

PGC-1 β 拮抗LPS诱导的肝脏Hepcidin表达升高及铁过度堆积

张雯翔, 许琦, 陈思禹, 刘畅

(南京师范大学生命科学学院, 江苏 南京 210023)

[摘要] 探讨 PGC-1 β 在调节肝脏 Hepcidin 表达及铁代谢稳态中的作用. 在脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)处理的小鼠肝脏和原代肝细胞中, 通过 RT-qPCR 和 Western Blot 实验检测 PGC-1 β 及 Hepcidin 的表达. 使用腺病毒介导的过表达和干扰手段, 研究 PGC-1 β 对本底及 LPS 刺激下 Hepcidin 表达的影响. 最后, 通过普鲁士蓝染色法探究 PGC-1 β 对 LPS 刺激后肝脏铁离子堆积的影响. 结果表明: (1) LPS 在体内和体外水平, 均可显著抑制 PGC-1 β 的表达, 而增加 Hepcidin 的表达; (2) 过表达 PGC-1 β 能抑制 LPS 诱导的 Hepcidin 表达及胞内铁堆积. 综上, PGC-1 β 可以拮抗 LPS 诱导的 Hepcidin 表达升高及铁的过度堆积.

[关键词] PGC-1 β , Hepcidin, 铁代谢, 炎症, 肝脏

[中图分类号] Q291 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-4616(2016)03-0067-07

PGC-1 β Antagonizes LPS-Induced Hepcidin Expression and Iron Accumulation in Liver

Zhang Wenxiang, Xu Qi, Chen Siyu, Liu Chang

(School of Life Sciences, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China)

Abstract: This study is aimed to investigate the effect of PGC-1 β on LPS-induced Hepcidin expression and iron accumulation in liver. RT-qPCR and Western Blot analyses were used to detect the expression levels of PGC-1 β and Hepcidin in mouse liver and primary hepatocytes treated with LPS. Gain- and loss-of-function studies were performed to assess the role of PGC-1 β in the regulation of Hepcidin expression under basal and LPS-stimulated conditions. Finally, Perls' Prussian blue staining was administrated to detect the effects of PGC-1 β on LPS-induced hepatic iron deposition. Results showed that, (1) LPS caused a significant reduction in PGC-1 β expression, whereas increased Hepcidin expression both *in vivo* and *in vitro*; (2) Over-expression of PGC-1 β inhibited LPS-induced Hepcidin expression and intracellular iron accumulation in liver. PGC-1 β antagonizes LPS-induced Hepcidin expression and iron accumulation in liver.

Key words: PGC-1 β , Hepcidin, iron metabolism, inflammation, liver

铁元素是人体内含量最高的微量元素, 广泛参与氧化还原反应、基因表达调控、细胞增殖与分化等重要生理过程^[1]. 机体铁代谢平衡在维持新陈代谢稳态中起着至关重要的作用^[2]. 铁代谢紊乱会导致各种常见的疾病, 如炎症、糖尿病、脂代谢异常、心血管疾病等^[3-4]. 因此, 深入了解机体铁代谢的调控机制, 从而降低铁代谢紊乱所引发的各种疾病的发生率, 是当下亟待解决的公共卫生问题.

Hepcidin 是一段由 25 个氨基酸合成的多肽, 主要由肝脏合成并分泌, 是调节机体铁稳态的关键分子^[5]. 研究发现, Hepcidin 可以通过与肠细胞和巨噬细胞膜表面的 Ferroportin 结合^[6], 使其内化并降解^[7], 调控小肠中铁离子的吸收以及巨噬细胞中铁离子的外排, 进而调节机体的铁代谢平衡. Hepcidin 的表达受多种信号调控, 如机体铁储存、炎症、贫血等^[8]. 目前公认的调节 Hepcidin 表达的信号通路如下: (1) BMP-SMAD 信号通路^[9]; (2) 炎症刺激时, 炎性因子 IL-6 通过 STAT 信号通路调节 Hepcidin 的表达^[10]. 因

收稿日期: 2016-04-14.

基金项目: 国家自然科学基金委优秀青年科学基金(31422028)、面上项目(31271261)、江苏省杰出青年基金(BK20140041).

