

### 【基础研究】

通信作者:王 辉(1965-),男,河南信阳人,博士,教授,主要从事免疫以及代谢方向研究;E-mail:wanghui@xxmu.edu.cn

mass to body mass of mice in the SGPL1<sup>-/-</sup> group were significantly lower than those in the WT group ( $P < 0.05$ ). The GTT and ITT results showed that there was no significant difference in blood glucose levels of mice at 0, 15, 30, 60, 90, and 120 min between the two groups ( $P > 0.05$ ). The expressions of FAS, SREBP-1C, CES1, HSL, LPL, CPT1 and PPAR- $\gamma$  mRNA in adipose tissue of mice in the SGPL1<sup>-/-</sup> group were significantly higher than those in the WT group ( $P < 0.05$ ); there was no significant difference in the expression of ACC mRNA in adipose tissue of mice between the two groups ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion** SGPL1 mutation can cause lipid metabolism disorder in serum of mice, decrease the amount of adipose tissue, and up-regulate the expression of adipose synthesis and decomposition related genes.

**Key words:** sphingosine 1 phosphate lyase 1; lipid metabolism; fatty acid synthase; lipoprotein lipase

鞘脂是一类含有鞘氨醇骨架的脂类, 主要包括鞘磷脂、脑苷脂和神经节苷脂。研究表明, 鞘脂在机体中发挥着不可或缺的作用<sup>[1-4]</sup>。鞘脂存在于所有真核细胞中, 是生物膜结构的重要组成部分<sup>[5]</sup>, 其代谢产物包括神经酰胺、鞘氨醇及 1-磷酸鞘氨醇 (sphingosine 1-phosphate, S1P) 等。S1P 是一种具有生物活性的鞘脂类信号分子, 参与多种生理过程。S1P 作为细胞内的第 2 信使, 参与细胞的生长、分化、衰老和程序性死亡等许多重要信号转导过程, 同时介导机体血管生成和炎症反应, 调节体内淋巴细胞的运输及免疫稳态<sup>[6]</sup>。

鞘氨醇 1 磷酸酯裂解酶 1 (sphingosine 1 phosphate lyase 1, SGPL1) 是鞘脂代谢过程中的关键酶, 是分解代谢 S1P 的唯一胞内酶, 其催化 S1P 和其他长链碱性磷酸酯 (long chain base phosphates, LCBPs) 在 C2 ~ C3 部位断裂, 生成磷酸乙醇胺和十六碳烯醇<sup>[7]</sup>。SGPL1 作为鞘脂代谢途径的最终酶, 通过直接调控体内 S1P 水平而影响体内鞘脂类的代谢稳态。但 SGPL1 对其他脂类及脂肪代谢的影响尚不清楚。本研究旨在探究 SGPL1 对其他脂类及脂肪代谢的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 8 只雄性 8 周龄野生型 (wide type, WT) 小鼠 (WT 组) 购于北京维通利华实验动物技术有限公司, 4 只 SGPL1<sup>-/-</sup> 小鼠 (SGPL1<sup>-/-</sup> 组) 由新乡医学院梁银明教授馈赠。小鼠均饲养于无特定病原体级环境中。

**1.2 主要试剂与仪器** TRIzol、反转录试剂盒和 SYBR green 荧光染料购自宝生物工程 (大连) 有限公司, 总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (trigalloyl glycerol, TG)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 检测试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司, 苏木精、伊红染色液购自上海碧云天生物技术有限公司, 引物合成于深圳华大基因科技有限公司; 实时荧光定量聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 仪购自上海赛默飞世尔科技有限公司, 组织自动脱水机、恒温摊烤片机、石蜡切片机及显微镜均购自上海徕卡仪器有限公司。

