

论著

文章编号:1000-5404(2014)11-1158-05

炎症通过 SCAP-SREBP2-LDLr 途径促进四氯化碳诱导的小鼠脂肪变肝细胞胆固醇内流

田琳¹, 刘宏², 谢友红³ (400016 重庆, 重庆医科大学附属第一医院: 消化内科¹, 生殖健康与不孕专科²; 401331 重庆, 重庆医科大学附属大学城医院消化中心³)

[摘要] **目的** 探讨炎症促进 CCl₄ 所致的单纯性脂肪变肝细胞进一步脂质集聚形成脂肪肝的分子机制。**方法** 将 12 只 6~8 周龄的 C57BL/6J 雄性小鼠采用随机数字表法分为对照组 ($n=6$) 和炎症组 ($n=6$)。2 组均预先皮下注射 CCl₄ 2 周, 再分别给予对照组和炎症组生理盐水和酪蛋白皮下注射 16 周, 18 周后留取小鼠血清及肝组织, 检测血清炎症因子及脂质水平, HE 及油红 O 染色观察小鼠脂肪肝病程度, RT-PCR、免疫组化及 Western blot 分别检测小鼠肝组织的低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLr)、固醇调节元件结合蛋白-2 (sterol regulatory element binding protein 2, SREBP-2) 和 SREBP 裂解激活蛋白 (SREBP cleavage activating protein, SCAP) 的基因和蛋白表达水平。**结果** 炎症组的血清淀粉样蛋白 (serum amyloid A, SAA) 和 TNF- α 的表达均较对照组明显升高 [分别为 (236.09 \pm 38.45) ng/mL vs (35.68 \pm 11.34) ng/mL, (82.59 \pm 11.48) pg/mL vs (17.91 \pm 2.77) pg/mL, $P < 0.05$], 炎症组的血清 HDL-c、LDL-c、TC 均较对照组明显降低 [分别为 (0.91 \pm 0.10) vs (1.80 \pm 0.12) mmol/L, (2.65 \pm 0.44) vs (5.76 \pm 0.33) mmol/L, (3.69 \pm 0.26) vs (4.16 \pm 0.22) mmol/L, $P < 0.05$], HE 及油红 O 染色显示炎症组可见大量的脂质堆积。炎症组的 LDLr、SREBP-2、SCAP 的 mRNA 和蛋白表达比对照组明显增高 ($P < 0.05$)。**结论** 炎症可能通过上调肝细胞 LDLr、SREBP-2、SCAP 的表达, 导致 CCl₄ 刺激下的脂肪变肝细胞摄入外源性胆固醇增加, 加重肝脏脂质的异常集聚。

[关键词] 炎症; 四氯化碳; SREBP-2; LDLr; SCAP

[中图分类号] R363; R364.5; R575.5

[文献标志码] A

Inflammatory stress exacerbates cholesterol import in fatty liver of CCl₄-induced mice via LDLr-SREBP-2-SCAP pathway

Tian Lin¹, Liu Hong², Xie Youhong³ (¹ Department of Gastroenterology, ² Department of Reproductive Health and Infertility, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; ³ Center of Digestion, Affiliated University Town Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 401331, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the molecular mechanism of inflammatory stress promoting the simple steatosis caused by carbon tetrachloride (CCl₄) to further lipid accumulation. **Methods** A total of 12 male C57BL/6J mice at 6 to 8 weeks were randomly divided into control group ($n=6$) and inflammation group ($n=6$). In 2 weeks after subcutaneous treatment of CCl₄, the animals from control and inflammation groups were given normal saline and casein respectively by subcutaneous injection for 16 weeks. At the end of the treatment, the blood sample and liver tissue of the mice were collected. Serum levels of lipids were detected by enzymatic assay. Inflammatory cytokines, such as serum amyloid A (SAA) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were determined by ELISA. Lipid accumulation in the liver was evaluated by HE staining and oil red O staining. The expression of low-density lipoprotein receptor (LDLr), sterol regulatory element binding protein-2 (SREBP-2) and SREBP cleavage activating protein (SCAP) at mRNA and protein levels were analyzed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR), immunohistochemistry staining and Western blotting respectively. **Results** The serum levels of SAA and TNF- α were significantly higher in inflammation group

