

色素上皮衍生因子对人 HepG2 肝细胞脂代谢的影响

钟立¹, 罗梅², 夏伟², 杨淑敏², 李启富²

(重庆医科大学附属第一医院 1. 体检中心; 2. 内分泌科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨色素上皮衍生因子(Pigment epithelium-derived factor, PEDF)对人 HepG2 肝细胞脂代谢的影响。方法:分别用重组人 PEDF 细胞因子和 PEDF 抗体干预 HepG2 肝细胞,采用实时荧光定量 PCR 和 Western blot 方法检测脂质合成和分解的关键酶 mRNA 及蛋白水平的变化;裂解细胞后用酶法测定细胞内甘油三酯(Triglyceride, TG)含量。结果:(1)PEDF 干预人 HepG2 肝细胞后,固醇调节元件结合蛋白 1(Sterol regulatory element-binding protein1, SREBP1)、脂肪酸合成酶(Fatty acid synthase, FAS)、乙酰辅酶 A 羧化酶 1(Acetyl coenzyme A carboxylase1, ACC1)、羟甲基戊二酰辅酶还原酶(HMG-coA reductases, HMGR)mRNA 的表达较正常对照分别降低 39%、38%、61%、32% ($P<0.05$),而脂肪甘油三酯脂酶(Adipose triglyceride lipase, ATGL)的表达增加了 98% ($P<0.05$);用 PEDF 抗体干预后, SREBP1、FAS、ACC1、HMGR mRNA 的表达分别较正常对照增加 92%、56%、67%、42% ($P<0.05$), ATGL 的表达则减少了 51% ($P<0.05$)。 (2)在蛋白水平, PEDF 干预后 FAS、ACC1、HMGR 表达较正常组分别减少 58%、54%、43%,而 ATGL 的表达增加 20% ($P<0.05$);用 PEDF 抗体干预后, FAS、ACC1、HMGR 表达较正常组分别增加 41%、39%、48%,而 ATGL 的表达减少 40% ($P<0.05$)。 (3) PEDF 的干预使细胞内 TG 明显减少 [(410.40 ± 13.43) mg/g vs. (234.70 ± 35.70) mg/g, $P<0.05$],而 PEDF 抗体干预后,细胞内 TG 含量有上升趋势,但无统计学差异 [(410.40 ± 13.43) mg/g vs. (440.32 ± 25.67) mg/g, $P=0.67$]。结论: PEDF 在 HepG2 肝细胞中可抑制脂肪酸的合成,并促进脂肪分解,从而降低细胞内 TG 的含量。

【关键词】HepG2 肝细胞;色素上皮衍生因子;脂代谢**【中国图书分类法分类号】**R589.2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-04-28

Effects of pigment epithelium-derived factor on lipid metabolism in HepG2 hepatocytes

ZHONG Li¹, LUO Mei², XIA Wei², YANG Shumin², LI Qifu²

(1. Medical Examination Center; 2. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of pigment epithelium-derived factor (PEDF) on lipid metabolism in HepG2 hepatocytes. **Methods:** HepG2 hepatocytes were treated with recombinant human PEDF or PEDF antibody. The key enzymes of lipid metabolism were detected by real time quantitative PCR and Western blot; intracellular triglyceride (TG) content was determined by enzymatic method. **Results:** (1) PEDF decreased the mRNA levels of sterol regulatory element-binding protein1 (SREBP1), fatty acid synthase (FAS), acetyl coenzyme A carboxylase1 (ACC1) and HMG-coA reductases (HMGR) by 39%, 38%, 61%, 32% respectively ($P<0.05$), while increased the mRNA level of adipose triglyceride lipase (ATGL) by 98% ($P<0.05$). On the contrary, PEDF antibody increased the mRNA levels of SREBP1, FAS, ACC1, HMGR by 92%, 56%, 67%, 42% respectively ($P<0.05$), and decreased the mRNA level of ATGL by 51% ($P<0.05$). (2) Besides, PEDF decreased the protein levels of FAS, ACC1, HMGR by 58%, 54%, 43% respectively ($P<0.05$), and increased the protein level of ATGL by 20% ($P<0.05$). While PEDF antibody increased the protein levels of FAS, ACC1, HMGR expression by 41%, 39%, 48% respectively ($P<0.05$), and decreased the protein level of ATGL by 40% ($P<0.05$). (3) PEDF significantly reduced intracellular TG content [(410.40 ± 13.43) mg/g vs. (234.70 ± 35.70) mg/g, $P<0.05$], but PEDF antibody treated group showed an increase tendency of TG content, however without significant difference [(410.40 ± 13.43) mg/g vs. (440.32 ± 25.67) mg/g, $P=0.67$]. **Conclusion:** In HepG2 hepatocytes, PEDF reduced the intracellular TG content by inhibiting fatty acid synthesis, and promoting lipolysis.