**1.3 葡萄糖耐量试验 (glucose tolerance test, GTT) 和胰岛素耐量试验 (insulin tolerance test, ITT) 检测小鼠对胰岛素的敏感性** 小鼠禁食 12 h, 剪尾挤出第 1 滴血, 将第 2 滴血滴在插入血糖仪的试纸条上, 读出数值为小鼠的空腹血糖水平 (0 min)。然后立即腹腔注射  $100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  葡萄糖注射液 ( $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 分别于注射后第 15、30、60、90、120 min 挤出小鼠尾部血液到血糖试纸上, 通过血糖仪读出血糖水平。ITT、GTT 结束 3 d 后, 小鼠禁食 12 h, 剪尾挤出第 1 滴血, 将第 2 滴血滴在插入血糖仪的试纸条上, 读出数值为小鼠的空腹血糖水平 (0 min), 然后腹腔注射胰岛素 ( $1.5 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 分别在注射后第 15、30、60、90、120 min 挤出小鼠尾部血液到血糖试纸上, 通过血糖仪读出血糖水平。

**1.4 酶联免疫吸附试验检测小鼠血清 TC、TG、LDL、HDL 水平** ITT 结束后麻醉小鼠, 摘除小鼠眼球并取血, 置于抗凝 EP 管中, 室温静置 2 h,  $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min, 取上层血清检测 TC、TG、HDL、LDL 水平, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

**1.5 2 组小鼠体质量及脂肪组织质量检测** 2 组小鼠每周测 1 次体质量, 共 5 周。于第 6 周颈椎脱臼处死小鼠, 立即解剖分离皮下脂肪组织 (subcutaneous adipose tissue, SAT) 和附睾脂肪组织 (epididymis adipose tissue, EAT) 并称其质量, 计算 SAT 和 EAT 与体质量的比值。

**1.6 苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色观察小鼠脂肪组织形态学变化** 2 组小鼠脂肪组织测质量后剪取适量的 SAT 和 EAT 放入包埋框, 浸泡于  $40 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  多聚甲醛中 24 h, 脱水后制成石蜡标本并进行切片,  $60^\circ\text{C}$  烤片, 脱蜡, 水化, 苏木精染色 3 min, 蒸馏水返蓝 1 min, 伊红染色 30 s, 然后脱水、透明、封片, 显微镜下观察并拍照。

**1.7 实时荧光定量 PCR 检测小鼠脂肪组织中脂肪合成、分解及氧化相关基因的表达** 分别剪取 2 组小鼠适量 EAT 用液氮研磨至粉末, 加入 1 mL TRIzol 试剂提取总 RNA。取  $1 \mu\text{g}$  总 RNA 反转录为 cDNA, 分别加入上下游引物、SYBR green 荧光染料、水, 采用实时荧光定量 PCR 检测乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-coA carboxylase, ACC)、脂肪酸合成酶 (fatty

acid synthase, FAS)、固醇调节元件结合蛋白1C (sterol regulating element binding protein 1C, SREBP-1C)、羧酸酯酶1(carboxylesterase 1, CES1)、激素敏感性脂肪酶(hormone-sensitive triglyceride lipase, HSL)、脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)、肉毒碱棕榈酰基转移酶1(carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1)及过氧化物酶体增植物激活受体- $\gamma$ (peroxisome proliferator activated receptor - $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ ) mRNA 表达水平。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)为内参基因。各目的基因及内参基因引物序列: ACC 上游引物序列为 5'-CTCCCGATTTCATAATTGGGTCTG-3', 下游引物序列为 5'-TCGACCTTGTTTTACTAGGTGC-3'; FAS 上游引物序列为 5'-GGACTGGTGATAGCCGGTAT-3', 下游引物序列为 5'-TGGGTAATCCATAGAGCCAG-3'; SREBP-1C 上游引物序列为 5'-GATGTGCGAACTGGA-CACAG-3', 下游引物序列为 5'-CATAGGGGGCGTC-AAACAG-3'; CPT1 上游引物序列为 5'-CTCCGCC-TGAGCCATGAAG-3', 下游引物序列为 5'-CACCAGTGATGATGCCATTCT-3'; CES1 上游引物序列为 5'-ATGCGCCTCTACCCTCTGATA-3', 下游引物序列为 5'-AGCA-AATCTCAAGGAGCCAAG-3'; HSL 上游引物序列为 5'-CCAGCCTGAGGGCTTACTG-3', 下游引物序列为 5'-CTCCATTGACTGTGACATCTCG-3'; LPL 上游引物序列为 5'-GGGAGTTTGGCTCCAGAGTTT-3', 下游引物序列为 5'-TGTGTCTTCAGG-GGTCCTTAG-3'; PPAR- $\gamma$  上游引物序列为 5'-TCGCTGATGCACTGCCTATG-3', 下游引物序列为 5'-GAGAGGTCCACAGAGCTGATT-3'; GAPDH 上游引物序列为 5'-AGGTCGGTGTGAACGGATTTG-3', 下游引物序列为 5'-TG TAGACCATGTAGTTGAGGTCA-3'。PCR 反应条件: 95  $^{\circ}\text{C}$  10 min, 94  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 60  $^{\circ}\text{C}$  30 s,