[基金项目] 重庆市卫生局面上项目(2009-2-312)

[通信作者] 刘宏, E-mail: 1572463942@qq.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140126.1052.016.html>(2014-01-26)

than in the control group (236.09 ± 38.45 vs 35.68 ± 11.34 ng/mL, 82.59 ± 11.48 vs 17.91 ± 2.77 pg/mL, both $P < 0.05$). Casein treatment resulted in significantly declines in the serum levels of HDL-c, LDL-c and TC when compared with the control group (0.91 ± 0.10 vs 1.80 ± 0.12 mmol/L, 2.65 ± 0.44 vs 5.76 ± 0.33 mmol/L, 3.69 ± 0.26 vs 4.16 ± 0.22 mmol/L, all $P < 0.05$). HE staining and oil red O staining indicated that a lot of lipid accumulation were observed in the liver of mice in inflammation group. The mRNA and protein expression levels of LDLr, SREBP-2 and SCAP were significantly increased in inflammation group than in control mice ($P < 0.05$). **Conclusion** Inflammation may exacerbate lipid accumulation *via* up-regulating the expression of LDLr, SREBP-2 and SCAP in the fatty liver of C57BL/6J mice induced by CCl_4 .

[**Key words**] inflammation; carbon tetrachloride; sterol regulatory element binding protein-2; low-density lipoprotein receptor; SREBP cleavage activating protein

Supported by the General Project of Chongqing Municipal Health Bureau (2009-2-312). Corresponding author: Liu Hong, E-mail: 1572463942@qq.com

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)包括了肝脏损伤的一个广泛的疾病谱。从单纯性脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 随后可进展为肝硬化和终末期肝病。其中 NASH 作为 NAFLD 中的关键阶段^[1], 研究其发病机制对 NAFLD 的治疗起着相当重要的作用。现已有研究证实 NAFLD 中甘油三酯和游离脂肪酸的代谢失调机制, 但胆固醇在炎症状态下参与“第二次打击”, 形成 NAFLD 的机制仍不清楚。本实验利用四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)的趋肝毒性使小鼠肝细胞发生内质网应激, 使固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory binding proteins, SREBPs)表达增加^[2-3], 导致肝细胞内脂质集聚, 出现肝细胞的脂肪变性, 实现“第一次打击”, 再用酪蛋白诱发慢性低丰度炎症的产生, 探讨炎症因子作为一个独立的危险因素在肝细胞脂肪变性的基础上发挥“第二次打击”形成脂肪肝的分子机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

6~8周龄 C57BL/6J 雄性小鼠(购自重庆医科大学实验动物中心)12只, 体质量 20~26 g, 许可证号: SCXK2012-0001, 重庆医科大学实验动物中心 SPF 室饲养。采用随机数字表法将小鼠分为 2 组。对照组($n=6$): 隔天皮下注射质量分数 40% 的 CCl_4 -植物油溶液(0.3 mL/100 g)2 周后, 再隔天皮下注射生理盐水 0.5 mL 16 周; 炎症组($n=6$): 隔天皮下注射质量分数 40% 的 CCl_4 -植物油溶液(0.3 mL/100 g)2 周后, 再隔天皮下注射 10% 酪蛋白(casein)0.5 mL 16 周。实验结束后, 留取小鼠血清和肝脏组织, -80°C 保存。

1.2 血清中炎症因子测定

淀粉样蛋白(serum amyloid A, SAA)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的浓度使用 ELISA 试剂盒检测

(分别购自美国 R&D 公司及欣博盛生物科技有限公司)。

1.3 血清脂质含量测定

小鼠血清中总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-c)和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-c)浓度采用酶偶联比色法检测(试剂盒购自重庆百杰生物技术公司)。

1.4 肝脏 HE 染色及油红 O 染色

取部分新鲜肝组织用 4% 多聚甲醛固定, 分别制作石蜡切片及冰冻切片。石蜡切片用二甲苯脱蜡后梯度酒精脱水, 苏木精染色 8 min, 蒸馏水冲洗多余染液, 伊红染色 2 min, 95% 酒精脱水 5 min, 二甲苯透明 5 min, 中性树胶封片。冰冻切片用 10% 福尔马林盐溶液固定 30 min, 1,2-丙二醇孵育 2 min 后, 油红 O(Sigma 公司)染色 10~15 min, 苏木精复染 1 min, 流水冲洗返蓝 10 min, 甘油封片。再分别在显微镜下观察肝组织脂肪病变程度。

