高杰,夏聪聪,张亚莉,等. 巨噬细胞 MED1 缺失对小鼠血糖水平及胰岛素抵抗的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(2): 253-259.
Gao J, Xia CC, Zhang YL, et al. Effects of macrophage MED1 deficiency on blood glucose levels and insulin resistance in mice [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(2): 253-259.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.02.014

巨噬细胞 MED1 缺失对小鼠血糖水平及胰岛素抵抗的影响

高杰[1,2],夏聪聪[2],张亚莉[2],姚雷清[2],席雨燕[2],邹宇佳[2],王令[1*],白亮[2],刘恩岐[2]
(1. 陕西理工大学生物科学与工程学院, 陕西 汉中 723001;2. 西安交通大学医学部基础医学院,西安 710061)

【摘要】 目的 研究巨噬细胞 MED1 在胰岛素抵抗发生中的调控作用。**方法** 选用 8 周龄 SPF 级雄性巨噬细胞 MED1 敲除(MED1$^{\Delta Mac}$)和野生型(MED1$^{fl/fl}$)小鼠为模型,给予高脂饮食饲喂 0、4、8、12、16 和 20 周,诱导肥胖和胰岛素抵抗发生。在高脂饮食饲喂的不同时期,动态检测体重、总甘油三脂(TG)、总胆固醇(TC)和血糖水平。高脂饲喂 20 周后,通过苏木素-伊红(HE)染色观察肝和脂肪组织病理学改变。**结果** 高脂饮食饲喂后,与 MED1$^{fl/fl}$对照组小鼠相比,MED1$^{\Delta Mac}$小鼠体重有升高的趋势,但无显著性差异,且两组小鼠血浆 TC 和 TG 无差异。两组小鼠血糖在高脂饮食饲喂的 0、4、8、12 和 16 周均无明显差异,但在 20 周时,MED1$^{\Delta Mac}$小鼠血糖显著升高($P < 0.01$),肝脂肪变性增强,而且 MED1$^{\Delta Mac}$小鼠肝重量、皮下脂肪和内脏脂肪均有增加趋势。进一步葡萄糖耐受性试验(glucose tolerance test,GTT)和胰岛素耐受性试验(insulin tolerance test,ITT)表明,两组小鼠的葡萄耐受性和胰岛素敏感性无明显差异。**结论** 巨噬细胞 MED1 缺失促使血糖水平升高、肝脂肪变性,但对胰岛素抵抗无明显影响,提示巨噬细胞 MED1 在糖代谢中可能具有关键调控作用。

【关键词】 MED1;炎症;巨噬细胞; 胰岛素抵抗
【中图分类号】Q95-33 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1005-4847 (2022) 02-0253-07

Effects of macrophage MED1 deficiency on blood glucose levels and insulin resistance in mice

GAO Jie[1,2], XIA Congcong[2], ZHANG Yali[2], YAO Leiqing[2], XI Yuyan[2], ZOU Yujia[2],
WANG Ling[1*], BAI Liang[2], LIU Enqi[2]
(1. School of Biological Science Technology and Engineering, Shaanxi University of Technology, Hanzhong 723001, China.
2. Laboratory Animal Center, Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an 710061)
Corresponding author: WANG Ling. E-mail: wl@snut.edu.cn

【Abstract】 Objective To study the regulatory role of macrophage MED1 in the development of insulin resistance. **Methods** Eight-week-old and specific-pathogen-free male macrophage-specific MED1 knockout(MED1$^{\Delta Mac}$)and wild-type (MED1$^{fl/fl}$) mice were used in this animal model study. Mice were fed a high-fat diet (HFD) for 0, 4, 8, 12, 16, 20 weeks to induce obesity and insulin resistance. Body weight, total triglyceride, total cholesterol and blood glucose were dynamically monitored every 4 weeks. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe liver and adipose histopathology after an HFD for 20 weeks. **Results** After an HFD regime, the body weight increase of MED1$^{\Delta Mac}$ mice tended to be greater than that of the MED1$^{fl/fl}$ control group. The blood glucose of MED1$^{\Delta Mac}$ mice increased significantly ($P < 0.01$) compared with that of MED1$^{fl/fl}$ mice after an HFD for 20 weeks. Compared with the MED1$^{fl/fl}$ mice, the liver

