

人参皂苷Rh2通过调控AsTP3及p-AKT/FoxO1通路对肝脏葡萄糖代谢的作用及机制

张玉蓉¹, 韩铭², 朱晓宁¹, 尹玥¹, 成军², 汪静¹ (1.西南医科大学附属中医医院 肝胆病科, 泸州 646000; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 研究所/新发突发传染病研究北京市重点实验室, 北京 100015)

摘要: 目的 探讨人参皂苷Rh2 (ginsenoside Rh2, G-Rh2) 与三氧化二砷反式激活蛋白3 (arsenic-transactivated protein 3, AsTP3) 间的关系及其对HepG2细胞糖代谢的影响和作用机制。方法 将G-Rh2、AsTP3基因的过表达载体 (pAsTP3)、小干扰RNA (siAsTP3) 及其各自的阴性对照分别作用于HepG2细胞, 通过检测细胞内葡萄糖水平、ROS水平及糖代谢相关基因的表达探讨G-Rh2与AsTP3的关系以及对HepG2细胞糖代谢的影响。结果 ①G-Rh2可降低HepG2细胞内葡萄糖和ROS水平, 并下调叉头转录因子1 (forkhead box protein O1, FoxO1) 的表达、上调磷酸化蛋白激酶B (phosphoprotein kinase B, p-PKB, 又称p-AKT) 的表达, 从而使磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶1 (PEPCK1) mRNA和蛋白表达水平上升, 6-磷酸葡萄糖脱氢酶 (G6PD) mRNA和蛋白表达水平下降; ②与G-Rh2类似, 过表达AsTP3后HepG2细胞内葡萄糖和ROS水平降低, FoxO1蛋白表达下降, p-AKT蛋白表达上升, PEPCK1 mRNA表达上升, G6PD mRNA表达下降, 而干扰AsTP3表达后结果则相反; ③G-Rh2可上调AsTP3基因表达, 在干扰AsTP3表达的情况下加用G-Rh2, 其促进肝葡萄糖产生的作用减弱。结论 G-Rh2具有减少肝脏糖异生的作用, 其机制可能是通过调控AsTP3及p-AKT/FoxO1信号转导通路调节肝脏糖代谢相关基因的表达而实现。

关键词: AsTP3基因; 人参皂苷Rh2; HepG2细胞; 肝脏糖代谢

Effects and mechanisms of ginsenoside Rh2 on glucose metabolism of liver through regulating AsTP3 and p-AKT/FoxO1 pathway

ZHANG Yu-rong¹, HAN Ming², ZHU Xiao-ning¹, YIN Yue¹, CHENG Jun², WANG Jing¹ (1. Department of Hepatobiliary Disease, Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Institute of Infectious Diseases/Beijing Key Laboratory of Emerging Sudden Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between ginsenoside Rh2 (G-Rh2) and arsenic-transactivated protein 3 (AsTP3), and its effects and mechanisms on the glucose metabolism of HepG2 cells. **Methods** G-Rh2, AsTP3 overexpression vector (pAsTP3), small interfering RNA (siAsTP3) and their respective negative controls were applied to HepG2 cells, respectively. Glucose level, ROS level and the expression of genes related to glucose metabolism were detected to explore the relationship between G-Rh2 and AsTP3 and its effects on glucose metabolism of HepG2 cells. **Results** ①G-Rh2 could decrease the levels of glucose and ROS in HepG2 cells, down-regulate the expression level of Forkhead box protein O1 (FoxO1) and up-regulate the expression level of phosphoprotein kinase B (p-AKT), so as to increase the expression levels of phosphoenolpyruvate carboxykinase 1 (PEPCK1) mRNA and protein, and decrease the expression levels of 6-phosphoglucose dehydrogenase (G6PD) mRNA and protein. ②Similar to G-Rh2, after overexpression of AsTP3, the levels of glucose, ROS and FoxO1 protein in HepG2 cells decreased, the expressions of p-AKT protein and PEPCK1 mRNA increased, and the expression of G6PD mRNA decreased, while the results were reversed after interference of AsTP3 expression. ③G-Rh2 could up-regulate the expression of AsTP3 gene. In the case of interfering with the expression of AsTP3, the effects of G-Rh2

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.01.006

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81704053); 四川省教育厅项目 (18ZB0652); 泸州市科技局项目 [2017-S-41 (5/7)]; 泸州市政府-西南医科大学高层次人才 (团队专项资金资助)

通讯作者: 汪静 Email: lywj68@126.com

on promoting hepatic glucose production was weakened. **Conclusions** G-Rh2 can reduce the regulation of hepatic gluconeogenesis, which may be achieved by regulating AsTP3 and p-AKT/FoxO1 signaling pathway to regulate the expression of glucose metabolism related genes in the liver.