1.5 实时荧光定量 PCR

采用 Trizol 法提取肝组织总 RNA, 用 DEPC 水稀释后测定浓度及 $D(260)/D(280)$ 值(正常值为 1.8~2.0), 标化到相同浓度。按照逆转录试剂盒(TaKaRa)操作说明将总 RNA 逆转录成 cDNA。采用 SYBR Green 荧光定量 RT-PCR 检测肝组织的低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLr)、固醇调节元件结合蛋白-2(sterol regulatory element binding protein 2, SREBP-2)、SREBP 裂解激活蛋白(SREBP cleavage activating protein, SCAP)的 mRNA Ct 值, 引物序列见表 1。取 2 μL 逆转录产物进行实时荧光定量 PCR, 以 β -actin 作为内参照, 反应体系为 20 μL 。扩增条件: 95°C 30 s 预变性, 95°C 5 s, 58°C 30 s, 70°C 1 min, 共 40 个循环。采用相对定量 $\Delta\Delta\text{Ct}$ 计算 2 组小鼠基因表达的差异, 计算公式如下: 实验组相对于对照组基因表达水平的倍数 = $-\exp(\Delta\Delta\text{Ct})$, 其中 $\Delta\Delta\text{Ct}$ = 实验组 ΔCt - 对照组 ΔCt , ΔCt = 目的基因 Ct 值 - 内参基因 Ct 值。

1.6 免疫组织化学染色

肝组织固定后石蜡包埋切片, 兔抗 LDLr 一抗(1:200, 北京博奥森), 兔抗 SREBP-2 一抗(1:300, 北京博奥森), 兔抗 SCAP 一抗(1:250, 北京博奥森) 4°C 孵育过夜, 用即用型免疫组化试

剂盒(北京中杉金桥)进行染色,具体步骤详见说明书。DAB染色后,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。显微镜下观察照相,肝细胞中棕黄色颗粒分布为阳性表达。

表1 RT-PCR 引物序列及产物大小

基因	引物序列	产物大小(bp)
LDLr	上游引物:5'-TGACTCAGACGAACAAGCTG-3'	118
	下游引物:5'-ATCTAGGCAATCTCGGTCTCC-3'	
SCAP	上游引物:5'-TGCAGCTTTTGAGACTCAGGA-3'	159
	下游引物:5'-TCGATTAAGCAGGTGAGGTGCG-3'	
SREBP-2	上游引物:5'-TGAAGCACTTACTCATGGGGAC-3'	106
	下游引物:5'-CGCAGCTTGTGATTGACCT-3'	
β -actin	上游引物:5'-ACGGCCAGGTCATCACTATTG-3'	87
	下游引物:5'-CACAGGATTCCATACCCAAGAAG-3'	

1.7 Western blot 检测蛋白表达

按蛋白提取试剂盒说明提取小鼠肝组织总蛋白,用BCA法进行蛋白定量并标化,每孔蛋白上样量为80~100 μ g, β -actin作为内参照蛋白。样品加变性缓冲液煮沸10 min。SDS-PAGE凝胶电泳,然后转至PVDF膜。5%脱脂奶粉室温封闭2 h,分别加入一抗SREBP-2(1:500,北京博奥森)、一抗LDLr(1:200,北京博奥森),一抗SCAP(1:500,北京博奥森),一抗 β -actin(1:5000,北京中杉金桥),4 $^{\circ}$ C过夜孵育,TBST漂洗10 min \times 3次,加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗(联科生物技术有限公司),37 $^{\circ}$ C孵育2 h,TBST漂洗10 min \times 3次,ECL光化学法进行显色。

1.8 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件,所有结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间结果行独立样本 t 检验。