[基金项目]中国博士后科学基金资助项目(2020M673424)。
Funded by the China Postdoctoral Science Foundation(2020M673424).
[作者简介]高杰(1995—),男,在读硕士研究生,研究方向:脂质代谢。Email:gjsxlgdx@163.com
[通信作者]王令(1985—),男,副教授,研究方向:功能基因与基因组学研究。Email:wl@snut.edu.cn

weight, subcutaneous fat weight and visceral fat weight of MED1$^{\Delta Mac}$ mice also showed a tendency to increase. In addition, the hepatic steatosis was more severe in MED1$^{\Delta Mac}$ mice than in MED1$^{fl/fl}$ mice. Furthermore, a glucose tolerance test (GTT) and insulin tolerance test (ITT) showed no significant difference in glucose tolerance or insulin sensitivity between the two groups. **Conclusions** Deficiency of macrophage MED1 promoted an increase in blood glucose levels but had no obvious effect on insulin resistance, suggesting macrophage MED1 has a key regulatory role in glucose metabolism.

【**Keywords**】 MED1; inflammation; macrophage; insulin resistance

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

糖代谢紊乱、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)与多种代谢综合征如 2 型糖尿病、肥胖、动脉粥样硬化等心血管代谢性疾病存在着密切的相关关系,严重危害人类健康和生活质量[1-3]。迄今为止,由于糖代谢紊乱、胰岛素抵抗病因复杂,发病机制与病理过程尚未完全阐明,故仍缺乏有效的预防与治疗策略。慢性炎症是诱导胰岛素抵抗病理过程的关键因素[4-5]。已有研究表明,脂肪过多积累引起的炎症和脂质代谢异常可导致肥胖相关胰岛素抵抗的发生。肥胖小鼠实验研究表明,巨噬细胞浸润脂肪组织,分泌产生 TNF-α、IL-6 和 MCP-1 等炎症细胞因子,使机体处于低度炎性反应状态[4]。提示巨噬细胞相关的炎症活动可能参与胰岛素抵抗的发生。

转录辅激活子 MED1 是 Mediator 复合物的核心成员,是多种核受体和转录因子的关键辅激活子,调控机体各种生物学过程,如生殖、发育、分化和代谢等[6]。Chen 等[7]研究表明,骨骼肌 MED1 特异性敲除之后,小鼠葡萄糖耐受性提高以及胰岛素敏感性增强,并且能够抵抗高脂饮食诱导的肥胖。前期研究发现,肝 MED1 具有调控胰岛素敏感性的作用[8];同时进一步研究显示,巨噬细胞 MED1 的表达显著影响机体炎症反应程度[9]。据此,我们猜想 MED1 通过巨噬细胞参与糖代谢及胰岛素抵抗的发生发展。为探讨巨噬细胞 MED1 调控胰岛素抵抗发生的作用,本研究通过构建肥胖模型,在不同时期分析 MED1$^{\Delta Mac}$小鼠血糖水平和胰岛素抗性,为预防和治疗胰岛素抵抗及代谢综合征提供了理论依据和实验基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

MED1$^{fl/fl}$小鼠由美国西北大学 Feinberg 医学院 Janardan K. Reddy 教授赠送,通过与巨噬细胞特异性 Cre(Lyz2-Cre)小鼠(购买自美国 Jackson 实验室)杂交,获得 MED1$^{\Delta Mac}$ 和同窝野生型对照 MED1$^{fl/fl}$小鼠【SCXK(陕)2018-001】。选取 9 只 MED1$^{fl/fl}$和 7 只 MED1$^{\triangle Mac}$ SPF 级雄性小鼠,8 周龄,体重约为 21 g。饲养期间,全部动物均在西安交通大学医学部实验动物中心【SYXK(陕)2020-005】无特定病原菌(specific pathogen free, SPF)屏障设施内饲养,各组小鼠自由饮水。饲养环境:昼夜各半循环照明,湿度恒定,温度控制在 22 ~ 25℃。所有操作均符合西安交通大学医学部实验动物管理法规定(审批号:IACUC 2017581)。