通讯联系人: 刘畅, 博士, 教授, 研究方向: 能量代谢调控的分子机制. E-mail: changliu@njnu.edu.cn

此,靶向调节 Hepcidin 的水平成为治疗铁紊乱引发疾病的一种重要策略。

过氧化物酶体增殖子活化受体 γ 共激活因子-1 β (Peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 β , PGC-1 β) 是 PGC-1 家族的一个重要成员,在高能量需求及线粒体含量丰富的组织中高表达^[11]。它可通过与胆固醇调节元件结合蛋白 SREBP-1c、肝脏 X 受体 LXR 等转录因子结合,参与多种代谢进程的调控。比如,PGC-1 β 可激活肝脏脂质合成和脂蛋白的转运,从而导致高血脂症^[12]。近年来,研究发现 PGC-1 β 能响应炎症因子的刺激,过表达 PGC-1 β 可以逆转由 LPS-TLR4 激活引起的代谢功能紊乱^[13]。这些研究提示着 PGC-1 β 可能介导炎症因子诱导的铁代谢紊乱。

本文研究了 PGC-1 β 对肝脏 Hepcidin 表达及铁堆积的影响,并证明了 PGC-1 β 在调控炎症状态下的肝铁代谢紊乱中的作用,丰富了对 PGC-1 β 生理功能的认识,并为铁异常所致疾病的治疗提供了新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

实验用雄性 C57BL/6J 小鼠购自南京大学模式动物研究所。DMEM 高糖培养基和胎牛血清(FBS)购于 Gibco 公司;脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)购自 Sigma 公司;反转录试剂盒和 SYBR Premix Ex Taq 为 Takara 公司产品;抗 GAPDH、PGC-1 β 和 Hepcidin 的抗体分别购于康成生物公司、Proteintech 公司和 Alpha Diagnostics 公司;HRP 标记的二抗购于 Santa Cruz;Trizol 为 Invitrogen 公司产品。PGC-1 β 过表达和 shRNA 干扰腺病毒以及对照腺病毒由本实验室保存。

1.2 实验方法

1.2.1 动物模型制备及分组

选取置于标准环境中饲养的(自由取食,每天光照 12 h/LD cycle)6~8 周龄的 C57BL/6J 小鼠,适应一周以后,腹腔注射无菌 PBS(对照)或 1 mg/kg 的 LPS。给药 6 h 后处死(每组 ≥ 5 只小鼠),收集肝脏等组织样本。

1.2.2 细胞模型

使用胶原酶 IV(Gibco)行灌注法原代分离小鼠肝实质细胞,用含有 10% FBS 的 DMEM 培养基并置于 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 的细胞培养箱中培养。

1.2.3 腺病毒介导的 PGC-1 β 过表达和干扰

原代肝细胞贴壁过夜后,使用 PGC-1 β 过表达或干扰腺病毒及相应对照病毒感染细胞,48 h 后收集 RNA 和蛋白样本,并进行相关检测。

1.2.4 实时定量 PCR

使用 Trizol 法提取总 RNA 后,用反转录试剂盒将 1 μg 的总 RNA 反转录为 cDNA,随后,使用 SYBR Premix Ex Taq 检测目的基因的 mRNA 表达水平,以小鼠 36B4 基因为内参。引物序列如下:36b4 F:5'-GAAACTGCTGCCTCACATCCG-3', R:5'-GCTGGCACAGTGACCTCACACG-3'; Pgc-1 β F:5'-GGCAG-GTTCAACCCCGA-3', R:5'-CTTGCTAACATCACAGAGGATATCTTG-3'; Hepcidin F:5'-GCCTGTCTCCT-GCTTCTCCT-3', R:5'-GCTCTGTAGTCTGTCTCATCTGTT-3'。

1.2.5 免疫印迹法(Western Blotting)检测蛋白表达

RIPA 裂解液冰浴裂解肝脏组织或细胞,收集总蛋白。取等量蛋白进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,湿转法转至 PVDF 膜上,5%脱脂奶粉在室温下封闭 1 h,加入一抗(PGC-1 β 和 Hepcidin 以 1:500 稀释,GAPDH 以 1:5 000 稀释),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,PBST 洗膜 3 次后加入 HRP 标记的二抗(1:1000 稀释),室温下孵育 1 h,使用 PBST 洗涤 3 次,每次 10 min,采用 ECL 化学发光试剂显影。