Key words: AsTP3 gene; Ginsenoside Rh2; HepG2 cells; Hepatic glucose metabolism

随着人们生活水平的提高和生活方式的改变,多种慢性代谢性疾病如肥胖、非酒精性脂肪性肝病及2型糖尿病等发病率呈快速增长趋势,已成为全球重要的公共健康问题之一^[1-3]。糖脂代谢紊乱是上述疾病发生发展过程中的主要病理特征,已成为目前的研究热点。长期糖代谢紊乱可使机体组织和器官发生严重病变,肝脏是机体的物质代谢中心,在维持糖代谢稳态中具有不可替代的作用^[4],调节肝脏葡萄糖代谢是维持葡萄糖稳态的有效方法之一。有研究表明,人参皂苷可通过减少肝细胞葡萄糖的生成来降低血糖,改善糖代谢异常^[5-7]。人参皂苷Rh2(ginsenoside Rh2, G-Rh2)是一种富含原人参二醇型皂苷,AsTP3是本课题组于2004年应用抑制性消减杂交(suppression subtractive hybridization, SSH)技术克隆并鉴定的新基因, G-Rh2与AsTP3均具有减少HepG2细胞葡萄糖生成而降低血糖的作用^[8,9],故推测其对调节肝脏葡萄糖代谢具有重要作用,本研究将对相关作用机制进行探讨。

1 材料与方法

1.1 实验材料 G-Rh2购自四川维克奇生物科技有限公司,溶于甲醇中混匀后使用。HepG2细胞、pAsTP3及其阴性对照(NC)均为本实验室保存, siRNA和阴性对照 siNC由上海吉玛制药技术有限公司合成,序列见表1。

1.2 实验试剂 DMEM细胞培养基和胎牛血清(美国Gibco公司); jet PRIMETM DNA & siRNA转染试剂(法国Polyplus公司); CCK-8试剂盒(日本同仁化学公司); 葡萄糖氧化酶试剂盒(北京普利莱公司); BCA蛋白浓度测定试剂盒Pierce BCA assay(美国Thermo Scientific公司); 活性氧检测试剂盒(中国碧云天公司); PrimeScript RT试剂盒(日本TaKaRa公司); Real-time PCR试剂盒(美国ABI公司)。兔抗人AsTP3抗体(美国Abcam公司); 兔抗人p-AKT、FoxO1、G6PD、PEPCK1抗体、抗-GAPDH、山羊抗兔IgG-HRP和山羊抗鼠IgG-HRP(美国CST公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 细胞培养及转染 人肝细胞癌HepG2细胞用含10%胎牛血清, 100单位/ml青链霉素的DMEM培养基, 于37℃, 5% CO₂孵箱培养。培养24 h后将

HepG2细胞分别种植于6孔板和12孔板中, 待其生长至60%~80%汇合, 采用pAsTP3或siRNA及其阴性对照瞬时转染细胞。

1.3.2 细胞活性测定 待细胞铺满培养瓶底时, 将HepG2细胞种植于96孔板, 细胞密度达到 3×10^4 /孔时, 分别用0 μmol/L、5 μmol/L、10 μmol/L、20 μmol/L和40 μmol/L 5个不同浓度的G-Rh2处理, 24 h后, 每孔加入100 μl培养基与10 μl CCK-8试剂的混合溶液, 于37℃孵育1 h, 采用酶标仪测定450 nm处吸光度(A)值。

1.3.3 葡萄糖生成实验 细胞在12孔板中培养, 密度约为 2×10^5 个细胞/孔, 转染或加药后12 h, 用PBS洗涤2次以除去培养基中的葡萄糖, 然后在无糖培养基(含有2 mmol/L丙酮酸钠和20 mmol/L乳酸钠的葡萄糖和不含酚红的DMEM)中温育3 h。在培养期结束时收集并裂解细胞, 取上清, 采用葡萄糖氧化酶测定试剂盒分析细胞中的葡萄糖含量, 并采用蛋白质测定试剂盒(BCA法)定量。

1.3.4 活性氧检测 使用氧化敏感的荧光探针2,7-二氯荧光素二乙酸酯(DCFH-DA)评估细胞内活性氧(ROS)水平。转染24 h后, 将细胞在PBS中洗涤2次, 并根据说明书在37℃下用含1 μl/L DCFH-DA温育20 min, 采用酶标仪于488 nm和525 nm下测定吸光度。