1.1.2 主要试剂与仪器

200 mg/mL 葡萄糖溶液(G8270-100G),60% Kcal 高脂饲料(D12492),胰岛素注射液(KVGY574),TG(198021)、TC(192061)试剂盒,4%甲醛(ISO014),hematoxylin(G1005-1),eosin(G1005-2)。

血糖仪(Ascensia Diabetes Cares Holdings AG, Contour plus one,印度尼西亚),毛细管离心机(凯达,TG12 M,中国),全波长酶标仪(TECAN, Infinite M200 Pro,瑞士),莱卡切片机(LEIKA, RM2235,德国),正置光学显微镜(尼康, Nikon Eclipse E100,日本)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及实验干预

动物分为两组:MED1$^{fl/fl}$对照组和 MED1$^{\triangle Mac}$敲除组。分别给予高脂饮食(HFD)饲喂 0、4、8、12、16 和 20 周,动态监测体重、血糖和胰岛素抗性。

1.2.2 葡萄糖耐受性试验(glucose tolerance test, GTT)和胰岛素耐受性试验(insulin tolerance test, ITT)

GTT 实验:小鼠禁食 16 h 腹腔注射葡萄糖(2 g/kg),尾部取血,运用血糖仪分别于注射后 0、30、60、90 和 120 min 测定血糖水平。

ITT 实验:小鼠禁食 4 h,腹腔注射胰岛素(0.75 U/kg),尾部取血,运用血糖仪分别于注射后 0、30、60、90 和 120 min 测定血糖水平。

1.2.3　血浆与肝 TG、TC 测定分析

禁食 4 h，毛细管采集尾部血样，3000 r/min 离心 15 min，收集血浆，测定血浆 TG、TC 含量。

1.2.4　组织病理学检测

高脂饮食饲喂结束后，取小鼠肝和白色脂肪组织，4%甲醛固定，常规石蜡包埋，制作石蜡切片（4 μm），HE 染色后，10 × 20 倍镜下观察肝、脂肪细胞形态，用 Image J 软件分析脂肪细胞大小。

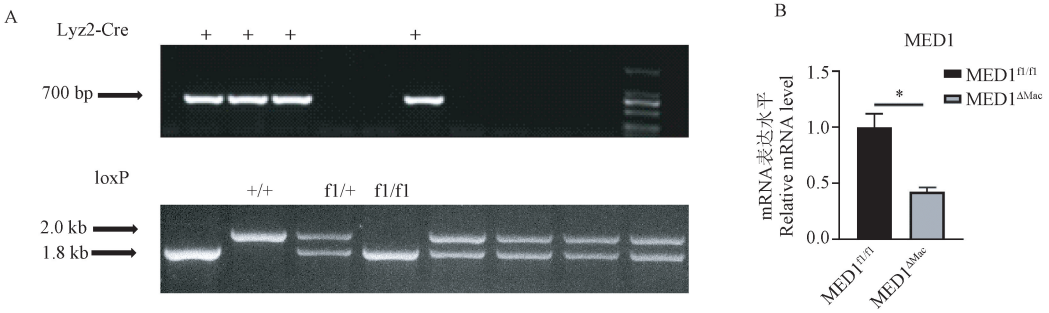
1.3　统计学分析

结果用平均值 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。所有数据采用 SPSS 13.0 和 GraphPad Prism 8 软件处理，多组间比较使用单因素方差分析，两组间比较采用独立样本 t 检验。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　巨噬细胞 MED1 敲除（$MED1^{\Delta Mac}$）小鼠模型构建