2 结果

2.1 炎症因子检测结果

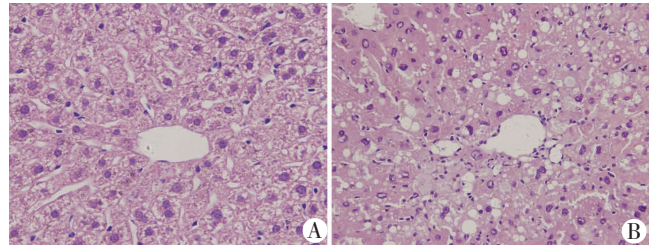
炎症组的SAA[(236.09 \pm 38.45) ng/mL]和TNF- α [(82.59 \pm 11.48) pg/mL]明显高于对照组[分别为(35.68 \pm 11.34) ng/mL,(17.91 \pm 2.77) pg/mL, $P < 0.05$]。

2.2 血清脂质水平检测结果

炎症组的HDL-c[(0.91 \pm 0.10) mmol/L]、LDL-c[(2.65 \pm 0.44) mmol/L]、TC[(3.69 \pm 0.26) mmol/L]的血清浓度相对于对照组明显降低[分别为(1.80 \pm 0.12)、(5.76 \pm 0.33)、(4.16 \pm 0.22) mmol/L, $P < 0.05$]。

2.3 肝脏HE染色结果

由图1可以看出,对照组肝细胞的细胞核清晰,索状排列,呈放射状分布在中央静脉周围。炎症组肝索结构破坏,肝细胞排列紊乱,可见大量脂滴空泡和炎症细胞浸润。每组取3个肝组织切片,每张切片取3个典型视野,根据NAFLD活动度(NAFLD activity score, NAS)评分,对照组评分 < 3 分,为正常肝细胞形态,而炎症组NAS评分 > 4 分,可诊断为NASH。

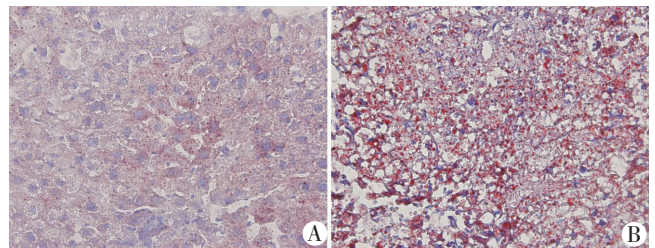


A: 对照组; B: 炎症组

图1 各组小鼠肝脏组织形态学变化 (HE $\times 400$)

2.4 小鼠肝细胞油红O染色结果

图2显示对照组可见点或片状红染颗粒,炎症组可见大量红染颗粒积聚成片,提示炎症可加重CCl₄处理后脂肪变性肝细胞的脂质集聚。

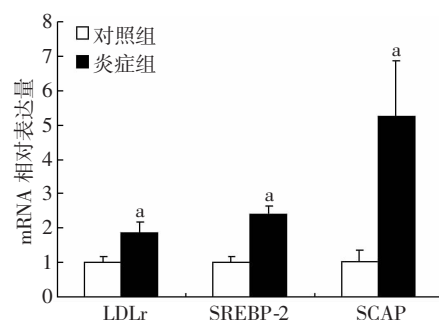


A: 对照组; B: 炎症组

图2 各组小鼠肝脏组织油红O染色观察 ($\times 400$)