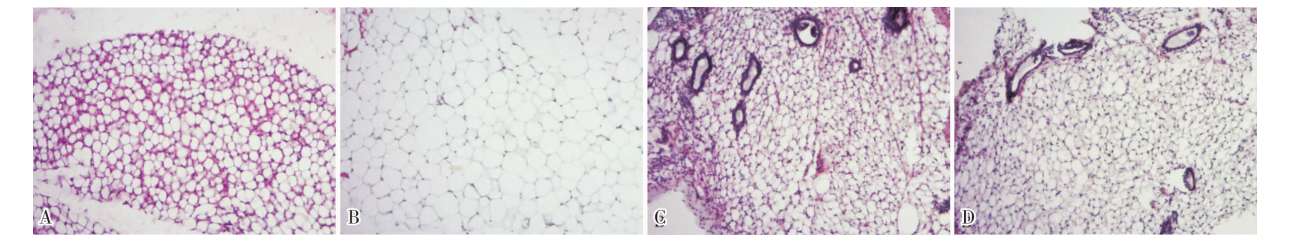
74  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 连续循环 38 次; ACC、FAS、SREBP-1C、CES1、HSL、LPL、CPT1、PPAR- $\gamma$  每个样本设 3 个复孔。采用  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法计算各目的基因的相对表达量。  
**1.8 统计学处理** 应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 2 组间均数比较采用独立样本  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 2 组小鼠体质量变化** WT 组小鼠 0 ~ 5 周体质量分别为 (20.97  $\pm$  0.37)、(22.36  $\pm$  0.43)、(23.12  $\pm$  0.69)、(24.20  $\pm$  0.87)、(24.01  $\pm$  0.92)、(24.55  $\pm$  0.85) g, SGPL1<sup>-/-</sup> 组小鼠 0 ~ 5 周体质量分别为 (22.46  $\pm$  0.63)、(23.46  $\pm$  0.83)、(22.80  $\pm$  0.58)、(22.57  $\pm$  0.65)、(22.29  $\pm$  0.52)、(21.56  $\pm$  0.32) g; WT 组小鼠体质量呈缓慢增加趋势, SGPL1<sup>-/-</sup> 组小鼠体质量呈逐渐下降趋势。

**2.2 2 组小鼠血清 TC、TG、HDL 及 LDL 水平比较** WT 组小鼠血清 TC、TG、HDL、LDL 水平分别为 (3.18  $\pm$  0.24)、(0.59  $\pm$  0.06)、(1.45  $\pm$  0.49)、(0.25  $\pm$  0.06) mmol  $\cdot$  L<sup>-1</sup>, SGPL1<sup>-/-</sup> 组小鼠血清 TC、TG、HDL、LDL 水平分别为 (6.42  $\pm$  0.67)、(2.04  $\pm$  0.18)、(4.98  $\pm$  0.69)、(0.13  $\pm$  0.12) mmol  $\cdot$  L<sup>-1</sup>; SGPL1<sup>-/-</sup> 组小鼠血清 TC、TG、LDL、HDL 水平显著高于 WT 组, 差异有统计学意义 ( $t = 10.070$ 、22.993、14.401、6.152,  $P < 0.05$ )。

**2.3 2 组小鼠 SAT 和 EAT 的形态学、质量及其与体质量的比值比较** 结果见图 1 和表 1。HE 染色结果显示, 与 WT 组小鼠比较, SGPL1<sup>-/-</sup> 组小鼠 EAT 和 SAT 脂肪细胞变小, 血管增多。SGPL1<sup>-/-</sup> 组小鼠 SAT、EAT 质量及其与体质量的比值均显著低于 WT 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。