为了确定 MED1 在胰岛素抵抗发生中的调控作用，我们构建了 $MED1^{\Delta Mac}$ 模型鼠。具体构建过程为：将 8 周龄左右 $MED1^{fl/fl}$ 小鼠与 Lyz2-Cre 小鼠进行交配，获得 $MED1^{fl/+}$/$Lyz2\text{-}Cre^{+/-}$ 杂合小鼠，此小鼠再与 $MED1^{fl/+}$/$Lyz2\text{-}Cre^{-/-}$ 小鼠杂交，筛选获得 $MED1^{\Delta Mac}$ 小鼠。以子代小鼠尾巴基因组 DNA 为模板，运用 loxP 引物进行 PCR 扩增，获得的 1.8 kb 片段代表筛选出的小鼠均带有两个 loxP 位点，2.0 kb 片段代表野生型小鼠，若同时出现 1.8 kb 和 2.0 kb 条带，则代表杂合小鼠。运用 Cre 引物进行扩增获得 700 bp 的片段，表明筛选出的小鼠是 Cre 阳性（+）（图 1A）。如果小鼠携带 fl/fl 位点，同时 Cre 阳性，则表明巨噬细胞 MED1 基因被敲除，即 $MED1^{\Delta Mac}$ 小鼠。为进一步确定巨噬细胞 MED1 的敲除效率，我们分别从 mRNA 水平检测 MED1 的表达。分离培养 $MED1^{fl/fl}$ 和 $MED1^{\Delta Mac}$ 小鼠腹腔巨噬细胞，提取总 RNA，RT-PCR 结果表明，与 $MED1^{fl/fl}$ 小鼠相比，$MED1^{\Delta Mac}$ 小鼠巨噬细胞中 MED1 mRNA 表达水平显著降低（$P < 0.05$）（图 1B）。以上实验结果表明，$MED1^{\Delta Mac}$ 小鼠模型构建成功，为后续功能学实验研究奠定了坚实的基础。



注：A：Lyz2-cre 和 loxP 引物进行 PCR（+：Lyz2-cre 阳性小鼠；fl/fl：双 loxP 位点小鼠；fl/+：单 loxP 位点小鼠；+/+：无 loxP 位点小鼠）；B：腹腔巨噬细胞 MED1 mRNA 表达情况；与 $MED1^{fl/fl}$ 小鼠相比，$^{*}P < 0.05$。

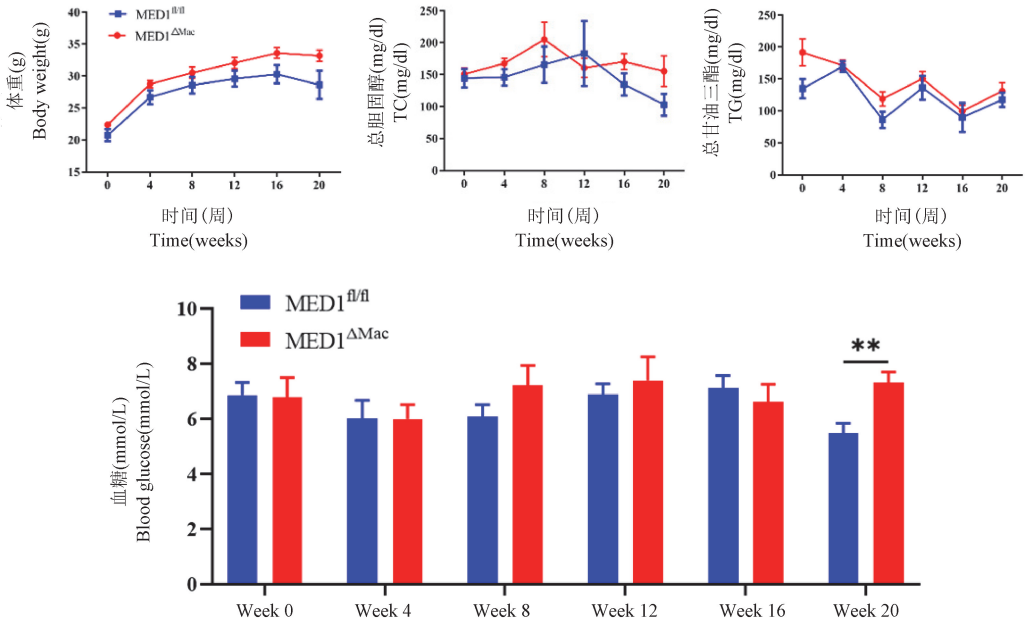
图 1　巨噬细胞 MED1 敲除小鼠基因型鉴定

Note. A. PCR Genotyping of $MED1^{fl/fl}$ and $MED1^{\Delta Mac}$ mice using Lyz2-cre and loxP primer (+. Lyz2-cre positive mice. fl/fl. Double loxP locus mice. fl/+. Single loxP locus mice. +/+. loxP free mice). B. Statistical analysis of expression of MED1 in peritoneal macrophage by RT-PCR. Compare with $MED1^{fl/fl}$ mice, $^{*}P < 0.05$.