1.3.5 RNA提取和qRT-PCR 根据总RNA试剂盒(Omega, 美国)说明书的操作步骤提取来自转染的、G-Rh2刺激的及转染后G-Rh2作用的HepG2细胞的总RNA, 并用PrimeScript RT试剂盒逆转录成cDNA, 然后使用特异性引物对cDNA进行定量PCR扩增。用比较Ct法($\Delta\Delta Ct$)测定AsTP3、PEPCK1及G6PD等的相对mRNA水平, 并以β-actin水平标准化。引物及其序列见表2。

1.3.6 Western blot 转染或加药刺激48 h后, 收集细胞并提取细胞总蛋白, 根据Pierce BCA蛋白定量试剂盒说明书中的操作步骤从裂解物收集上清液并测定蛋白质浓度, 随后根据其浓度进行Western blot。使用增强的化学发光系统(Thermo Fisher Scientific)检测蛋白质条带并用Bio1D软件(Vilber, 法国巴黎)进行分析。

1.4 统计学处理 采用SPSS 22.0统计软件进行数据

分析, 计量资料以均值±标准误(mean±SEM)表示, 组间比较采用配对 *t* 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

表 1 si-RNA 引物序列

检测基因	引物序列
siAsTP3	正向: 5'-GCAGCAAGCAGCACUACAATT-3' 反向: 5'-UUGUAGUGCUGCUUGCUGCTT-3'
siNC	正向: 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3' 反向: 5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3'

表 2 qRT-PCR 引物序列

检测基因	引物序列
AsTP3	正向: 5'-CGTTCACCTCAGCAACTCCAC-3' 反向: 5'-CACGAAGTCATCAGCGAAAC-3'
β-actin	正向: 5'-CATCCGCAAAGACCTGTACGC-3' 反向: 5'-AGTACTTGCGCTCAGGAGGAG-3'
PEPCK1	正向: 5'-ACGGCTCTGAGGAGGAGAAT-3' 反向: 5'-GGGTGACGATAACCGTCTTG-3'
G6PD	正向: 5'-ACCGCATCGACCACTACCT-3' 反向: 5'-TGGGGCCGAAGATCCTGTT-3'

2 结果

2.1 G-Rh2 对糖代谢的影响 随着 G-Rh2 浓度的升高, HepG2 细胞内葡萄糖水平和 ROS 水平均逐渐降低, 与 0 μmol/L G-Rh2 相比, 20 μmol/L G-Rh2 时, HepG2 细胞内葡萄糖水平和 ROS 水平均降低显著 ($t = 7.663$, $P = 0.0016$; $t = 2.449$, $P = 0.0498$), 见图 1A、1B。通过 CCK8 活性检测选择 20 μmol/L 为后续实验中 G-Rh2 的最适作用浓度 ($t = 3.246$, $P = 0.0176$), 其中 G-Rh2 40 μmol/L 时细胞活性显著降低 ($t = 13.02$, $P < 0.0001$), 考虑为药物毒性反应 (图 1C)。与各自对照组相比, G-Rh2 可下调 PEPCK1 基因表达 ($t = 4.852$, $P = 0.0083$)、上调 G6PD 基因表达 ($t = 4.868$, $P = 0.0082$), 见图 1D; 同时 G-Rh2 能够下调 FoxO1 和 PEPCK1 蛋白的表达, 上调 p-AKT 和 G6PD 蛋白的表达 (图 1E)。