2.5 小鼠肝组织LDLr、SREBP-2、SCAP的mRNA表达

实时荧光定量PCR检测结果显示,炎症组相对于对照组的LDLr、SREBP-2、SCAP基因的表达明显升高($P < 0.05$,图3)。



a: $P < 0.05$, 与对照组比较

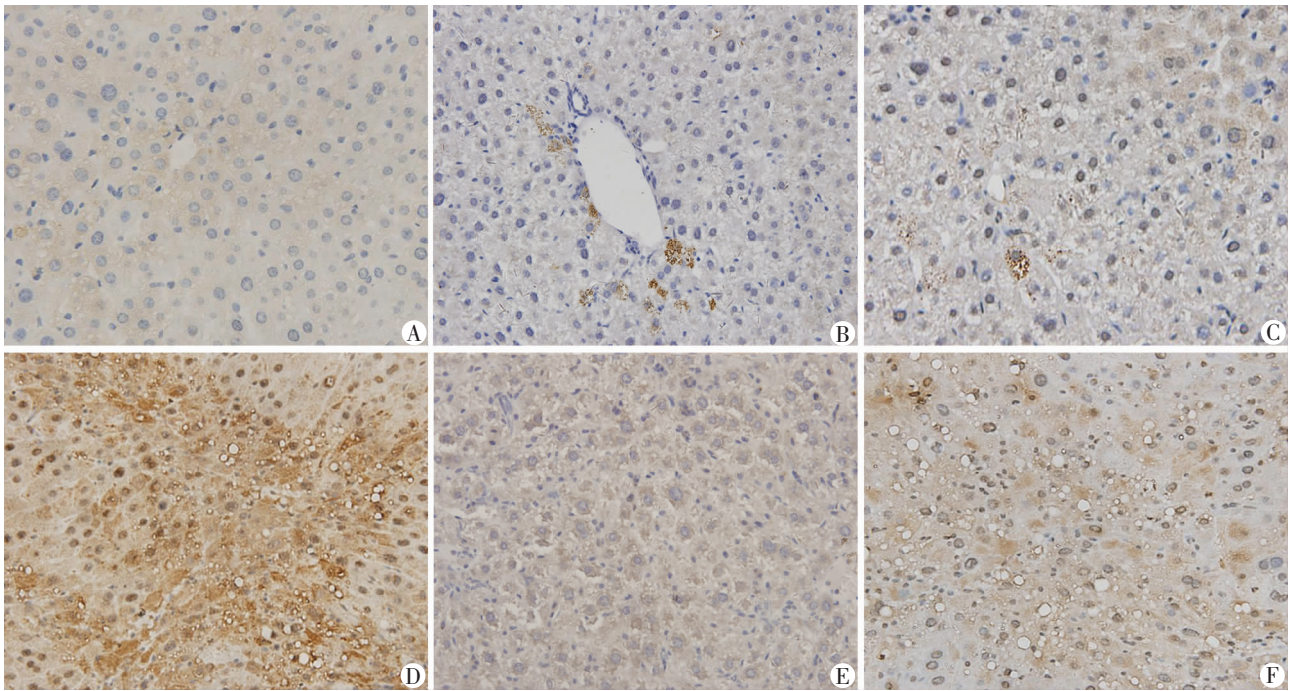
图3 实时荧光定量PCR检测各组小鼠肝组织中LDLr、SREBP-2和SCAP的mRNA表达水平

2.6 肝组织免疫组化染色结果

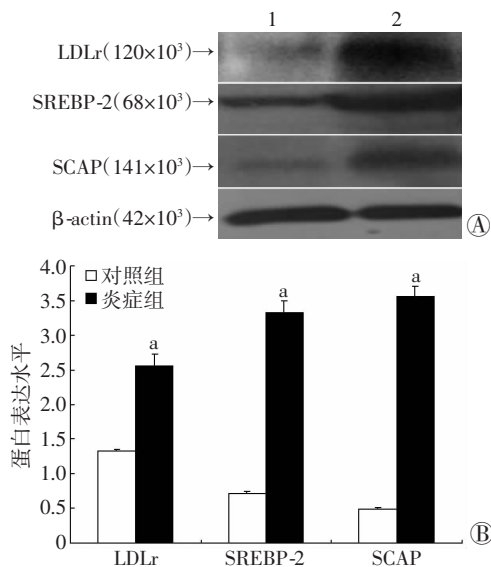
SREBP-2、SCAP蛋白表达于肝细胞的胞质中,LDLr蛋白表达于肝细胞的胞膜与胞质。抗原阳性表达为棕黄色颗粒样着色。从图4可看出,炎症组的LDLr、SREBP-2、SCAP的表达比对照组增多。

2.7 Western blot 检测结果

Western blot检测结果显示,与对照组相比,炎症组LDLr、SREBP-2、SCAP蛋白表达明显增高,与mRNA检测结果相符(图5)。



A~C: 对照组; D~F: 炎症组; A, D: LDLr; B, E: SREBP-2; C, F: SCAP
图4 小鼠肝组织中 LDLr 及其调控基因 SREBP-2 和 SCAP 的蛋白表达 (S-P ×400)