Figure 1　Genotyping of macrophage-specific MED1 knockout mice

2.2　巨噬细胞 MED1 参与血糖调控，但不影响胰岛素抗性

选用 8 周龄 $MED1^{fl/fl}$ 和 $MED1^{\Delta Mac}$ 雄性小鼠为模型，分别给予高脂饮食 0、4、8、12、16 和 20 周，诱导小鼠肥胖发生。在高脂饮食饲喂的不同时期，动态检测体重、TG、TC 和血糖水平。从图 2 可以看出，高脂饮食饲喂后，与 $MED1^{fl/fl}$ 小鼠相比，$MED1^{\Delta Mac}$ 小鼠体重有升高的趋势，但无显著性差异，且两组小鼠血浆 TC 和 TG 无差异。两组小鼠血糖在高脂饮食饲喂的 0、4、8、12 和 16 周均无明显差异，但在 20 周时，$MED1^{\Delta Mac}$ 小鼠血糖显著升高（$P < 0.01$）（图 2），而且，$MED1^{\Delta Mac}$ 小鼠肝重量、皮下脂肪和内脏脂肪均有增加趋势（图 3）。然而，进一步葡萄糖耐受性试验和胰岛素耐受性试验表明，两组小鼠的葡萄耐受性和胰岛素敏感性无明显差异（图 4）。



注:MED1$^{fl/fl}$:野生型小鼠;MED1$^{\Delta Mac}$:MED1 基因敲除小鼠;与 MED1$^{fl/fl}$小鼠相比, $^{**}P < 0.01$。

图 2 高脂饮食诱导下巨噬细胞 MED1 缺失小鼠体重、血糖和 TC、TG 变化

Note. MED1$^{fl/fl}$. Wild-type mice. MED1$^{\Delta Mac}$. MED1 knockout mice. Compared with MED1$^{fl/fl}$ mice, $^{**}P < 0.01$.

Figure 2 Changes in body weight, blood glucose, TC and TG of macrophage-specific MED1 knockout mice induced by HFD

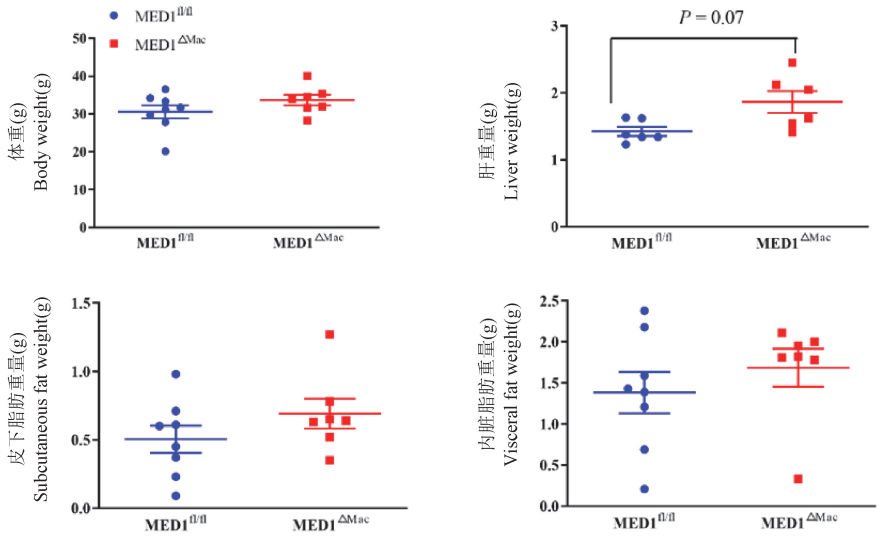


图 3 HFD 饲喂 20 周后巨噬细胞 MED1 缺失小鼠肝和脂肪重量

Figure 3 Liver and fat weight of macrophage-specific MED1 knockout mice after 20 weeks of HFD feeding