【Key words】HepG2 hepatocytes; pigment epithelium-derived factor; lipid metabolism

既往大量研究已证实,脂肪组织除了储存能量

作者介绍:钟立(1980-),女,博士,

研究方向:肥胖与脂代谢紊乱。

通信作者:李启富,男,教授,Email:liqifu@yeah.net。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81170751)。

外,还具有内分泌功能,它能分泌大量的脂肪因子(Adipokine),如瘦素(Leptin)、脂联素(Adiponectin)、抵抗素(Resistin)等^[1]。这些脂肪因子对能量代谢有广泛的影响,因而在肥胖、2型糖尿病等多种代谢性疾病中发挥着重要作用^[2,3]。色素上皮衍生因子(Pig-

ment epithelium-derived factor, PEDF) 作为近年来发现的一种脂肪因子, 在肝脏中有较多表达, 有研究表明 PEDF 是脂肪甘油三酯脂酶 (Adipose triglyceride lipase, ATGL) 的配体, 可以影响脂肪分解^[4]。多项临床研究发现血清 PEDF 水平与血脂指标、代谢综合征及胰岛素抵抗相关^[5~8]。但目前尚无关于 PEDF 对肝细胞脂质合成影响的报道。为此用重组人 PEDF 因子及 PEDF 抗体干预 HepG2 肝细胞, 在体外水平探讨了 PEDF 对脂代谢的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞及试剂 人 HepG2 肝细胞购于中国科学院细胞库; 重组人 PEDF 购于美国 millipore 公司; RPMI1640 培养基粉末、胎牛血清、0.25% 胰蛋白酶、青/链霉素购于美国 Invitrogen 公司; 兔抗人脂肪酸合成酶 (Fatty acid synthase, FAS) 抗体、兔抗人乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (Acetyl coenzyme A carboxylase 1, ACC1) 抗体、兔抗人羧甲基戊二酰辅酶还原酶 (HMG-coA reductases, HMGR) 抗体、鼠抗人 ATGL 抗体、鼠抗人 PEDF 单克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司、鼠抗 β -actin 购于美国 NB 公司; 甘油三酯 (Triglyceride, TG) 测定试剂盒购于北化康泰临床试剂有限公司。

1.1.2 引物 在美国国立生物技术信息中心 (National center for biotechnology information, NCBI) 的 Gene 数据库内查找人各目的基因的 mRNA 核苷酸序列, 使用 primer Premier 5.0 软件设计引物, 并用 NCBI 的 Primer-BLAST 比对引物的特异性, 由生工生物工程 (上海) 有限公司合成。引物稀释参照说明书进行, 首先用无菌双蒸水将引物溶解为 100 $\mu\text{mol/L}$ 的储存液, 再稀释为 10 $\mu\text{mol/L}$ 的工作液。各引物的具体序列如表 1 所示。

表 1 实时荧光定量 PCR 测定各基因引物序列

Tab.1 Specific primers used for real-time quantitative PCR		
基因	正义链、反义链	扩增片段长度 (bp)
GAPDH	5'-CATCAAGAAGCTGCTGAAGCA-3'	117
	5'-TCAAAGGTGGAGGAGCTGGGT-3'	
SREBP1	5'-CACTGAGGCAAAGCTGAATAAAT-3'	106
	5'-CAGACTTAGGTTCTCCTGCTTGA-3'	
FAS	5'-CCCCTCAGCCGCCATCTACAACA-3'	190
	5'-CAGCACCACATCCTCAAACACCACA-3'	
ACC1	5'-CACGCTCAAGTCACCAAGAAGAA-3'	185
	5'-GATGGCAAATGGGAGGCAATAAG-3'	
HMGR	5'-CCAACTCACAGGATGAAGTAAGG-3'	102
	5'-CTCCAATCACAAGACATTTAACA-3'	
ATGL	5'-TATATCCCACCTTCAACTCCAAGG-3'	144
	5'-TAGAGTGGCAGGTTGTCTGAAAT-3'	