1.2.6 普鲁士蓝染色

细胞按上述处理,用 4%的多聚甲醛固定 30 min,PBS 清洗 3 次,每次 5 min。然后行普鲁士蓝染色,常温染色 30 min。同样方法洗涤后,使用核固红复染 5 min,洗涤后于 400 倍显微镜下观察并拍照。

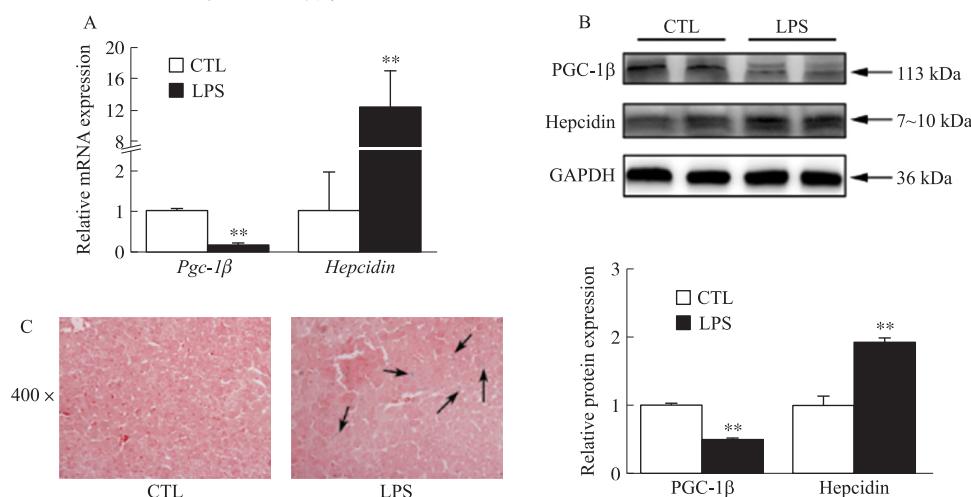
1.2.7 统计学分析

所有实验结果均重复 3 次,用 Origin8 软件进行统计学分析,并采用单因素方差分析数据。 $P < 0.05$ 表示具有统计学意义上的显著性差异,以 $P < 0.01$ 视为极显著性差异。

2 结果与分析

2.1 LPS在体内抑制肝脏PGC-1 β 表达,并诱导Hepcidin表达

LPS作为经典的炎性媒介物,可有效引发机体的炎性反应.小鼠腹腔注射1 mg/kg的LPS,6 h后收集肝脏检测PGC-1 β 和Hepcidin的表达情况.如图1A所示,LPS显著抑制Pgc-1 β mRNA的表达(抑制率为83%);相反,LPS能显著诱导肝脏Hepcidin mRNA的表达(~ 12 倍),这一结果也与文献报道一致.蛋白水平的检测得到了类似的结果,统计结果发现在LPS的刺激下,PGC-1 β 的表达下降了51%,而Hepcidin增加了1.93倍(图1B).相应地,LPS显著诱导肝脏内铁堆积(图1C).



C57BL/6J 小鼠腹腔注射 1 mg/kg LPS,6 h 后收集肝脏组织. A, RT-qPCR 检测肝脏组织中 *Pgc-1 β* 和 *Hepcidin* mRNA 的表达水平. B, Western Blot 实验及灰度分析肝脏中 PGC-1 β 和 Hepcidin 的蛋白表达水平. ** $P < 0.01$ vs. CTL. C, 普鲁士蓝染色分析肝内铁堆积情况

图1 LPS在体内抑制肝脏PGC-1 β 表达,并诱导Hepcidin表达

Fig.1 LPS inhibited the expression of PGC-1 β , whereas increased Hepcidin in the mouse liver

