

通过调控载脂蛋白(a)基因表达降低脂蛋白(a)血浆水平

林小龙,王 佐

(南华大学心血管疾病研究所,动脉粥样硬化湖南省重点实验室,湖南 衡阳 421001)

专家简介: 王佐,男,教授,博士,南华大学心血管病研究所副所长,硕士研究生导师。湖南省病理生理学会理事,《中国动脉硬化杂志》、《中南医学科学杂志》等多家杂志的审稿专家,1999 年建立了一种在泡沫细胞模型上快速筛选降脂药物的方法,即细胞内微量胆固醇(酯)色谱分析技术,该方法已被国内同行所接受。自 2000 年来,主要从事 SDF-1 α /CXCR4 与心血管疾病的相关性、内皮祖细胞与血管内皮修复及载脂蛋白(a)表观遗传调控研究,在上述研究领域,建立了一种内皮祖细胞分离方法,即密度梯度—微孔分离法,发表 SCI/EI 收录论文 20 余篇,获得国家自然科学基金 1 项,中国博士后基金 1 项,省厅级课题多项。

关键词: 动脉粥样硬化; 脂蛋白(a); 法尼醇受体; 成纤维细胞生长因子

中图分类号: Q813

文献标识码: A



王佐教授

脂蛋白(a)是 1963 年由 Berg 等^[1]从血浆中分离出来的一种与低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)相似的蛋白质。与 LDL 相比,脂蛋白(a)具有更强的氧化活性及致炎作用,因此其致动脉粥样硬化(As)的能力更强^[2-3]。这与其分子组成密切相关。脂蛋白(a)是由载脂蛋白 B100[apolipoprotein B100, apo B100]和富含神经氨酸的糖蛋白 apo(a)[apolipoprotein(a), apo(a)]通过二硫键共价结合而成^[1,4]。脂蛋白(a)的致病作用主要源于其脂质成分和 apo(a),前者可以增加胆固醇在动脉壁沉积和 LDL 胆固醇的氧化易感性,后者由于其结构和纤溶酶原高度同源,可以竞争性抑制纤溶酶原的激活从而干预纤维蛋白溶解,加速血栓形成^[5-6]。研究显示血浆中脂蛋白(a)的水平主要由遗传所决定,在不同的人种中变化较大,但不受年龄、性别及饮食的影响^[7],高脂蛋白(a)被认为是引起心血管疾病独立的危险因素。因此,降低高脂蛋白(a)血症患者中的血浆中脂蛋白(a)浓度成为防治心血管疾病发生发展的重要策略。但目前还缺乏专一有效的方法。

随着对脂蛋白(a)研究不断深入,研究者们发现血浆中脂蛋白(a)的浓度与其特异成分 apo(a)合成的分子量大小及合成量的高低密切相关^[8],所以调控 apo(a)表达成为降脂蛋白(a)的主要策略。目前,人们发现法尼醇受体(farnesoid X receptor, FXR)、HNF1 α 、HNF4 α 等肝脏中富集的转录因子参与 apo(a)基因转录的调控^[9-11]。此外,胆汁酸、烟碱、雌激素、FGF19 等可以通过影响 apo(a)基因的表达也可下调血浆中脂蛋白(a)的水平,其机制主要是通过调控 apo(a)基因的转录来实现^[9,12-14]。本文通过对这些物质转录调控 apo(a)的机制进行综述,为研制下调血浆脂蛋白(a)浓度的药物提供潜在干预靶点和新方向。

1 法尼醇受体对 apo(a)表达的调控

FXR 因其天然的配体为胆汁酸,所以又叫胆汁酸受体,是一种配体依赖性转录因子,属于核受体超家族的一员^[15]。FXR 主要表达于肝脏、小肠、肾及肾上腺,而在脂肪组织和心脏、卵巢、胸腺、眼、脾脏和睾丸中也有较低水平表达^[16-18]。研究发现 FXR 可以对甘油三酯、胆固醇和糖类相关基因进行直接或间接调控,如对胆固醇 7 α 羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)、胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)、牛磺胆汁酸钠共转运多肽(Na⁺ taurocholate cotransporting Polypeptide, NTCP)、磷脂转运

收稿日期:2013-10-12

基金项目:国家自然科学基金(81070221)。

作者简介:林小龙,硕士研究生, E-mail:493814078@qq.com. 通讯作者王佐, E-mail:smt121101@163.com.