2.2 AsTP3 对糖代谢的影响 qRT-PCR 结果从 mRNA 水平验证了 AsTP3 过表达及干扰成功, 与各自阴

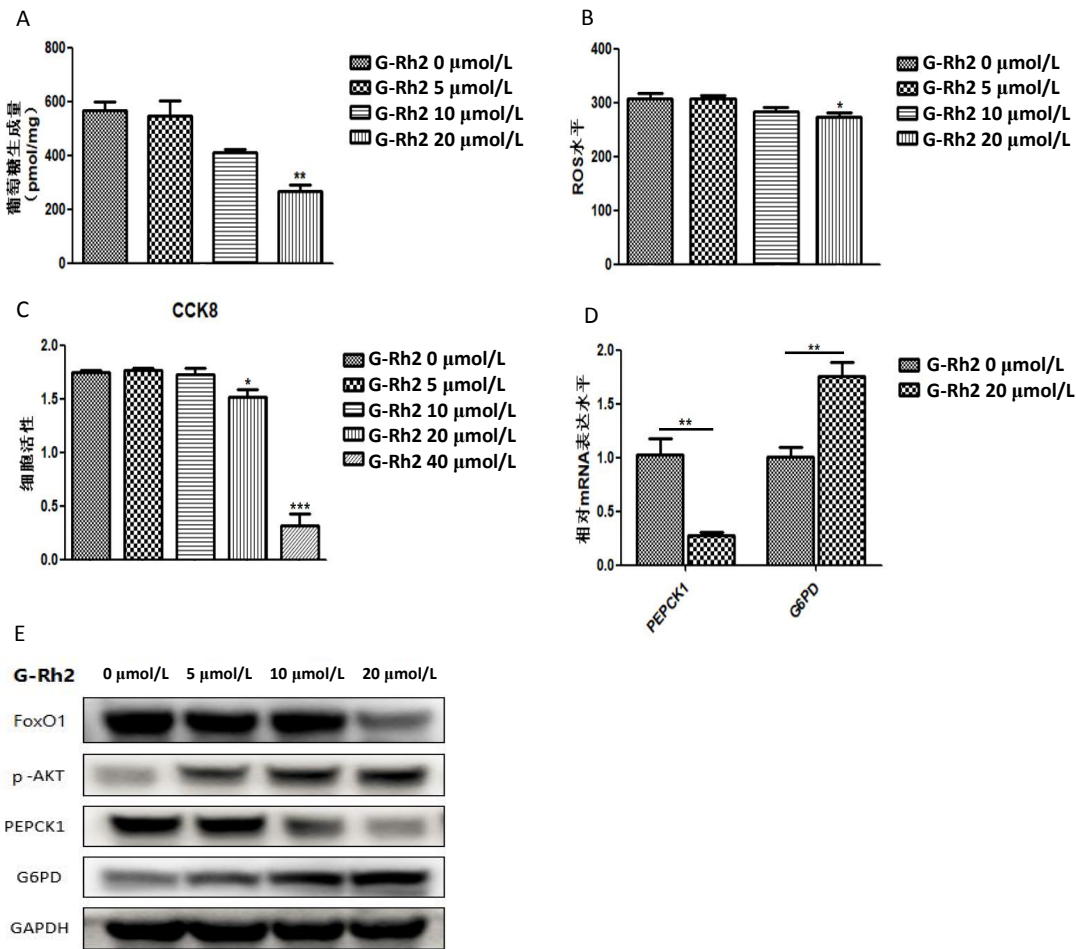


图 1 G-Rh2 对糖代谢的影响

注: A 为 G-Rh2 对 HepG2 细胞内葡萄糖的影响; B 为 G-Rh2 对 HepG2 细胞内 ROS 水平的影响; C 为 G-Rh2 对 HepG2 细胞活性的影响; D、E 为 G-Rh2 对糖代谢相关基因的影响; **P* < 0.05, ***P* < 0.01, ****P* < 0.001

性对照比较, 差异有统计学意义 ($t = 6.028$, $P = 0.0038$; $t = 7.359$, $P = 0.0018$), 见图 2A, Western blot 实验同时从蛋白水平验证其过表达及干扰成功 (图 2B)。与各自对照组相比, 过表达 AsTP3 后, HepG2 细胞内葡萄糖及 ROS 水平降低, 干扰 AsTP3 表达后, HepG2 细胞内葡萄糖及 ROS 水平

升高 (图 2C、2D); 过表达 AsTP3 后, PEPCK1 mRNA 表达水平降低 (图 2E), G6PD mRNA 表达水平升高 ($t = 2.992$, $P = 0.0402$), 见图 2F, 过表达 AsTP3 可下调 FoxO1 和 PEPCK1 蛋白的表达, 上调 p-AKT、G6PD 蛋白的表达 (图 2G), 干扰 AsTP3 表达后则出现相反结果。