2.2 LPS在体外抑制原代肝细胞PGC-1 β 的表达,并诱导Hepcidin的表达

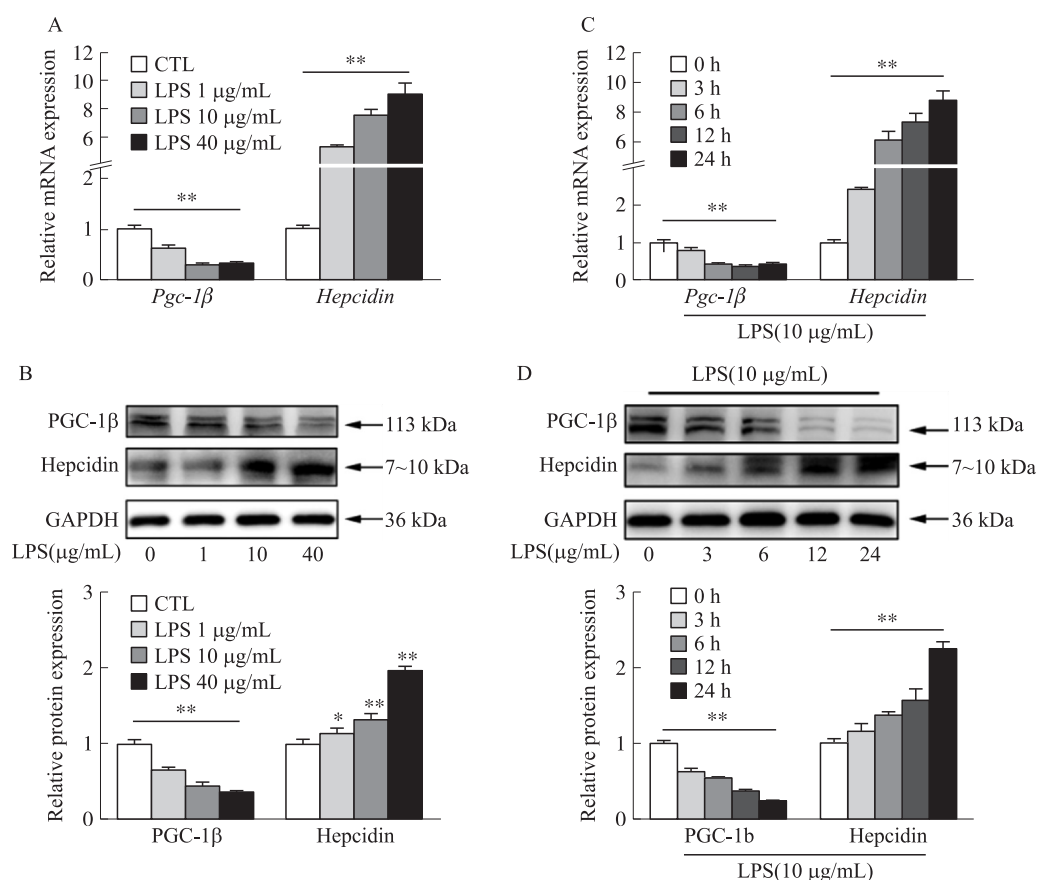
体外水平上,使用原代分离的小鼠肝实质细胞开展实验,并使用不同浓度的LPS(1 μ g/mL、10 μ g/mL和40 μ g/mL)处理原代肝细胞12 h,模拟体内炎性环境. RT-qPCR和Western Blot结果显示,LPS剂量依赖性地抑制PGC-1 β 的表达,同时刺激Hepcidin表达(图2A和2B).此外,当使用10 μ g/mL的LPS刺激时,发现随着作用时间的增加,PGC-1 β 的mRNA表达水平逐渐减少,并在12 h时,下降到最低点(降低67%).蛋白水平检测发现,PGC-1 β 的表达随着LPS作用时间的延伸,持续性降低(图2C和2D).反之,Hepcidin的表达则呈现出时间依赖性地增加.综上所述,PGC-1 β 和Hepcidin的表达呈现负相关性.

2.3 PGC-1 β 抑制原代肝细胞中Hepcidin的表达

为了研究PGC-1 β 对原代肝细胞中Hepcidin表达的直接影响,用PGC-1 β 过表达及对照腺病毒感染原代肝细胞48 h.通过RT-qPCR检测发现,PGC-1 β 能浓度依赖性地抑制Hepcidin mRNA的表达水平(图3A).蛋白水平结果与mRNA结果类似,PGC-1 β 也能剂量依赖性地降低Hepcidin的蛋白表达水平(图3B).另一方面,当使用PGC-1 β shRNA干扰腺病毒及相应对照感染细胞48 h时,发现PGC-1 β 表达量的降低能显著上调Hepcidin mRNA的本底表达水平至3.12倍(图3C).蛋白水平的检测也印证了mRNA结果(图3D).这些结果说明,在小鼠原代肝细胞中,PGC-1 β 能负向调控肝细胞中Hepcidin的表达.