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 HepG2 肝细胞用含 10% FBS 及 1% 双抗的 RPMI1640 培养基进行培养。用 1~2 ml PBS 缓冲液洗 2、3

次, 加入 5~10 滴 0.25% 胰酶, 再加入 3 ml 含血清的新鲜培养基, 反复吹打至脱壁并分散, 补加一定量的新鲜培养基再分装到 3~5 个新培养瓶中。每 2~3 d 换液, 当细胞生长至 90% 左右即进行细胞传代。

1.2.2 细胞分组及干预 细胞接种于 6 孔板中, 12 h 后长至融合度为 80% 左右, 更换为无血清、无抗生素的 1640 培养基后分为正常对照组、PEDF 干预组和 PEDF 抗体干预组。PEDF 干预组终浓度分别为含 0、50、100、200 ng/ml, PEDF 抗体干预组终浓度分别为 0、250、500、1 000 ng/ml, 以上各组干预 24 h 后, 提取 RNA, 用实时荧光定量 PCR 方法检测 FAS mRNA 水平, 并筛选最佳的 PEDF 及 PEDF 抗体浓度进行后继实验。

1.2.3 各组细胞脂代谢相关因子 mRNA 表达水平测定 将细胞铺板于 6 孔培养板中, 以上述筛选的 PEDF 及 PEDF 抗体浓度处理细胞, 共 3 组, 每组设 3 个复孔。收集细胞后提取细胞总 RNA, 逆转录后进行实时荧光定量 PCR 反应。反应结束后确认扩增曲线和融解曲线, 用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值表示目的基因相对表达量。

1.2.4 各组细胞脂代谢相关因子蛋白水平测定 将细胞铺板于直径为 10 cm 的培养板中, 以筛选的最佳 PEDF 及 PEDF 抗体浓度方法处理细胞, 共 3 组, 每组设 3 个复孔。分别提取细胞总蛋白, 用 Western blot 方法 (SDS-PAGE 电泳、转膜、免疫杂交、显影等) 蛋白水平的变化。

1.2.5 细胞内 TG 含量测定 将细胞铺板于 6 孔板中, 以筛选的最佳 PEDF 及 PEDF 抗体浓度处理细胞, 共 3 组, 每组设 3 个复孔。收集细胞-70 $^{\circ}\text{C}$ 和 37 $^{\circ}\text{C}$ 反复冻融数次, 使细胞全部碎裂, 用异丙醇抽提细胞中的脂质, 并采用酶法测定 TG 含量。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。两组间均数比较采用两独立样本 Student's *t* 检验, 多组间均数比较采用方差分析 (One-way ANOVA), 两两比较采用 SNK 法。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 筛选最佳干预浓度

分别以不同浓度的 PEDF 和 PEDF 抗体干预 HepG2 肝细胞 24 h, 结果发现随着 PEDF 浓度上升, HepG2 肝细胞 FAS 水平逐渐降低, 当 PEDF 浓度为 100 ng/ml 时, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。随着 PEDF 抗体浓度上升, HepG2 肝细胞 FAS mRNA 水平逐渐增高, 当 PEDF 抗体浓度为 500 ng/ml 时, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。因而选用浓度为 100 ng/ml 的 PEDF 及 500 ng/ml 的 PEDF 抗体进行后续试验。

2.2 PEDF 对 HepG2 肝细胞脂代谢指标 mRNA 的影响

用 100 ng/ml 的 PEDF 及 500 ng/ml 的 PEDF 抗体干预 HepG2 肝细胞后, 对脂代谢指标固醇调节元件结合蛋白 1 (Sterol regulatory element-binding protein1, SREBP1)、FAS、ACC1、HMGR、ATGL mRNA 水平进行检测。

发现与对照组相比, PEDF 干预 HepG2 肝细胞 24 h 后, SREBP1 的表达下降了约 39% ($P<0.05$), 而 PEDF 抗体作用后, SREBP1 的表达则增加了 92% ($P<0.05$)。脂肪酸合成的关键酶 FAS、ACC1 在 PEDF 干预后 mRNA 表达分别下降了