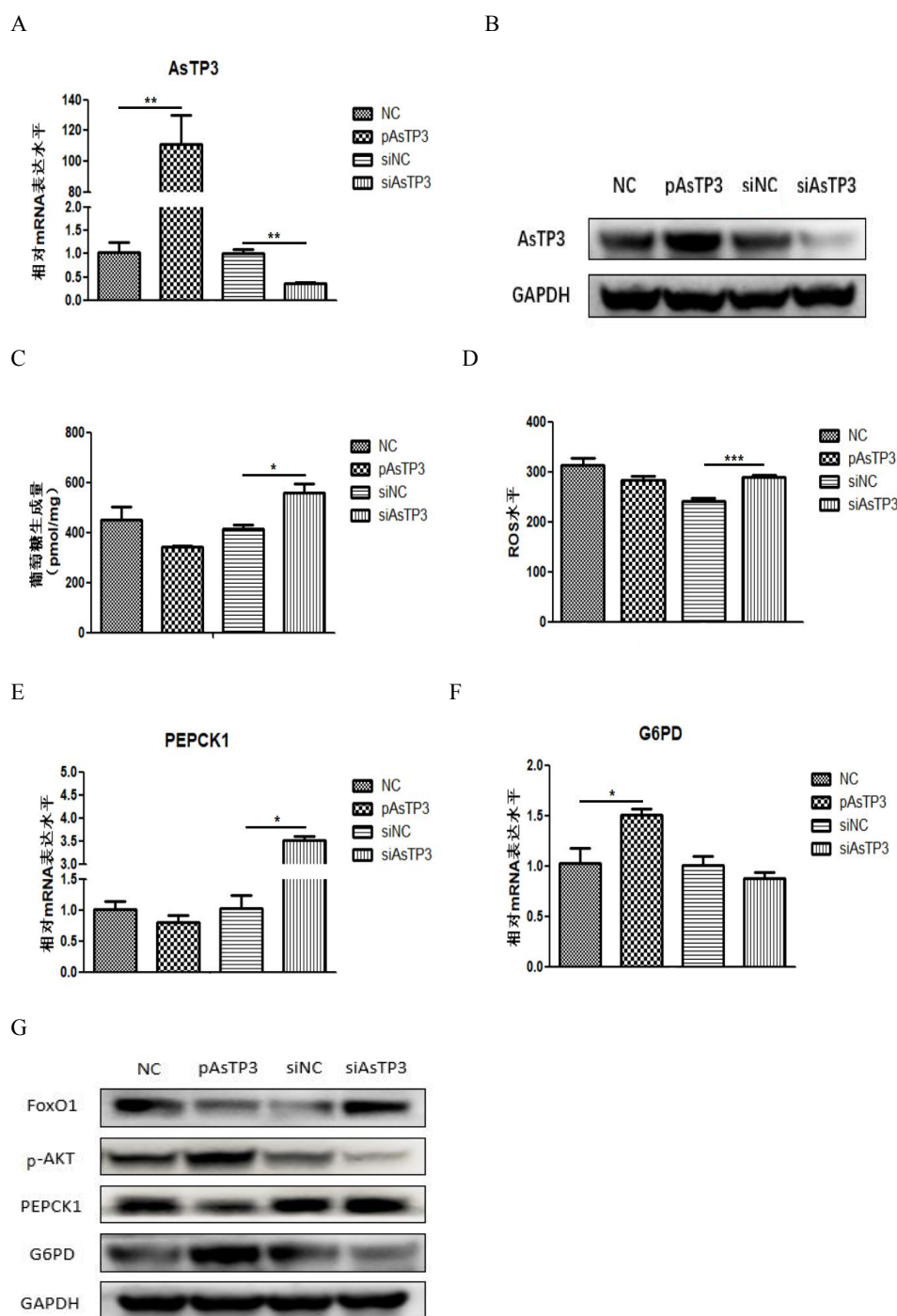


图 2 AsTP3 对糖代谢的影响

注: A、B 从 mRNA 及蛋白水平证实 AsTP3 过表达及干扰成功; C 为 AsTP3 对细胞内葡萄糖的影响; D 为 AsTP3 对细胞内 ROS 水平的影响; E、F、G 为 AsTP3 对糖代谢相关基因的影响; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

2.3 G-Rh2 与 AsTP3 的关系 G-Rh2 能够上调 AsTP3 基因的表达, 且具有浓度依赖性, G-Rh2 浓度为 20 $\mu\text{mol/L}$ 时作用明显(图 3A、3B)。与单纯干扰 AsTP3 表达组相比, 予以 G-Rh2 刺激后, 干扰

AsTP3 表达导致的 HepG2 细胞内葡萄糖和 ROS 水平升高有所减弱(图 3C、3D), 同时, PEPCK1、G6PD、FoxO1、p-AKT 等糖代谢相关基因 mRNA 和蛋白表达水平也有所减弱(图 3E、3F、3G)。