2.4 PGC-1 β 抑制LPS诱导的Hepcidin表达及胞内铁堆积

为了研究PGC-1 β 在炎症状态下对Hepcidin表达及肝铁堆积的作用,使用PGC-1 β 过表达腺病毒及相应对照感染原代肝细胞36 h后,再用10 μ g/mL的LPS刺激12 h. RT-qPCR和Western Blot结果发现,PGC-1 β 过表达后不仅能抑制本底Hepcidin的表达,还能拮抗由LPS诱导的Hepcidin的增加(图4A和4B).功能学上,检测了细胞内铁离子堆积情况,与前人报道一致,LPS确实能增加肝细胞中铁离子的含量;而当PGC-1 β 过表达后,铁的过度堆积明显得到遏制(图4C).以上结果强有力地表明,PGC-1 β 可以减缓LPS导致的铁稳态紊乱.



不同浓度的 LPS(1 $\mu\text{g/mL}$ 、10 $\mu\text{g/mL}$ 和 40 $\mu\text{g/mL}$) 分别作用于原代肝细胞 12 h. RT-qPCR(A) 和 Western Blot(B) 分析 PGC-1 β 和 Hepcidin 的表达. * $P < 0.05$ 和 ** $P < 0.01$ vs. CTL. 此外, 用 10 $\mu\text{g/mL}$ LPS 分别作用于原代肝细胞 0 h、3 h、6 h、12 h、24 h. RT-qPCR(C) 和 Western Blot(D) 分析 PGC-1 β 和 Hepcidin 的表达. ** $P < 0.01$ vs. CTL.

图2 LPS在体外抑制原代肝细胞PGC-1 β 的表达,并诱导Hepcidin的表达

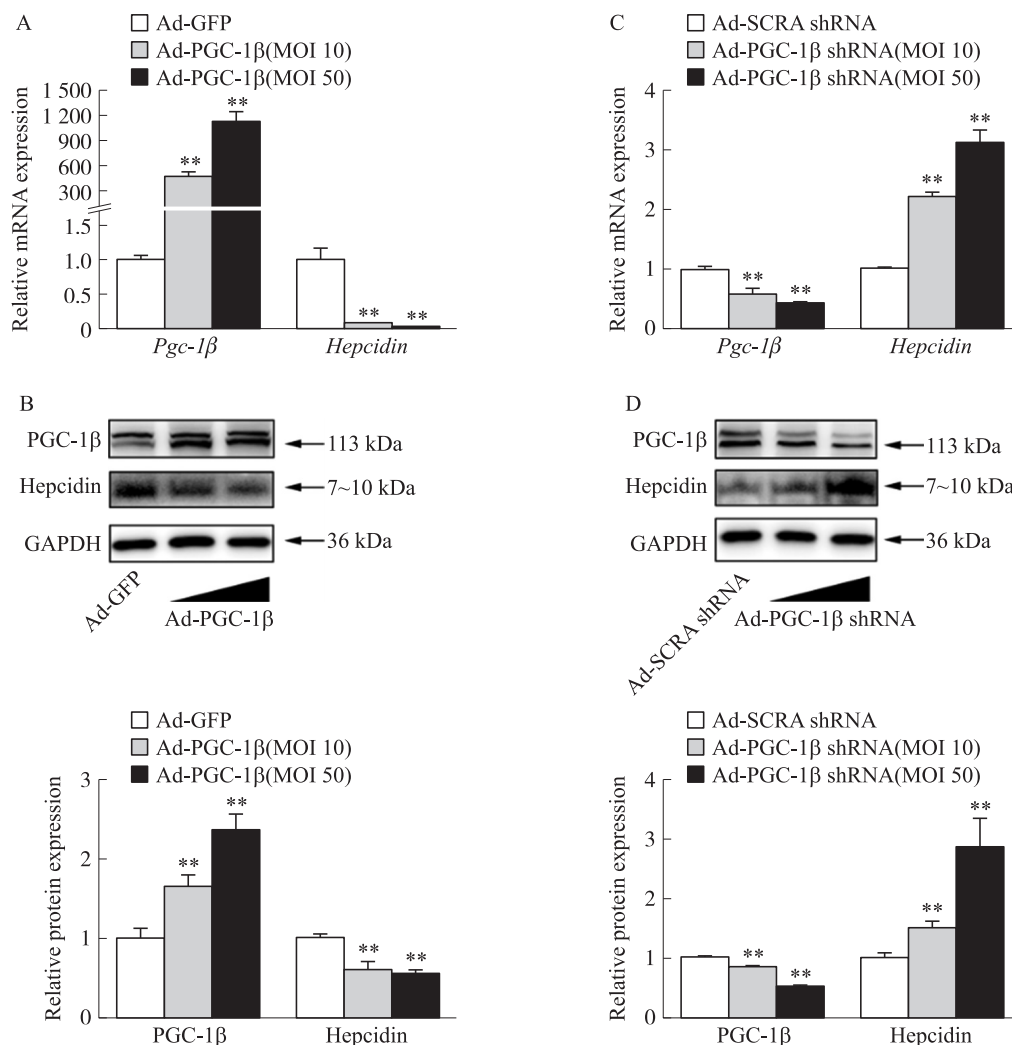
Fig.2 LPS inhibited PGC-1 β expression, while induced the expression of Hepcidin in primary hepatocytes