A: Western blot 检测结果 1: 对照组; 2: 炎症组; B: 半定量分析结果 a: $P < 0.05$, 与对照组比较

图5 Western blot 检测各组小鼠肝组织 LDLr, SREBP-2, SCAP 的蛋白表达

3 讨论

NASH 作为 NAFLD 发展的一个关键点, 其发病机制复杂, 目前被人们所接受的是“二次打击学说”^[4-5]。近年来关于 NAFLD 甘油三酯和游离脂肪酸

的代谢失调机制已有大量报道, 但关于胆固醇的代谢失调机制研究较少^[6]。

现有的研究发现^[7-9], 机体维持胆固醇稳态平衡的代谢过程由以下 3 个方面进行调控: 通过 LDLr 摄取适量胆固醇, 并通过 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, HMGCR) 调节胆固醇的内源性合成, 而过多的胆固醇则通过三磷酸腺苷结合盒转运体 A1、G1 转到细胞之外。其中机体通过 LDLr 摄入血浆胆固醇是细胞内胆固醇的主要来源^[10]。本研究通过动物体内实验证明肝细胞经“二次打击”形成严重脂肪肝的胆固醇代谢失调机制。采用 CCl₄ 激发肝细胞膜脂质过氧化反应, 引发内质网应激^[11-13], 内质网应激时, 胆固醇被消耗, 从而激活 SREBPs, 它与 SCAP 结合形成复合物从内质网转移到高尔基体, 在两个蛋白酶 (S1P、S2P) 的作用下, SREBPs 被裂解, 其具有转录活性的 N-末端片段进入细胞核内^[14-15], 促进 LDLr 基因及其他生脂相关酶等靶基因的诱导表达, 增加肝细胞胆固醇的集聚, 破坏正常的 LDLr-SCAP-SREBP-2 反馈调节^[16-18], 即“第一次打击”; 再进行酪蛋白皮下注射, 使单纯性脂肪变性的小鼠处于持续性低丰度炎症状态, 引起细胞表面的脂蛋白受体失调, 细胞通过 LDLr 异常大量地摄取血液循环中的胆固醇, 胆固醇逆转运减少, 导致肝细胞内胆固醇大量集聚, 实现对肝细胞的“第二次打击”, 使

肝细胞由单纯性脂肪变性转化为严重的脂肪肝^[19-21]。

本研究中 C57BL/6J 小鼠经 2 周 CCl₄ 注射后再经 16 周的酪蛋白注射处理,炎症组的 SAA 及 TNF- α 浓度比对照组明显升高 ($P < 0.05$),说明小鼠慢性系统性炎症模型构建成功。HE 染色及油红 O 染色中,炎症组可见大量的脂肪空泡及红染颗粒,提示炎症可促进小鼠肝细胞中的脂质集聚。炎症组小鼠血清中的 HDL-c、LDL-c、TC 含量较对照组明显降低 ($P < 0.05$),说明炎症可促进肝细胞通过 LDLr 异常大量地摄取血液中的胆固醇酯,促进肝细胞内的脂质集聚。RT-PCR 检测结果显示炎症组的 LDLr、SCAP、SREBP-2 的 mRNA 表达较对照组分别升高了 1.87、5.24、2.39 倍,且免疫组化及 Western blot 都可看出炎症组这 3 种基因的蛋白表达较对照组明显升高,与基因表达趋势一致,结果表明炎症因子可能通过促进 LDLr-SREBP-2-SCAP 的表达加强肝细胞胆固醇的异常摄入,导致肝细胞脂质的异常集聚。