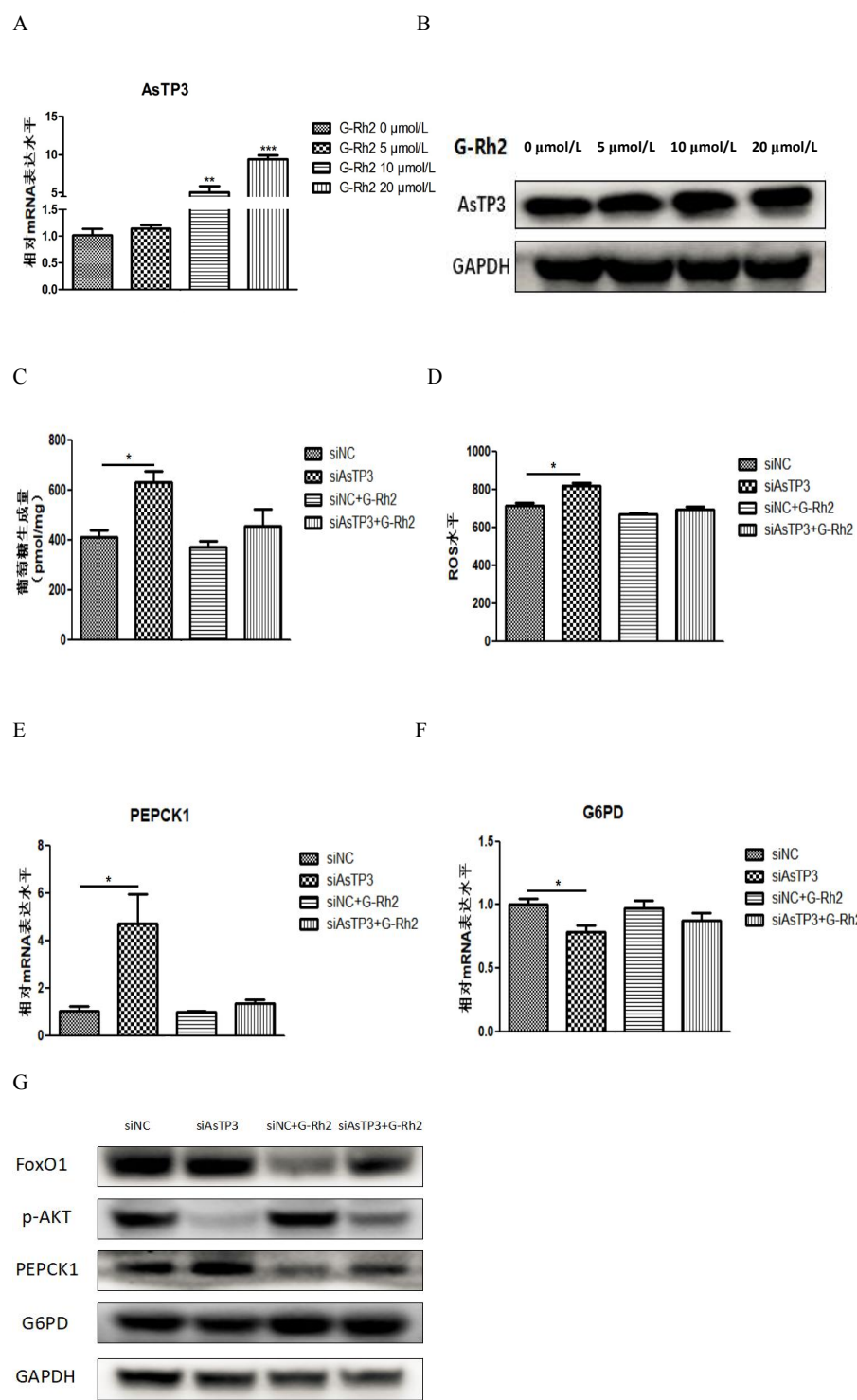


图 3 G-Rh2 与 AsTP3 的关系

注: A、B 从 mRNA 及蛋白水平检测 G-Rh2 对 AsTP3 的影响; C 为干扰 AsTP3 表达后加用 G-Rh2 对细胞内葡萄糖的影响; D 为干扰 AsTP3 表达后加用 G-Rh2 对细胞内 ROS 水平的影响; E、F、G 为干扰 AsTP3 表达后加用 G-Rh2 对糖代谢相关基因的影响; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

3 讨论

肝脏在血糖调控中发挥关键作用,调节肝脏糖代谢是维持血糖平衡的有效方法。传统医学中使用人参治疗糖尿病,多项研究表明人参具有降低血糖的作用^[10-12],其中人参皂苷Rb3、compound K和Rg5均被证实可通过调节糖异生过程来减少肝脏葡萄糖的产生^[13-15]。人参皂苷Rg1可通过激活AKT抑制FoxO1转录进入细胞核,从而减少过量的肝葡萄糖输出,AKT/FoxO1信号转导通路可独立于胰岛素而对抗肝脏胰高血糖素反应,从而可预防高脂饮食喂养小鼠的高血糖症,为人参降糖作用阐明了新的机制^[6]。