3 讨论

铁代谢紊乱引起的疾病是人类常见的疾病之一,影响着人类的生存质量,因此人机体铁稳态的维持对人类健康至关重要,HePCidin 作为重要的铁代谢调节因子,可通过抑制小肠铁吸收、肝脏和网状内皮系统铁释放来调节铁的吸收和利用,维持机体铁稳态的平衡^[5].

为了建立低烈度炎症模型,本研究使用 LPS 作用于小鼠肝脏或原代肝细胞. 结果发现 LPS 在体内/外均可显著抑制 PGC-1 β 的表达,而增加 Hepcidin 的表达. 通过腺病毒介导的过表达或干扰手段,人为控制 PGC-1 β 在原代肝细胞中的表达量,发现过表达 PGC-1 β 呈剂量依赖性地抑制 Hepcidin 的本底表达,干扰 PGC-1 β 得到相反的结果. 更重要的是,过表达 PGC-1 β 可以抑制 LPS 诱导的 Hepcidin 表达及胞内铁堆积. 结果说明 PGC-1 β 在调节 LPS 诱导的 Hepcidin 表达及铁堆积紊乱过程中扮演着重要角色.

前期研究已证实 STAT-3 和 BMP 在调节炎症刺激下 Hepcidin 表达和铁代谢稳态中的重要性. 但是,它们是相对上游的多功能分子,也参与调节其他关键的生理过程,包括细胞的存活、分化、代谢与肿瘤血管生成^[14-17]. 以这些分子作为靶调控 Hepcidin 并不特异,将会带来诸多副作用. 通过靶向 PGC-1 β 可以克服这些障碍,进而实现更加特异的调控. 另一方面,以往研究表明,铁作为氧化损伤的催化剂,是引起氧化应激的一个重要因素. 铁增多可导致铁依赖性自由基生成增多,从而促进脂质代谢^[18]. 低氧的情况下,活性氧(Reactive oxygen species, ROS)可以阻断 C/EBP α 和 STAT-3 结合在 Hepcidin 启动子上的锚定,降低 Hepcidin 的表达^[19]. 此外,在破骨细胞生成时,PGC-1 β 的转录被激活,从而促进线粒体生成,增加 ROS 的生成^[20]. 因此,ROS 的产生可能是 PGC-1 β 对 Hepcidin 抑制作用中的介导因子.



PGC-1 β 过表达腺病毒及相应对照感染原代肝细胞 48 h. RT-qPCR(A)和 Western Blot(B)分析 Hepcidin 的表达.

* $P < 0.01$ vs. Ad-GFP. PGC-1 β shRNA 干扰腺病毒及相应对照感染原代肝细胞 48 h. RT-qPCR(A)和 Western Blot