A: WT 组小鼠 SAT; B: WT 组小鼠 EAT; C: SGPL1<sup>-/-</sup> 组小鼠 SAT; D: SGPL1<sup>-/-</sup> 组小鼠 EAT。

图 1 2 组小鼠脂肪组织形态学改变 (HE 染色,  $\times 100$ )

Fig.1 Morphological changes of SAT and EAT of mice in the two groups (HE staining,  $\times 100$ )

表 1 2 组小鼠 SAT 和 EAT 质量及其与体质量的比值比较

Tab.1 Comparison of the mass of SAT and EAT and the ratio of SAT, EAT mass to body mass of mice between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	SAT		EAT	
		质量/g	与体质量比值/%	质量/g	与体质量比值/%
WT 组	8	0.20 $\pm$ 0.02	0.77 $\pm$ 0.03	0.30 $\pm$ 0.06	1.19 $\pm$ 0.25
SGPL1 <sup>-/-</sup> 组	4	0.05 $\pm$ 0.00	0.22 $\pm$ 0.02	0.16 $\pm$ 0.01	0.71 $\pm$ 0.07
t		17.560	27.533	5.241	4.376
P		0.003	0.001	0.035	0.048

**2.4 2 组小鼠对胰岛素的敏感性比较** 结果见表 2。GTT、ITT 结果显示,2 组小鼠 0、15、30、60、90、120 min 时血糖水平比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 2 2 组小鼠 GTT 和 ITT 结果比较

Tab.2 Comparison of the results of GTT and ITT of mice between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )					
		0 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
WT 组	8						
GTT		5.2±0.2	18.6±0.3	16.4±0.3	12.3±0.1	8.8±0.3	7.9±0.3
ITT		6.5±0.1	4.0±0.1	3.3±0.3	3.1±0.4	3.6±0.2	4.2±0.2
SGPL1 <sup>-/-</sup> 组	4						
GTT		6.1±0.4	18.3±0.4	15.4±0.3	10.6±0.3	8.7±0.1	8.2±0.4
ITT		6.6±0.2	4.1±0.1	3.6±0.3	3.0±0.1	3.6±0.1	4.3±0.1

**2.5 2 组小鼠脂肪合成、分解及氧化相关基因表达** 结果见表 3。SGPL1<sup>-/-</sup>组小鼠脂肪组织中脂肪合成相关基因 FAS、SREBP-1C 及脂肪分解相关基因 CES1、HSL、LPL 和脂肪酸氧化基因 CPT1、脂代谢调 控基因 PPAR-γ mRNA 表达均显著高于 WT 组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );2 组小鼠脂肪组织中脂肪合成基因 ACC mRNA 表达比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 3 2 组小鼠脂肪合成、分解及氧化相关基因表达

Tab.3 Gene expression of lipid synthesis,decomposition and oxidation of mice between the two groups ( $\bar{x} \pm s, \times 10^{-4}$ )

组别	n	ACC	FAS	SREBP-1C	CES1	HSL	LPL	CPT1	PPAR-γ
WT 组	8	38.5±18.9	2.1±0.5	0.2±0.0	7.3±2.0	17.6±4.2	3.1±0.8	0.2±0.0	0.7±0.1
SGPL1 <sup>-/-</sup> 组	4	73.1±35.8	27.6±6.4	0.9±0.2	38.5±18.9	935.0±254.0	1 439.3±342.5	4 812.5±1 108.4	611.6±88.0
t		4.258	8.735	9.209	7.465	8.494	8.810	7.724	13.955
P		0.051	0.012	0.000	0.017	0.013	0.013	0.016	0.006

### 3 讨论

鞘脂类是近年来研究热点之一,越来越多的研究揭示了鞘脂在机体中的重要功能。鞘脂是细胞膜的主要结构成分,调控着细胞的多种生理功能。SGPL1 作为鞘脂代谢过程中的关键酶之一,直接调控 S1P 水平,进而参与机体多种生理过程。研究发现,SGPL1 与机体的生长发育、免疫、代谢及疾病发生有一定联系<sup>[8-11]</sup>。

