxidoreductase - like protein (DsbA - L) regulates adiponectin multimerization [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(47): 18302 - 18307.
- [6] LIU M, XIANG R, WILK SA, et al. Fat - specific DsbA - L overexpression promotes adiponectin multimerization and protects mice from diet - induced obesity and insulin resistance [J]. Diabetes, 2012, 61(11): 2776 - 2786.
- [7] KIM Y, KIM JK, JEON JH, et al. c - Jun N - terminal kinase is involved in the suppression of adiponectin expression by TNF -  $\alpha$  in 3T3 - L1 adipocytes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 327(2): 460 - 467.
- [8] TONG WX, TANG YM, ZHAO XF, et al. Effect on expression of HMW adiponectin in 3T3 - L1 adipose cells by inhibiting the expression of JNK1 gene [J]. Genom Appl Biol, 2018, 37(5): 2326 - 2331. (in Chinese)  
童汪霞, 唐友明, 赵晓芳, 等. JNK1 基因沉默对 3T3 - L1 脂肪细胞高分子量脂联素表达的影响 [J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(5): 2326 - 2331.
- [9] AGUIRRE V, UCHIDA T, YENUSH L, et al. The c - Jun NH 2 - terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate - 1 and phosphorylation of Ser 307 [J]. J Biol Chem, 2000, 275(12): 9047 - 9054.
- [10] HIROSUMI J, TUNCMAN G, CHANG L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance [J]. Nature, 2002, 420(6913): 333 - 336.
- [11] WANG C, MAO X, WANG L, et al. Adiponectin sensitizes insulin signaling by reducing p70 S6 kinase - mediated serine phosphorylation of IRS - 1 [J]. J Biol Chem, 2007, 282(11): 7991 - 7996.
- [12] XIAO Y, DONG LL. The adiponectin signaling pathway: New drug targets for the treatment of metabolic diseases associated with insulin resistance and obesity [J]. Chin J Diabetes, 2015, 7(4): 195 - 199. (in Chinese)  
肖扬, 董丽丽. 脂联素信号通路: 抗击胰岛素抵抗和肥胖相关代谢疾病的药物新靶点 [J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(4): 195 - 199.
- [13] LI Y, WANG P, ZHUANG Y, et al. Activation of AMPK by berberine promotes adiponectin multimerization in 3T3 - L1 adipocytes [J]. FEBS Lett, 2011, 585(12): 1735 - 1740.

引证本文: ZHAO XF, TANG YM, XU XJ, et al. Effect on JNK1 gene silencing on the expression of high - molecular - weight adiponectin in mice with nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(10): 2257 - 2260. (in Chinese)  
赵晓芳, 唐友明, 徐新杰, 等. JNK1 基因沉默对非酒精性脂肪性肝病小鼠模型高分子量脂联素表达的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(10): 2257 - 2260.

(本文编辑: 王莹)