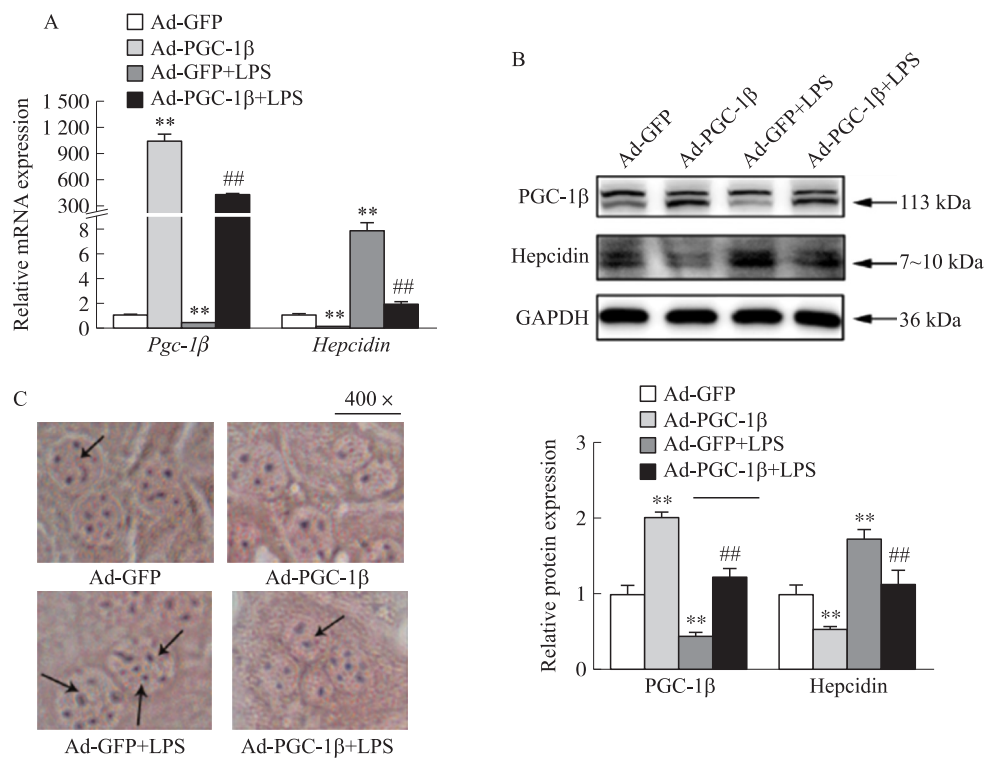
(B)分析 Hepcidin 的表达. ** $P < 0.01$ vs. Ad-Scra shRNA

图3 PGC-1 β 抑制原代肝细胞中Hepcidin的表达

Fig.3 PGC-1 β inhibited Hepcidin expression in primary hepatocytes

PGC-1 β 已被报道在许多肝脏代谢途径中发挥重要作用,如调控肝脏的脂质合成与分泌、线粒体生成等^[12].此外,代谢异常会导致 Hepcidin 表达水平失调及铁离子稳态失衡.例如,超重人群与正常体重者相比,有更高的 Hepcidin 表达水平,患缺铁性贫血的风险更高^[21].在 2 型糖尿病患者中可以发现类似的现象^[22].PGC-1 β 作为代谢调节中的多功能分子,其可能是连接代谢与铁稳态的节点.已有文献报道,PGC-1 β 和 Hepcidin 在饥饿和 *db/db* 糖尿病小鼠肝脏中都被诱导表达^[23-24].然而,在营养信号调控下,PGC-1 β 和 Hepcidin 的这种正相关性似乎与在炎症环境下相反.这可能是由于在响应不同信号刺激时,PGC-1 β 选择性共激活不同的转录因子调节 Hepcidin 的表达.当然,无论是结构或功能的研究都不支持 PGC-1 β 直接发挥转录抑制作用这一概念^[25].但 PGC-1 β 可以通过激活一些转录抑制子从而发挥对某些基因的负向调控^[26].因此,PGC-1 β 也有可能通过类似的方式抑制 Hepcidin 的表达,尽管这一抑制子尚未知晓.

综上所述,研究发现 PGC-1 β 是调节炎症状态下的 Hepcidin 表达和胞内铁堆积中的关键分子,调节 PGC-1 β /Hepcidin 轴为防御和治疗代谢紊乱中的铁稳态失调提供了一种新的策略.