2.3 巨噬细胞 MED1 缺失促进肝脂肪变性、内脏脂肪细胞扩张

为评估巨噬细胞 MED1 缺失对肝脂肪变性的作用,在 HFD 20 周后处理小鼠,肝石蜡切片进行 HE 染色,结果表明,喂食 HFD 的 MED1$^{fl/fl}$小鼠的肝细胞被大的细胞质脂质液滴扩张,而这种效应在喂食 HFD 的 MED1$^{\Delta Mac}$小鼠中更为明显(见图 5)。

同时为了评估巨噬细胞 MED1 敲除对脂肪组织炎性细胞浸润的影响,我们在皮下脂肪组织(sWAT)、内脏脂肪组织(gWAT)石蜡切片进行 HE 染色,研究结果表明,无论是皮下脂肪组织还是内脏脂肪组织,喂食 HFD 的 MED1$^{\Delta Mac}$小鼠与其对照组相比有巨噬细胞积累但并未看到明显巨噬细胞浸润(图 6A),而 MED1$^{\Delta Mac}$小鼠内脏脂肪细胞面积更大,小鼠皮下脂肪细胞大小未见明显差异(图 6B)。

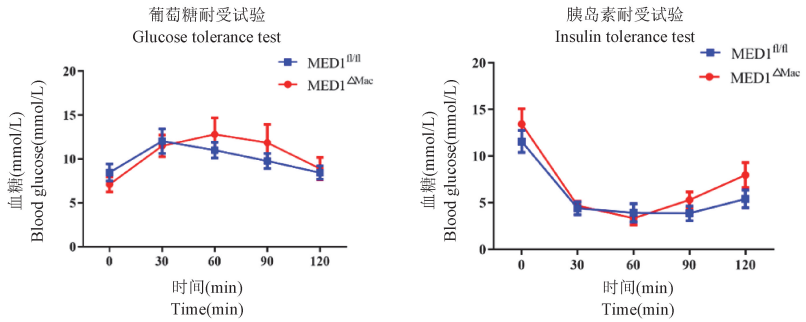


图 4　HFD 饲喂 20 周后巨噬细胞 MED1 缺失小鼠 GTT 和 ITT 测定

Figure 4　Determination of GTT and ITT of macrophage-specific MED1 knockout mice after 20 weeks of HFD feeding

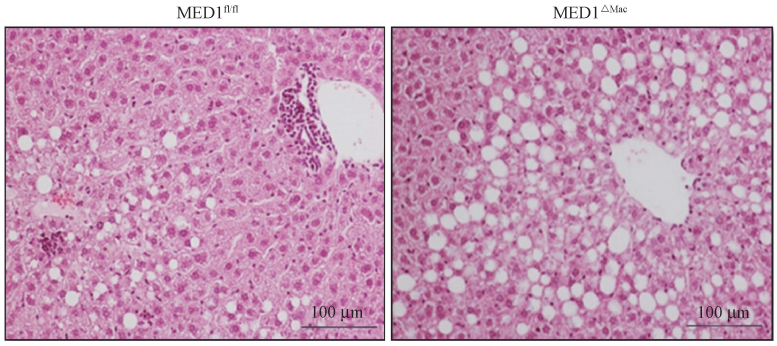
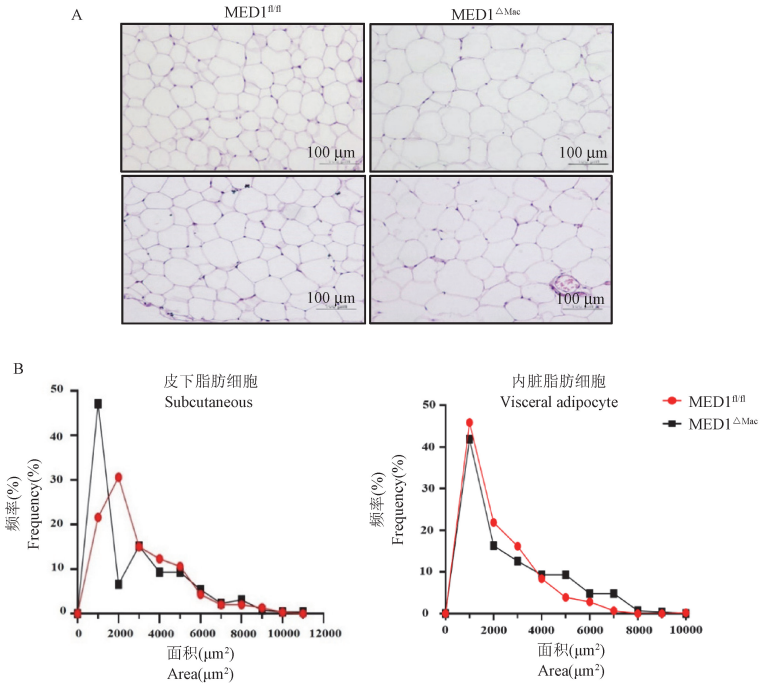