蛋白(phospholipid transfer protein, PLTP)、载脂蛋白 M(apolipoprotein M, apoM)、载脂蛋白 C II 等的调控,从而调节体内胆汁酸平衡、胆固醇代谢及脂蛋白代谢^[19-20]。此外,其还可以通过调节其他核因子如诱导过氧化物酶体增殖剂活化受体- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR- α)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 α , PGC-1 α)、雌激素受体(estrogen receptors)、短异源二聚体伴侣(short heterodimer partner, SHP)等在转录水平上调控与脂质代谢有关的基因的表达,参与脂质代谢调控^[21-23]。研究表明,与野生型相比,FXR 基因敲除小鼠的血浆中胆汁酸、胆固醇和甘油三酯的浓度明显升高,且具有促进 As 发生、发展的特点。与这些研究相符合,不论给予小鼠合成的 FXR 配体还是内源性 FXR 配体,均能显著降低其血浆中的甘油三酯浓度,而给 FXR 基因敲除小鼠喂饲富含胆固醇的饲料可导致 As^[20,24]。这些研究从另一方面证实 FXR 在调节正常血浆脂蛋白水平方面的重要作用。

既然 FXR 具有调节脂蛋白的作用,那么其是否可以下调血浆中脂蛋白(a)的水平呢?为了探究其是否起作用,Indumathi^[9]等通过观察各种人群中胆道梗阻的病人的脂蛋白(a)血浆水平,发现这些人的血浆的脂蛋白(a)极低甚至检测不到,而这些人经过手术解除梗阻后其血浆中的脂蛋白(a)又升高到先前的水平,这到底是由于什么原因引起的呢?是不是由于胆汁酸刺激 FXR 激活从而抑制 apo(a) 基因的表达所致的呢?为了探讨其中的机制,他们制作了胆道梗阻 apo(a) 转基因小鼠及 FXR(tg-APOA/FXR)基因敲除小鼠模型,发现与 FXR(tg-APOA/FXR)基因敲除小鼠相比,apo(a)转基因小鼠肝脏中 APOA 基因表达明显下调。为了进一步明确其机制,他们检测了 APOA 启动子区域的相关序列。发现在 APOA 启动子区域(从 -1,952 bp 至 +52 bp)存在 FXR 结合元件(DR-1),FXR 可以与该序列结合从而抑制 APOA 基因的转录,从而下调 apo(a) 的合成^[9]。此外,他们还发现肝核因子 4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α)也可与 DR-1 结合,并促进 apo(a) 的转录,这种作用可被激活的 FXR 所抑制,但是对其机制他们并未进行深入研究^[9]。最近的研究发现,当胆酸激活 FXR 时,FXR 下游的靶基因 SHP 可被激活,其可以与 HNF4 α 启动子区域

相应的结合位点相结合从而抑制 HNF4 α 的表达^[25]。这是否意味着 FXR 激活可以通过 SHR 间接的抑制 HNF4 α ,从而抑制 HNF4 α 对 apo(a) 表达的调控呢?而与此对应,在 FXR 的启动子区域也存在 HNF4 α 的结合位点,HNF4 α 也可以通过与这位点结合调控 FXR 的表达。综上所述,我们推测 FXR-HNF4 α -apo(a)之间隐藏着一个复杂网络体系,它们之间的调控可能存在着正或负反馈的相互关系。

2 烟酸对 apo(a) 表达的调控

烟酸作为临床上四大降脂药物之一,早在上个世纪 50 年代就用于临床。它具有全面而独特的平衡调脂作用是第一个通过干预血脂水平证明能预防心血管疾病及降低死亡率的药物^[26]。近年来,对烟酸剂型进行了改进,烟酸缓释剂和烟酸他汀复合制剂的问世,使烟酸的不良反应发生率明显降低^[27]。因此,经典调脂药中升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)作用最强且唯一降低脂蛋白(a)的烟酸在临床中的地位受到了重新的评价。HDL 是参与胆固醇逆转运的主要物质,其在血浆中分子量的高低对动脉粥样硬化的发生、发展具有非常重要的预防作用。随着对烟酸调脂作用研究的不断深入,其升高 HDL 的机制(烟酸可以促进 ABCA1 的表达,并增加 HDL 中 ApoA I 而减少 ApoA II)也逐渐明朗。然而烟酸下调脂蛋白(a)的机制仍不清楚。

为了探讨烟酸下调血浆中脂蛋白(a)的作用机制,Chennamsetty 等^[12]利用烟酸处理 apo(a)转基因小鼠,发现小鼠的肝细胞中 apo(a) mRNA 及血浆中脂蛋白(a)水平显著下降。此外,他们还发现在 apo(a) 基因启动子 -1446 到 -857 区域存在四个 cAMP 的结合位点,cAMP 可以通过与这些位点结合从而促进 apo(a) 基因的转录。而烟酸可以抑制 cAMP 的产生,从而抑制 cAMP 对 apo(a) 上调作用。然而对于烟酸抑制 cAMP 的机制他们尚未探讨。有文献报道,在脂肪细胞中烟酸可以通过其受体 GPR109a 抑制腺苷酸环化酶进而减少 cAMP 的产生^[28]。然而在肝细胞中是否也通过此机制,目前尚未见文献报道。