原代肝细胞经 PGC-1 β 过表达腺病毒及相应对照感染 36 h 后,使用 10 μ g/mL 的 LPS 刺激细胞 12 h. A, RT-qPCR 分析 *Hepcidin* mRNA 的表达. ** P <0.01 vs. Ad-GFP, ## P <0.01 vs. Ad-GFP/LPS. B, Western Blot 分析 *Hepcidin* 蛋白的表达. C, 普鲁士蓝染色分析细胞内铁堆积情况

图4 PGC-1 β 抑制LPS诱导的Hepcidin表达及胞内铁堆积

Fig.4 PGC-1 β inhibited LPS-induced hepcidin expression and intracellular iron accumulation

[参考文献]

- [1] AISEN P, ENNS C, WESSLING-RESNICK M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2001, 33(10): 940-959.
- [2] GANZ T. Iron homeostasis: fitting the puzzle pieces together[J]. Cell Metab, 2008, 7(4): 288-290.
- [3] SIMCOX J A, MCCLAIN D A. Iron and diabetes risk[J]. Cell Metab, 2013, 17(3): 329-341.
- [4] CORTI M C, GAZIANO M, HENNEKENS C H. Iron status and risk of cardiovascular disease[J]. Ann Epidemiol, 1997, 7(1): 62-68.
- [5] GANZ T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation[J]. Blood, 2003, 102(3): 783-788.
- [6] NEMETH E, TUTTLE M S, POWELSON J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization[J]. Science, 2004, 306(5704): 2 090-2 093.
- [7] SHAM R L, PHATAK P D, NEMETH E, et al. Hereditary hemochromatosis due to resistance to hepcidin: high hepcidin concentrations in a family with C326S ferroportin mutation[J]. Blood, 2009, 114(2): 493-494.
- [8] GANZ T, NEMETH E. Hepcidin and iron homeostasis[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1823(9): 1 434-1 443.
- [9] BABITT J L, HUANG F W, XIA Y, et al. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance[J]. J Clin Invest, 2007, 117(7): 1 933-1 939.
- [10] WRIGHTING D M, ANDREWS N C. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3[J]. Blood, 2006, 108(9): 3 204-3 209.
- [11] LIN J, PUIGSERVER P, DONOVAN J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1beta (PGC-1beta), a novel PGC-1-related transcription coactivator associated with host cell factor[J]. J Biol Chem, 2002, 277(3): 1 645-1 648.
- [12] LIU C, LIN J D. PGC-1 coactivators in the control of energy metabolism[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2011, 43(4): 248-257.
- [13] SCHILLING J, LAI L, SAMBANDAM N, et al. Toll-like receptor-mediated inflammatory signaling reprograms cardiac energy

- metabolism by repressing peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 signaling[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(4):474-482.
- [14] HIRANO T, ISHIHARA K, HIBI M. Roles of STAT3 in mediating the cell growth, differentiation and survival signals relayed through the IL-6 family of cytokine receptors[J]. *Oncogene*, 2000, 19(21):2 548-2 556.
- [15] YU H, PARDOLL D, JOVE R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(11):798-809.
- [16] XIAO Y T, XIANG L X, SHAO J Z. Bone morphogenetic protein[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 362(3):550-553.
- [17] DECKERS M M, VAN BEZOOIJEN R L, VAN DER HORST G, et al. Bone morphogenetic proteins stimulate angiogenesis through osteoblast-derived vascular endothelial growth factor A[J]. *Endocrinology*, 2002, 143(4):1 545-1 553.
- [18] PUNTARULO S. Iron, oxidative stress and human health[J]. *Mol Aspects Med*, 2005, 26(4/5):299-312.
- [19] CHOI S O, CHO Y S, KIM H L, et al. ROS mediate the hypoxic repression of the hepcidin gene by inhibiting C/EBPalpha and STAT-3[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 356(1):312-317.
- [20] ISHII K A, FUMOTO T, IWAI K, et al. Coordination of PGC-1beta and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation[J]. *Nat Med*, 2009, 15(3):259-266.
- [21] AEGERLI I, HURRELL R F, ZIMMERMANN M B. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children[J]. *Int J Obes*, 2009, 33(10):1 111-1 117.
- [22] BEKRI S, GUAL P, ANTY R, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(3):788-796.
- [23] LIN J, TARR P T, YANG R, et al. PGC-1beta in the regulation of hepatic glucose and energy metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(33):30 843-30 848.
- [24] VECCHI C, MONTOSI G, GARUTI C, et al. Gluconeogenic signals regulate iron homeostasis via hepcidin in mice[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(4):1 060-1 069.
- [25] SPIEGELMAN B M, HEINRICH R. Biological control through regulated transcriptional coactivators[J]. *Cell*, 2004, 119(2):157-167.
- [26] LIN J D. Minireview: the PGC-1 coactivator networks: chromatin-remodeling and mitochondrial energy metabolism[J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23(1):2-10.

[责任编辑:黄 敏]