G-Rh2是一种富含原人参二醇型皂苷^[16,17],推测其同样具有降血糖活性。HepG2细胞是一种保留了正常肝细胞生物学特性的人源肝癌细胞系,可用于体外糖代谢的研究^[18]。有研究表明,氧化应激在糖尿病的发生发展中具有重要作用,高血糖时会过量产生ROS^[19,20],本研究表明,G-Rh2可降低HepG2细胞内葡萄糖和ROS水平,推测G-Rh2的降糖活性可能与降低细胞氧化应激水平有关。同时G-Rh2可使AKT磷酸化增加,FoxO1表达下降,通过调节PEPCK和G6PD的基因表达来抑制HepG2细胞内葡萄糖的产生。PEPCK和G6PD分别是肝糖异生和磷酸戊糖途径重要的限速酶,在机体糖代谢过程中具有重要作用。既往研究表明,PEPCK的小分子抑制剂3-巯基吡啶甲酸在大鼠、小鼠和猪模型中可导致低血糖^[21],本研究表明G-Rh2能够下调PEPCK1的表达和上调G6PD的表达,其分别通过抑制糖异生和促进磷酸戊糖途径来降低葡萄糖水平。

AsTP3与G-Rh2具有相似的作用。AsTP3最早在2004年由本课题组发现,其在GeneBank中的别名有SERPINH1、HSP47等,是一种胶原特异性分子伴侣^[22,23]。目前有研究认为AsTP3可能是肝纤维化和肺纤维化的治疗靶标^[24-26],在糖尿病足溃疡的愈合中亦有一定的保护作用^[27],但尚未见AsTP3与肝脏糖代谢相关的报道。本研究表明AsTP3同样可降低HepG2细胞内葡萄糖和ROS水平,亦能调节葡萄糖代谢通路中PEPCK1和G6PD的表达。G-Rh2可上调AsTP3的表达,在干扰AsTP3表达的基础上予以G-Rh2刺激后,HepG2细胞内糖代谢相关基因(PEPCK1、G6PD)和蛋白(p-AKT、FoxO1等)表达水平、葡萄糖浓度和ROS水平较单纯干扰AsTP3表达时有一定程度的减弱,表明G-Rh2可能是通过调控AsTP3表达及p-AKT/FoxO1通路来调节肝脏糖代谢关键酶的表达,从而调节肝葡萄糖的生

成,实现降血糖作用。

综上,本研究提供了G-Rh2影响肝脏糖代谢分子机制的新见解,但还需通过动物实验来验证,并进一步阐明G-Rh2如何调控AsTP3激活肝脏中的p-AKT/FoxO1信号转导通路。另有研究表明miR-29b可抑制HSP47的转录后表达^[28],可作为本研究的后续研究方向。

参考文献

- [1] Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective[J]. *J Hepatol*,2018, pii: S0168-8278(18)32517-0. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033. [Epub ahead of print]
- [2] Hamed AE, Elshahar M, Elwan NM, et al. Managing diabetes and liver disease association[J]. *Arab J Gastroenterol*,2018,19(4):166-179.
- [3] Sarmiento Quintero F, Ariza AJ, Barboza García F, et al. Overweight and obesity: review and update[J]. *Acta Gastroenterol Latinoam*,2016,46(2):131-159.
- [4] Han HS, Kang G, Kim JS, et al. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective[J]. *Exp Mol Med*,2016,48:e218.
- [5] Dai S, Hong Y, Xu J, et al. Ginsenoside Rb2 promotes glucose metabolism and attenuates fat accumulation via AKT-dependent mechanisms[J]. *Biomed Pharmacother*,2018,100:93-100.
- [6] Liu Q, Zhang FG, Zhang WS, et al. Ginsenoside Rg1 inhibits glucagon-induced hepatic gluconeogenesis through Akt-FoxO1 interaction[J]. *Theranostics*,2017,7(16):4001-4012.
- [7] Yuan HD, Kim DY, Quan HY, et al. Ginsenoside Rg2 induces orphan nuclear receptor SHP gene expression and inactivates GSK3 β via AMP-activated protein kinase to inhibit hepatic glucose production in HepG2 cells[J]. *Chem-Biol Interact*,2012,195(1):35-42.
- [8] Bai Litao, Gao Jialiang, Wei Fan, et al. Therapeutic Potential of Ginsenosides as an Adjuvant Treatment for Diabetes[J]. *Front Pharmacol*, 2018,9:423.
- [9] Gao S, Kushida H, Makino T. Ginsenosides, ingredients of the root of *Panax ginseng*, are not substrates but inhibitors of sodium-glucose transporter 1[J]. *J Nat Med*, 2017,71(1):131-138.
- [10] Luo JZ, Kim JW, Luo LG. Effects of Ginseng and its four purified ginsenosides (Rb2, Re, Rg1, Rd) on human pancreatic islet β cell in vitro[J]. *Eur J Pharm Med Res*,2016,3(1):110-119.
- [11] Oh MJ, Kim HJ, Park EY, et al. The effect of Korean Red Ginseng extract on rosiglitazone-induced improvement of glucose regulation in diet-induced obese mice[J]. *J Ginseng Res*,2017,41(1):52-59.
- [12] Vuksan V, Sung MK, Sievenpiper JL, et al. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*,2008,18(1):46-56.
- [13] Meng F, Su X, Li W, et al. Ginsenoside Rb3 strengthens the hypoglycemic effect through AMPK for inhibition of hepatic gluconeogenesis[J]. *Exp Ther Med*,2017,13(5):2551-2557.
- [14] Wei S, Li W, Yu Y, et al. Ginsenoside compound K suppresses the hepatic gluconeogenesis via activating adenosine-5' monophosphate kinase: A study in vitro and in vivo[J]. *Life Sci*,2015,139:8-15.
- [15] Xiao Na, Lou MD, Lu YT, et al. Ginsenoside Rg5 attenuates hepatic glucagon response via suppression of succinate-associated HIF-1 α