图 5　小鼠肝切片 HE 染色

Figure 5　HE staining of mouse liver tissue



注：A：脂肪组织 HE 染色；B：脂肪细胞面积频率。

图 6　HFD 饲喂 20 周后 MED1$^{fl/fl}$和 MED1$^{\triangle Mac}$小鼠内脏、皮下脂肪 HE 染色及脂肪细胞大小分布

Note. A. HE staining of fat tissue. B. Adipocyte area frequency.

Figure 6　HE staining of fat tissue and adipocyte size distribution in MED1 $^{fl/fl}$ and MED1$^{\triangle Mac}$ mice after 20 weeks of HFD feeding

3 讨论

近年来,肥胖是导致胰岛素抵抗的主要危险因素,肥胖与脂肪细胞功能紊乱、巨噬细胞浸润和轻度炎症有关。脂肪组织合成并分泌多种生物活性分子,即脂肪因子和细胞因子,它们影响脂质和葡萄糖的代谢。有研究表明,胰岛素抵抗程度会由于血清脂肪酸代谢作用的不同而变化[10]。根据资料显示,具有生物活性的脂质分子:长链酰基辅酶 A、神经酰胺和二酰甘油,这些脂质在脂肪细胞中的积累可能与胰岛素抵抗的发生有关[11]。目前认为,巨噬细胞在诱导胰岛素抵抗病理过程中扮演重要角色。巨噬细胞是一种具有高度可塑性和异质性的细胞群体,在体内外不同微环境细胞因子和微生物产物的影响下可表现出不同的表型和功能。根据活化状态和功能不同,主要分为 M1 型和 M2 型[12]。M1 和 M2 型巨噬细胞在肥胖诱导胰岛素抵抗的发生、发展中分别起到促进和抑制的作用。M1 型巨噬细胞浸润脂肪组织,促炎症反应因子如 TNF-α、IL-6 等释放增多,使机体所处于的低度慢性炎症状态,通过胰岛素干扰信号传导通路引起肝、骨骼肌及脂肪组织的胰岛素抵抗。

MED1 是转录调控复合物的关键辅激活因子,其调控多个基因表达,亦是组织中脂质和能量代谢的关键调控者。本课题组前期发现肝 MED1 特异性敲除(MED1$^{\Delta Liv}$)小鼠能够抵抗高脂饮食和 PPARγ 诱导的脂肪肝形成,增强胰岛素敏感性。有研究报道骨骼肌 MED1 特异敲除小鼠葡萄糖耐受性和胰岛素敏感性均增强,能够抵抗高脂饮食诱导的肥胖[7]。而本研究中,我们发现巨噬细胞 MED1 特异性敲除小鼠对胰岛素的敏感性并没有增强,可能是 MED1 在不同细胞的功能差异引起,具体机制还需进一步研究解析。