综上所述,本研究将 CCl₄ 导致的肝细胞脂肪变性与控制脂质代谢的 SREBPs 联系起来,通过体内实验证实了炎症微环境对 CCl₄ 导致的单纯性脂肪变进行了“第二次打击”,干扰 SCAP-SREBP2-LDLr 的正常反馈调节,促使肝细胞异常大量地摄取胆固醇,阐述炎症因子在脂肪肝形成过程中的重要作用,为脂肪肝抗炎治疗的必要性提供理论依据,同时也为 NAFLD 治疗的新药开发提供线索途径,但 NAFLD 胆固醇酯异常集聚的机制复杂,对引起其代谢失衡的其他通路还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Hashimoto E, Tokushige K. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Growing evidence of an epidemic? [J]. *Hepatol Res*, 2012, 42(1): 1-14.
- [2] Braunersreuther V, Viviani G L, Mach F, et al. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(8): 727-735.
- [3] Sato R. Sterol metabolism and SREBP activation[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 501(2): 177-181.
- [4] Tosello-Trampont A C, Landes S G, Nguyen V, et al. Kupffer cells trigger nonalcoholic steatohepatitis development in diet-induced mouse model through tumor necrosis factor- α production[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(48): 40161-40172.
- [5] Maina V, Sutti S, Locatelli I, et al. Bias in macrophage activation pattern influences non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in mice[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122(11): 545-553.
- [6] Hillgartner F B, Salati L M, Goodridge A G. Physiological and molecular mechanisms involved in nutritional regulation of fatty acid synthesis [J]. *Physiol Rev*, 1995, 75(1): 47-76.
- [7] Chen Y, Chen Y, Zhao L, et al. Inflammatory stress exacerbates hepatic cholesterol accumulation via disrupting cellular cholesterol export [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(5): 974-984.
- [8] Schmitz G, Langmann T. Transcriptional regulatory networks in lipid metabolism control ABCA1 expression [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1735(1): 1-19.
- [9] Gill S, Stevenson J, Kristiana I, et al. Cholesterol-dependent degradation of squalene monooxygenase, a control point in cholesterol synthesis beyond HMG-CoA reductase[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(3): 260-273.
- [10] Ma K L, Ruan X Z, Powis S H, et al. Inflammatory stress exacerbates lipid accumulation in hepatic cells and fatty livers of apolipoprotein E knockout mice[J]. *Hepatology*, 2008, 48(3): 770-781.
- [11] 林胜利, 卓德祥, 王晓红, 等. 氧化损伤与内质网应激在四氯化碳致大鼠肝脂肪变性中的作用机制[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2006, 22(5): 422-430.
- [12] Van-Rooyen D M, Farrell G C. SREBP-2: a link between insulin resistance, hepatic cholesterol, and inflammation in NASH[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(5): 789-792.
- [13] Kubota N, Kado S, Kano M, et al. A high-fat diet and multiple administration of carbon tetrachloride induces liver injury and pathological features associated with non-alcoholic steatohepatitis in mice[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2013, 40(7): 422-430.
- [14] Dong B, Wu M, Cao A, et al. Suppression of Idol expression is an additional mechanism underlying statin-induced up-regulation of hepatic LDL receptor expression[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(1): 103-110.
- [15] Duan Y, Chen Y, Hu W, et al. Peroxisome Proliferator-activated receptor γ activation by ligands and dephosphorylation induces proprotein convertase subtilisin kexin type 9 and low density lipoprotein receptor expression [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(28): 23667-23677.
- [16] 刘宏, 柳青, 雷寒, 等. 炎症促进清道夫受体基因敲除小鼠动脉脂质积聚的分子机制[J]. *第三军医大学学报*, 2010, 32(16): 1728-1731.
- [17] Li L C, Varghese Z, Moorhead J F, et al. Cross-talk between TLR4-MyD88-NF- κ B and SCAP-SREBP2 pathways mediates macrophage foam cell formation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(6): H874-H884.
- [18] Zhou C, Lei H, Chen Y, et al. Enhanced SCAP glycosylation by inflammation induces macrophage foam cell formation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e75650.
- [19] Daemen S, Kutmon M, Evelo C T. A pathway approach to investigate the function and regulation of SREBPs [J]. *Genes Nutr*, 2013, 8(3): 289-300.
- [20] Kim Y J, Choi M S, Park Y B, et al. *Garcinia Cambogia* attenuates diet-induced adiposity but exacerbates hepatic collagen accumulation and inflammation[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(29): 4689-4701.
- [21] Ye Q, Chen Y, Lei H, et al. Inflammatory stress increases unmodified LDL uptake via LDL receptor: an alternative pathway for macrophage foam-cell formation[J]. *Inflamm Res*, 2009, 58(11): 809-818.

(收稿:2013-12-14;修回:2014-01-19)

(编辑 王红)