血脂异常是代谢性疾病尤其是心血管疾病的危险因素。血清中高水平 LDL 及其氧化产物氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)会损伤血管内皮细胞,促使动脉粥样硬化斑块形成。LDL 不仅转运胆固醇,同时也是血清中磷脂、溶血磷脂酸及 S1P 的转运分子<sup>[12]</sup>。SGPL1 作为鞘脂降解途径的最后一个酶,调节鞘脂中间产物的生成,并影响其他脂类的代谢稳态。BEKTAS 等<sup>[13]</sup>研究表明,相比正常 WT 小鼠,SGPL1 敲除小鼠血清及肝脏中鞘脂中间代谢产物鞘氨醇、二氢鞘氨醇、神经酰胺水平升高,同时非鞘脂代谢途径的磷脂、TG、二酰甘油及胆固醇水平也升高,这说明 SGPL1 不仅调节鞘脂代谢,同时还影响其他脂类的代谢。本研究结果显示,小鼠 SGPL1 突变后,血清 TC、TG、HDL、LDL 水平均明显升高,血清脂类代谢严重紊乱。这与 BEKTAS 等<sup>[13]</sup>的研究结果相似。

此外,本研究发现,给予 SGPL1<sup>-/-</sup>小鼠正常饮食喂养,小鼠体质量呈下降趋势,这与正常小鼠的体质量变化趋势相反。同时还发现,SGPL1<sup>-/-</sup>小鼠的 SAT 和 EAT 均明显减少,SAT 和 EAT 与体质量的比值明显下降,这些结果提示 SGPL1 突变影响了脂肪组织的稳态。由于脂肪组织的稳态对胰岛素敏感性起着关键性作用<sup>[14]</sup>,因此,本研究检测了 SGPL1<sup>-/-</sup>小鼠对胰岛素的敏感性,结果发现,SGPL1<sup>-/-</sup>小鼠的胰岛素耐受与 WT 小鼠基本一致,表明 SGPL1 突变后,小鼠胰腺 β 细胞对葡萄糖的敏感性及周边组织对胰岛素的敏感性并未受到损害。

正常情况下,脂肪的合成与分解维持在一个动态平衡状态。FAS 和 ACC 是脂肪酸合成的关键酶<sup>[15]</sup>,而 SREBP-1C 可以靶向调节 LDL 受体、ACC 及 FAS<sup>[16]</sup>。本研究发现,SGPL1 突变后,SGOK1<sup>-/-</sup>组小鼠脂肪组织中 FAS、SREBP-1C mRNA 表达明显上调,ACC mRNA 虽有上调趋势,但差异无统计学意义。相比 FAS、SREBP-1C 的上调水平,SGPL1<sup>-/-</sup>小鼠脂肪组织中脂肪分解相关基因 CES1、HSL、LPL mRNA 表达水平升高更显著。CES1 主要参与体内脂肪酸和胆固醇的代谢,脂肪组织中 CES1 的表达水平不仅反映机体脂肪含量,还与 TC、TG 等代谢指标呈正相关<sup>[17-18]</sup>。说明 CES1 上调可能是 SGPL1 突变小鼠血清脂类代谢紊乱及机体脂肪含量减少的重要原因。此外,脂肪分解限速酶 HSL<sup>[19]</sup>和脂肪酸氧

化关键酶 CPT1 以及 LPL、PPAR- $\gamma$  在 SGPL1 突变小鼠脂肪组织中表达也明显上调。有研究指出,LPL 的主要作用是水解乳糜微粒、极低密度脂蛋白中的 TG,是决定脂肪细胞大小的重要因素<sup>[20]</sup>。而本研究发现,相对于 WT 小鼠,SGPL1<sup>-/-</sup> 小鼠脂肪组织中 LPL 表达上调了近千倍以上,这可能是 SGPL1<sup>-/-</sup> 小鼠脂肪组织中脂肪细胞变小的重要原因之一。总的来说,SGPL1 突变后脂肪组织中脂肪合成和分解氧化基因表达均上调,但脂肪分解基因表达上调远远高于脂肪合成相关基因,表明 SGPL1 突变后脂肪组织以氧化分解为主。

综上所述,SGPL1 在小鼠的脂类和脂肪代谢中发挥着重要作用,SGPL1 突变会导致小鼠血清脂类代谢紊乱、脂肪氧化分解作用加强及脂肪含量降低,具有潜在的临床意义,为治疗肥胖提供了全新的研究思路和治疗靶点。

参考文献:

[1] NAGAHASHI M, MATSUDA Y, MORO K, *et al.* DNA damage response and sphingolipid signaling in liver diseases [J]. *Surg Today*, 2015, 46 (9) : 1-11.