MED1 是 PPARs 的关键辅激活子,PPARα 激动剂能减缓 NAFLD 大鼠脂质代谢失调,具有适度的胰岛素增敏作用[13]。Jia 等[14]研究发现,与 PPARα 缺失表型相似,肝实质细胞 MED1 缺失导致脂肪酸氧化代谢相关基因的表达受到严重阻滞。肝 MED1 缺失能够减弱糖皮质激素受体激活剂诱导的肝细胞脂肪变性[15]。在本研究中,我们试图确定巨噬细胞 MED1 缺失是否影响胰岛素抵抗,在巨噬细胞 MED1 缺失时,通过生理状态下肥胖导致的慢性炎症来探究对胰岛素抵抗的影响。通过 HFD 饲喂,巨噬细胞 MED1 缺失小鼠更能表现出肥胖、血浆胆固醇和甘油三酯水平的升高,葡萄糖耐量和胰岛素耐量的受损,尽管两组之间的差异并不显著,但仍可提示巨噬细胞 MED1 缺失在胰岛素抵抗中发挥的作用,而结果不显著可能与生理状态下肥胖导致的免疫细胞募集较慢产生的慢性炎症有关,因此可能没有较多的巨噬细胞浸润,我们可以尝试用注射脂多糖诱发小鼠快速炎症反应来观察巨噬细胞 MED1 缺失后对靶组织的作用;而对于靶组织而言,在 HFD 喂养下主要表现为肥胖和巨噬细胞浸润,这点在肝组织中较为明显,因此,当巨噬细胞 MED1 缺失后,可能促进了胰岛素抵抗的发生发展。

本研究以巨噬细胞 MED1 特异性敲除小鼠为动物模型,发现巨噬细胞缺失 MED1 引起 HFD 诱导的血糖水平升高,肝脂肪变性和脂肪细胞增大,但无显著胰岛素抵抗,为后续 MED1 功能解析和巨噬细胞介导的肥胖性炎症研究提供参考。

参 考 文 献(References)

[1] Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders [J]. Nature, 2017, 542(7640): 177-185.

[2] Rosen ED. Epigenomic and transcriptional control of insulin resistance [J]. J Intern Med, 2016, 280(5): 443-456.

[3] Lee YS, Wollam J, Olefsky JM. An integrated view of immunometabolism [J]. Cell, 2018, 172(1-2): 22-40.

[4] Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance [J]. Clin Invest, 2006, 116(7): 1793-1801.

[5] Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance [J]. J Clin Invest, 2003, 112(12): 1821-1830.

[6] Zhu Y, Qi C, Jain S, et al. Isolation and characterization of PBP, a protein that interacts with peroxisome proliferator-activated receptor [J]. J Biol Chem, 1997, 272(41): 25500-25506.

[7] Chen W, Zhang XT, Birsoy K, et al. A muscle-specific knockout implicates nuclear receptor coactivator MED1 in the regulation of glucose and energy metabolism [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(22): 10196-10201.

[8] Bai L, Jia Y, Viswakarma N, et al. Transcription coactivator mediator subunit MED1 is required for the development of fatty liver in the mouse [J]. Hepatology, 2011, 53(4): 1164-1174.

[9] Bai L, Li Z, Li Q, et al. Mediator 1 is atherosclerosis protective

by regulating macrophage polarization [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(8): 1470-1481.

[10] 高青松, 刘源, 赵爽, 等. 不同类型脂肪酸对 SD 大鼠血清脂肪酸及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2010, 20(5): 50-56.
Gao QS, Liu Y, Zhao S, et al. Effects of different types of fatty acids on serum fatty acid and insulin resistance in SD rats [J]. Chin J Comp Med, 2010, 20(5): 50-56.

[11] Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links [J]. Cell, 2012, 148(5): 852-871.

[12] Chawla A. Control of macrophage activation and function by PPARs [J]. Circ Res, 2010, 106(10): 1559-1569.

[13] 石巧娟, 刘月环, 楼琦, 等. 非酒精性脂肪肝大鼠 PPARα 基因表达及脂代谢和胰岛素水平的变化 [J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(8): 26-30.
Shi QJ, Liu YH, Lou Q, et al. Changes of PPARα gene expression and lipid metabolism and insulin levels in rats with non-alcoholic fatty liver [J]. Chin J Comp Med, 2009, 19(8): 26-30.

[14] Jia Y, Qi C, Kashireddi P, et al. Transcription coactivator PBP, the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-binding protein, is required for PPARalpha-regulated gene expression in liver [J]. J Biol Chem, 2004, 279(23): 24427-2434.

[15] Jia Y, Viswakarma N, Fu T, et al. Conditional ablation of mediator subunit MED1 (MED1/PPARBP) gene in mouse liver attenuates glucocorticoid receptor agonist dexamethasone-induced hepatic steatosis [J]. Gene Expr, 2009, 14(5): 291-306.

[收稿日期] 2021-07-15