- induction in HFD-fed mice[J]. *Diabetologia*,2017,60(6):1084-1093.
- [16] Zhuang Y, Yang GY, Chen X, et al. Biosynthesis of plant-derived ginsenoside Rh2 in yeast via repurposing a key promiscuous microbial enzyme[J]. *Metab Eng*,2017,42:25-32.
- [17] Wang P, Wei Y, Fan Y, et al. Production of bioactive ginsenosides Rh2 and Rg3 by metabolically engineered yeasts[J]. *Metab Eng*,2015,29:97-105.
- [18] Okamoto T, Kanemoto N, Ban T, et al. Establishment and characterization of a novel method for evaluating gluconeogenesis using hepatic cell lines, H4IIE and HepG2[J]. *Arch Biochem Biophys*,2009,491(1-2):46-52.
- [19] Rochette L, Zeller M, Cottin Y, et al. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies[J]. *BBA-Gen Subjects*,2014,1840(9):2709-2729.
- [20] Ding X, Jian T, Wu Y, et al. Ellagic acid ameliorates oxidative stress and insulin resistance in high glucose-treated HepG2 cells via miR-223/keap1-Nrf2 pathway[J]. *Biomed Pharmacother*,2018,110:85-94.
- [21] Balan MD, Mcleod MJ, Lotosky WR, et al. Inhibition and allosteric regulation of monomeric phosphoenolpyruvate carboxykinase by 3-mercaptopicolinic acid[J]. *Biochemistry*,2015,54(38):5878-5887.
- [22] Ito Shinya, Nagata Kazuhiro. Mutants of collagen-specific molecular chaperone Hsp47 causing osteogenesis imperfecta are structurally unstable with weak binding affinity to collagen[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2016,469(3):437-442.
- [23] Ito S, Nagata K. Biology of Hsp47 (Serpin H1), a collagen-specific molecular chaperone[J]. *Semin Cell Dev Biol*,2017,62:142-151.
- [24] Qi Y, Zhang Y, Peng Z, et al. SERPINH 1 overexpression in clear cell renal cell carcinoma: association with poor clinical outcome and its potential as a novel prognostic marker[J]. *J Cell Mol Med*,2018,22(2):1224-1235.
- [25] Otsuka M, Shiratori M, Chiba H, et al. Treatment of pulmonary fibrosis with siRNA against a collagen-specific chaperone HSP47 in vitamin A-coupled liposomes[J]. *Exp Lung Res*,2017,43(6-7):271-282.
- [26] Rizk FH, Sarhan NI, Soliman NA, et al. Heat shock protein 47 as indispensable participant in liver fibrosis: Possible protective effect of lactoferrin[J]. *IUBMB Life*,2018,70(8):795-805.
- [27] Zubair M, Ahmad J. Plasma heat shock proteins (HSPs) 70 and 47 levels in diabetic foot and its possible correlation with clinical variables in a North Indian Tertiary care hospital[J]. *Diabetes Metab Syndr*,2015,9(4):237-243.
- [28] Zhu Y, Li Z, Wang Y, et al. Overexpression of miR-29b reduces collagen biosynthesis by inhibiting heat shock protein 47 during skin wound healing[J]. *Transl Res*,2016,178:38-53.

收稿日期: 2018-11-28

张玉蓉, 韩铭, 朱晓宁, 等. 人参皂苷Rh2通过调控AsTP3及p-AKT/FoxO1通路对肝脏葡萄糖代谢的作用及机制[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019,11(1):30-36.