38%和 61% ($P<0.05$), PEDF 抗体干预后两者的 mRNA 表达则分别增加至对照的 1.56 倍和 1.67 倍 ($P<0.05$)。此外, PEDF 也可引起胆固醇合成的关键酶 HMGR mRNA 表达下降约 32% ($P<0.05$), 反映脂肪分解的 ATGL mRNA 水平在 PEDF 处理后增加 98% ($P<0.05$), 使用 PEDF 抗体干预后 ATGL mRNA 下降为对照的 51% ($P<0.05$) (表 2)。

表 2 PEDF 对 HepG2 肝细胞脂代谢指标 mRNA 水平的影响

Tab.2 Effects of PEDF on mRNA expression of lipid metabolism

indicators of HepG2 hepatocytes			
代谢指标	正常对照组	PEDF 干预组	PEDF 抗体干预组
SREBP1	1	$0.61 \pm 0.07^*$	$1.92 \pm 0.18^*$
FAS	1	$0.62 \pm 0.03^*$	$1.56 \pm 0.06^*$
ACC1	1	$0.39 \pm 0.02^*$	$1.67 \pm 0.05^*$
HMGR	1	$0.68 \pm 0.10^*$	$1.42 \pm 0.07^*$
ATGL	1	$1.98 \pm 0.04^*$	$0.51 \pm 0.03^*$

注:*,与正常对照组相比 $P<0.05$

2.3 PEDF 对 HepG2 肝细胞脂代谢指标蛋白水平的影响

为进一步研究 PEDF 对 HepG2 肝细胞脂代谢各指标的影响,本研究检测了脂肪酸、胆固醇合成及脂肪分解的关键酶的蛋白水平变化。结果表明各指标蛋白水平的变化趋势与 mRNA 水平基本一致(图 1、表 3)。

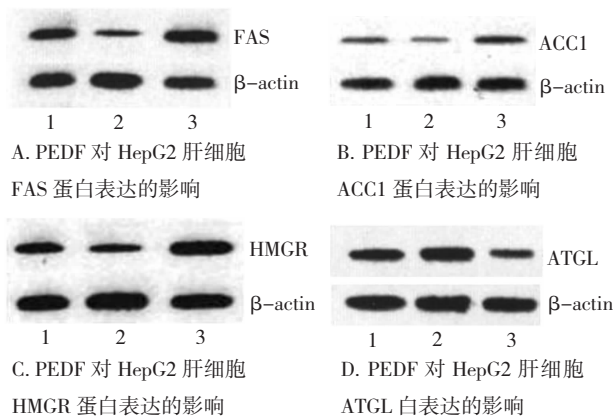


图 1 PEDF 对 HepG2 肝细胞脂代谢指标蛋白表达的影响

Fig.1 Effects of PEDF on protein expression of lipid metabolism indicators of HepG2 hepatocytes

表 3 PEDF 对 HepG2 肝细胞脂代谢指标蛋白表达的影响

Tab.3 Effects of PEDF on protein expression of lipid metabolism

indicators of HepG2 hepatocytes			
代谢指标	正常对照组	PEDF 干预组	PEDF 抗体干预组
FAS	1	$0.42 \pm 0.07^*$	$1.41 \pm 0.13^*$
ACC1	1	$0.46 \pm 0.06^*$	$1.39 \pm 0.09^*$
HMGR	1	$0.57 \pm 0.04^*$	$1.48 \pm 0.05^*$
ATGL	1	$1.20 \pm 0.04^*$	$0.60 \pm 0.09^*$

注:*,与正常对照组相比 $P<0.05$

2.4 PEDF 对 HepG2 肝细胞 TG 含量的影响

为进一步阐明 PEDF 对脂代谢的影响,本研究检测了 PEDF 及 PEDF 抗体作用后, HepG2 肝细胞内 TG 含量的变化。研究发现,与正常对照组相比, PEDF 干预后细胞内 TG 含

量降低约 43% [(410.4 ± 13.43) vs. (234.70 ± 35.70) mg/g, $P<0.05$], 而 PEDF 抗体组细胞内 TG 含量虽略有增加, 但是差异无统计学意义 [(410.4 ± 13.43) vs. (440.32 ± 25.67) mg/g, $P=0.67$]。见图 2。