[2] ROLANDO M, ESCOLL P, NORA T, *et al.* Legionella pneumophila s1p-lyase targets host sphingolipid metabolism and restrains autophagy [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2016, 113 (7) : 1901-1906.

[3] SASSET L, ZHANG Y, DUNN T M, *et al.* Sphingolipid de novo biosynthesis: a rheostat of cardiovascular homeostasis [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27 (11) : 807-819.

[4] MEIKLE P J, SUMMERS S A. Sphingolipids and phospholipids in insulin resistance and related metabolic disorders [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 13 (2) : 79-91.

[5] BRESLOW D K, WEISSMAN J S. Membranes in balance: mechanisms of sphingolipid homeostasis [J]. *Mol Cell*, 2010, 40 (2) : 267-279.

[6] VU T M, ISHIZU A N, FOO J C, *et al.* Mfsd2b is essential for the sphingosine-1-phosphate export in erythrocytes and platelets [J]. *Nature*, 2017, 550 (7677) : 524-528.

[7] FYRST H, SABA J D. Sphingosine-1-phosphate lyase in development and disease: sphingolipid metabolism takes flight [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1781 (9) : 448-458.

[8] BROCKLYN J R V. Regulation of cancer cell migration and

invasion by sphingosine-1-phosphate [J]. *World J Biol Chem*, 2010, 1 (10) : 307-312.

[9] MAEDA Y, YAGI H, TAKEMOTO K, *et al.* S1P lyase in thymic perivascular spaces promotes egress of mature thymocytes via up-regulation of S1P receptor 1 [J]. *Int Immunol*, 2014, 26 (5) : 245-255.

[10] BANDHUVULA P, SABA J D. Sphingosine-1-phosphate lyase in immunity and cancer: silencing the siren [J]. *Trends Mol Med*, 2007, 13 (5) : 210-217.

[11] HARRIS C M, MITTELSTADT S, BANFOR P, *et al.* Sphingosine-1-phosphate lyase inhibition causes increased cardiac S1P levels and bradycardia in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 359 (1) : 151-158.

[12] HELKIN A, STEIN J J, LIN S, *et al.* Dyslipidemia part 1: review of lipid metabolism and vascular cell physiology [J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2016, 50 (2) : 107-108.

[13] BEKTAS M, LAURA ALLENDE M, LEE B G, *et al.* Sphingosine 1-phosphate lyase deficiency disrupts lipid homeostasis in liver [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (14) : 10880-10089.

[14] GOOSSENS G H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance [J]. *Physiol Behav*, 2008, 94 (2) : 206-218.

[15] LATASA M J, GRIFFIN M J, MOON Y S, *et al.* Occupancy and function of the -150 sterol regulatory element and -65 e-box in nutritional regulation of the fatty acid synthase gene in living animals [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23 (16) : 5896-5907.

[16] SHIMANO H. SREBP-1c and elovl6 as targets for obesity-related disorders [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2015, 135 (9) : 1003-1009.

[17] NAGASHIMA S, YAGYU H, TAKAHASHI N, *et al.* Depot-specific expression of lipolytic genes in human adipose tissues: association among CES1 expression, triglyceride lipase activity and adiposity [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18 (3) : 190-199.

[18] NA K, LEE E Y, LEE H J, *et al.* Human plasma carboxylesterase 1, a novel serologic biomarker candidate for hepatocellular carcinoma [J]. *Proteomics*, 2010, 9 (16) : 3989-3999.

[19] KIM S J, TANG T, ABBOTT M, *et al.* AMPK phosphorylates desnutrin/ATGL and HSL to regulate lipolysis and fatty acid oxidation within adipose tissue [J]. *Mol Cell Biol*, 2016, 36 (14) : 1961-1976.

[20] OLIVECRONA G. Role of lipoprotein lipase in lipid metabolism [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27 (3) : 233-241.

( 本文编辑:孟 月 英文编辑:孟 月 )