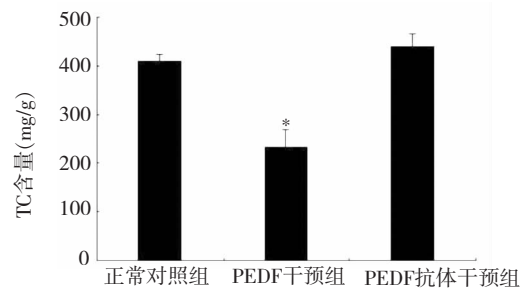


图 2 PEDF 对细胞内 TG 含量的影响

Fig.2 Effects of PEDF on intracellular TG contents

3 讨论

肝脏是脂质代谢的中枢,也是胰岛素作用的重要靶器官,因此是研究脂代谢的重要靶点。HepG2 肝细胞是人肝癌细胞株,该细胞株在人体内具有相似的代谢能力,是目前研究肝脏脂代谢的重要细胞株。PEDF 为近年来发现的一种脂肪因子,在肝脏中有较多表达,有研究表明 PEDF 是 ATGL 的配体,可以影响脂肪分解。但目前尚无关于 PEDF 对肝细胞脂代谢影响的报道。为了研究 PEDF 对肝脏脂代谢的影响,选用了 HepG2 细胞为研究对象,通过对脂质合成和分解的关键酶 mRNA 及蛋白水平的变化及细胞内 TG 含量测定,在体外细胞水平初步探讨了 PEDF 对脂代谢的影响。

在本研究中,采用了重组人 PEDF 细胞因子干预 HepG2 细胞,并用荧光定量 PCR 的方法检测到 PEDF 在 mRNA 水平可以抑制 HepG2 肝细胞核转录因子 SREBP1、脂肪酸合成关键酶 FAS、ACC1 及胆固醇合成关键酶 HMGR 的表达,上调促进 TG 分解的关键酶 ATGL 的表达。进一步应用 Western blot 的方法在蛋白表达水平进行验证也得到了一致的结果。此外,还发现 PEDF 可以引起肝细胞内 TG 含量降低。由于 PEDF 是分泌蛋白,本研究采用 PEDF 单克隆抗体中和细胞上清中 PEDF,从而抑制 PEDF 的作用,研究结果表明,加入 PEDF 抗体后脂肪酸及胆固醇合成的相关因子在 mRNA 及蛋白水平表达均有所增加,而 ATGL 的表达则受到抑制,但是细胞内的 TG 含量并无明显增加,这可能与抗体的作用时间等因素相关。

Chung 等^[4,9]的研究表明 PEDF 可能会影响肝脏脂肪含量: PEDF 敲除的小鼠出现明显的肝脏脂肪变性,肝脏中 TG 含量明显增加,而经重组 PEDF (rPEDF)

处理后,其 TG 含量显著降低,提示 PEDF 可减少肝脏 TG 含量,这与我们的研究结果一致。

细胞内的 TG 含量主要由合成和分解两方面决定。SREBP 属于螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链(Basic-helix-loop-helix leucine zipper)核转录家族,在调节脂肪合成基因的转录方面发挥重要作用^[10]。目前发现的 SREBP 有 SREBP1a、SREBP1c 和 SREBP2,其中 SREBP1a、SREBP1c 是由 SREBP1 基因编码的 2 种蛋白亚型。SREBP1c 主要激活参与脂肪酸和 TG 代谢的基因,如 FAS、ACC1^[11],而 SREBP2 则主要激活胆固醇代谢基因^[12]。在本研究中,发现 PEDF 干预后的 HepG2 肝细胞 TG 含量减少,同时 SREBP1 及下游的 FAS、ACC1 的表达受到明显抑制,提示 PEDF 可能通过抑制肝脏脂肪酸合成减少 TG 含量,但是 PEDF 通过何种途径影响 SREBP1,还需进一步深入研究。

在脂肪分解方面,ATGL 是 TG 水解的关键酶。2004 年 Zimmermann、Villena 和 Jenkins 采用不同方法,在不同物种中发现了 1 种性质相近的脂肪酶,后被统一称为 ATGL^[13-15]。ATGL 在体内主要生理作用是调控 TG 分解成甘油二酯。而 Notari 在 2006 年用酵母双杂交扫描在视网膜色素上皮中发现了 1 种 PEDF 的受体,并通过基因序列 BLAST 对比,发现 PEDF 受体就是新发现的脂肪酶 ATGL^[16]。在此基础上,Chung 等^[4]在 PEDF 基因敲除小鼠的肝脏和两种肝细胞中用免疫共沉淀的方法再次证实 PEDF 对 ATGL 具有直接调控作用,而且 PEDF 对细胞 TG 的调节依赖于 ATGL。近来,Borg 等^[17]还发现 PEDF 可以引起小鼠肝脏 TG 水解酶类的活性增加,而在 ATGL^{-/-}小鼠中,PEDF 的这一作用消失。另外,Chung 等^[9]在体外运用反式激活技术证实了 PEDF 可调控 PPAR α ,进而促进过氧化氢酶体及线粒体对长链脂肪酸的氧化^[18]。在本研究中,也观察到 PEDF 作用于 HepG2 肝细胞后,TG 含量减少的同时,ATGL 的表达明显增加。此外,还发现 PEDF 引起了胆固醇合成的关键酶 HMGCR 表达减少,提示 PEDF 除了影响脂肪酸合成和 TG 分解外,还可能通过其它机制影响肝脏脂代谢。

综上所述,本研究在 HepG2 肝细胞中发现 PEDF 可以抑制脂肪合成,促进脂肪分解,减少肝细胞内的脂质含量。

参考文献

- [1] Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update[J]. *Clinical Endocrinology*, 2006, 64(4): 355-365.
- [2] Goldstein B, Scalia R. Adipokines and vascular disease in diabetes[J]. *Current Diabetes Reports*, 2007, 7(1): 25-33.
- [3] Kralisch S, Sommer G, Deckert C, et al. Adipokines in diabetes and cardiovascular diseases[J]. *Minerva Endocrinologica*, 2007, 32(3): 161-171.
- [4] Chung C, Doll J, Gattu A, et al. Anti-angiogenic pigment epithelium-derived factor regulates hepatocyte triglyceride content through adipose triglyceride lipase (ATGL)[J]. *Journal of Hepatology*, 2008, 48(3): 471-478.
- [5] Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H, et al. Serum levels of pigment epithelium-derived factor (PEDF) are an independent determinant of insulin resistance in patients with essential hypertension[J]. *International Journal of Cardiology*, 2010, 143(1): 96-98.
- [6] Yamagishi S, Adachi H, Abe A, et al. Elevated serum levels of pigment epithelium-derived factor in the metabolic syndrome[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006, 91(6): 2447-2450.
- [7] Stejskal D, Karpíšek M, Švesták M, et al. Pigment epithelium derived factor as a new marker of metabolic syndrome in Caucasian population[J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2010, 24(1): 17-19.
- [8] Crowe S, Wu L, Economou C, et al. Pigment epithelium-derived factor contributes to insulin resistance in obesity[J]. *Cell metabolism*, 2009, 10(1): 40-47.
- [9] Chung C, Doll J, Stellmach V, et al. Pigment epithelium-derived factor is an angiogenesis and lipid regulator that activates peroxisome proliferator-activated receptor α [J]. *Hormonal Carcinogenesis*, 2008, 617(18): 591-597.
- [10] Shimano H. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): transcriptional regulators of lipid synthetic genes[J]. *Progress in Lipid Research*, 2001, 40(6): 439-452.
- [11] Coleman R, Lee D. Enzymes of triacylglycerol synthesis and their regulation[J]. *Progress in Lipid Research*, 2004, 43(2): 134-176.
- [12] Horton J, Goldstein J, Brown M. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2002, 109(9): 1125-1132.
- [13] Zimmermann R, Strauss J, Haemmerle G, et al. Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase[J]. *Science*, 2004, 306(5700): 1383-1386.
- [14] Villena J, Roy S, Sarkadi-Nagy E, et al. Desnutrin, an adipocyte gene encoding a novel patatin domain-containing protein, is induced by fasting and glucocorticoids[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(45): 47066-47075.
- [15] Jenkins C, Mancuso D, Yan W, et al. Identification, cloning, expression, and purification of three novel human calcium-independent phospholipase A2 family members possessing triacylglycerol lipase and acylglycerol transacylase activities[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(47): 48968-48975.
- [16] Notari L, Baladron V, Aroca-Aguilar J, et al. Identification of a lipase-linked cell membrane receptor for pigment epithelium-derived factor[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(49): 38022-38037.
- [17] Borg M L, Andrews Z B, Duh E J, et al. Pigment epithelium-derived factor regulates lipid metabolism via adipose triglyceride lipase[J]. *Diabetes*, 2011, 60(5): 1458-1466.
- [18] Yessoufou A, Wahli W. Multifaceted roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) at the cellular and whole organism levels[J]. *Swiss Med Wkly*, 2010, 140: w13071.

(责任编辑:冉明会)