3 FGF19 对 apo(a) 基因表达的调控

成纤维细胞生长因 19(fibroblast growth factor,

FGF19)与啮齿动物的 FGF15 高度同源,是成纤维细胞生长因子家族成员之一,大量研究表明其在调节胆汁酸平衡和糖脂代谢中具有重要作用^[29]。最新研究发现 FGF19 调节肝细胞的胆汁酸代谢主要通过 FGF4R 结合调节其下游因子如 FXR、 7α -羟化酶(cholesterol 7- α -hydroxylase, Cyp7 α)的表达实现的。此外,FGF19 还可通过 MAPK/ERK1/2 信号通路调节 Cyp7 α 的表达^[30]。Elk-1 是细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)下游因子,也是 Ets 结合转录因子家族成员之一,其可以与 apo(a) 基因中的 Ets 位点相结合从而抑制基因的表达。Chennamsetty 等^[13]研究发现在 apo(a) 基因启动子区域(-1630/-1615bp)存在一个与 Elk-1 相结合的负性结合元件 Ets-1,这是否表明 FGF19 可以通过 FGF4R/ERK1/2/Elk-1 信号通路从而负性调节肝细胞中 apo(a) 基因的转录。为了证明这个假设,他们通过相继抑制 MAPK 信号通路的分子的方式验证了这个机制。此外,他们研究过程中发现,与 FGF19 单独处理相比,FGF19 及鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)共同处理组的 apo(a) 合成量下降更为明显。而研究已经表明胆酸下调 apo(a) 合成是通过激活 FXR,继而结合 apo(a) 启动子区域的 DR-1 位点实现的^[13]。这意味着 FXR 及 Elk-1 可以作为 apo(a) 基因转录调控靶点,协同调控 APOA 基因的转录。

4 雌激素对 apo(a) 表达的调控

大量的研究表明雌激素作为一种类固醇激素参与脂质代谢的调节,从而影响脂蛋白的合成及血浆胆固醇的水平,进而影响 As 的发生发展^[31]。大量的流行病学的研究表明高脂蛋白(a) 可被雌激素所降低,机制尚不明确。雌激素受体- α (estrogen receptor- α , ER- α)、雌激素受体- β (estrogen receptor- β , ER- β)作为雌激素的作用受体,雌激素可以通过激活 ER- α 、ER- β 与多种核受体发生串联进而发挥交互作用,从而调节脂质代谢及雌激素的代谢,如雌激素可以激活 ER- α 或者 ER- β 进而激活组成型雄甾烷受体(constitutive androstane receptor, CAR)、甾体激素和外源化学物受体(steroid And xenobiotic receptor, SXR)、肝脏 X 受体(liver X receptor, LXR),进而与维甲酸 X 受体(retinoid X receptor, RXR)或者过氧化物酶体增殖物活化受体(peroxisome proliferator

activated receptor, PPAR) 结合形成异源二聚体进而调节细胞色素 P450(Cytochrome P450, CYP)、Cyp7 α 的表达^[32-33]。雌激素也可以通过激活肝细胞的 ER- α , 并协同其辅助因子 Trip/Sug1, ERAP140、ERAP160, RIP140, TIF1、SRC-1 参与肝脏脂质代谢的调节^[34-36]。肝细胞是脂蛋白(a) 合成的主要场所,那么雌激素是否可以抑制肝细胞中脂蛋白(a) 的合成? Loretto 等^[37]人研究发现在调节 apo(a) 转录的 DHII 增强子区域存在一个对 ER- α 及 PPAR α 高度敏感的结合位点,雌激素下调 apo(a) 基因表达主要就是通过激活 ER- α 与该转录元件结合,从而间接的调节 apo(a) 的转录。雌激素的这种作用可以被激活的 PPAR α 竞争性的结合该位点所抑制。对于雌激素是否可以通过其他的途径直接的影响 apo(a) 基因的转录,尚未探讨。因此,如何找到 ER- α 及 PPAR α 调节 DHII 的关键点,以及是否存在直接调控 apo(a) 的转录的转录因子,对雌激素降低血浆脂蛋白(a) 机制的研究具有非常重要的意义。

除了以上参与胆汁酸、烟酸、雌激素、FGF19 调节 apo(a) 基因转录的因子和相关受体外,研究还发现肝富集核因子 HNF1, HNF4 α 可以通过与 apo(a) 启动子区域相应的转录元件相结合进而调节 apo(a) 的转录,影响 apo(a) 表达^[38-39]。此外,在 FXR 的基因启动子区域也存在 HNF1、HNF4 α 的结合位点^[40-41],因此 FXR 表达也受到 HNF1、HNF4 α 转录的调控,而 SHR 作为 FXR 下游的靶基因,其激活可以抑制 HNF4 α 的表达^[13],在上文提到 HNF4 α 可以与 FXR 竞争性结合 apo(a) 启动子区域的 DR-1 位点,从而在转录水平上调控 apo(a) 的表达。那么 FXR-SHR-HNF4 α -apo(a) 之间存在一个相互影响的调控回路,它们之间的相互调控影响 apo(a) 的表达(见图 1)。从这里我们可以得到一个启示:各转录因子和核受体之间存在着相互串联的网络体系,它们之间的相互调控、相互协调共同影响着相同基因的表达。因此进一步挖掘各转录因子和核受体的关系以及下调 apo(a) 合成的物质相关机制的研究,有利于进一步的了解 apo(a) 转录的调节机制,为下调血浆脂蛋白(a) 提供更为丰富的理论依据。

5 未来及展望

经过上文的阐述,了解了胆汁酸、烟碱、FGF19、

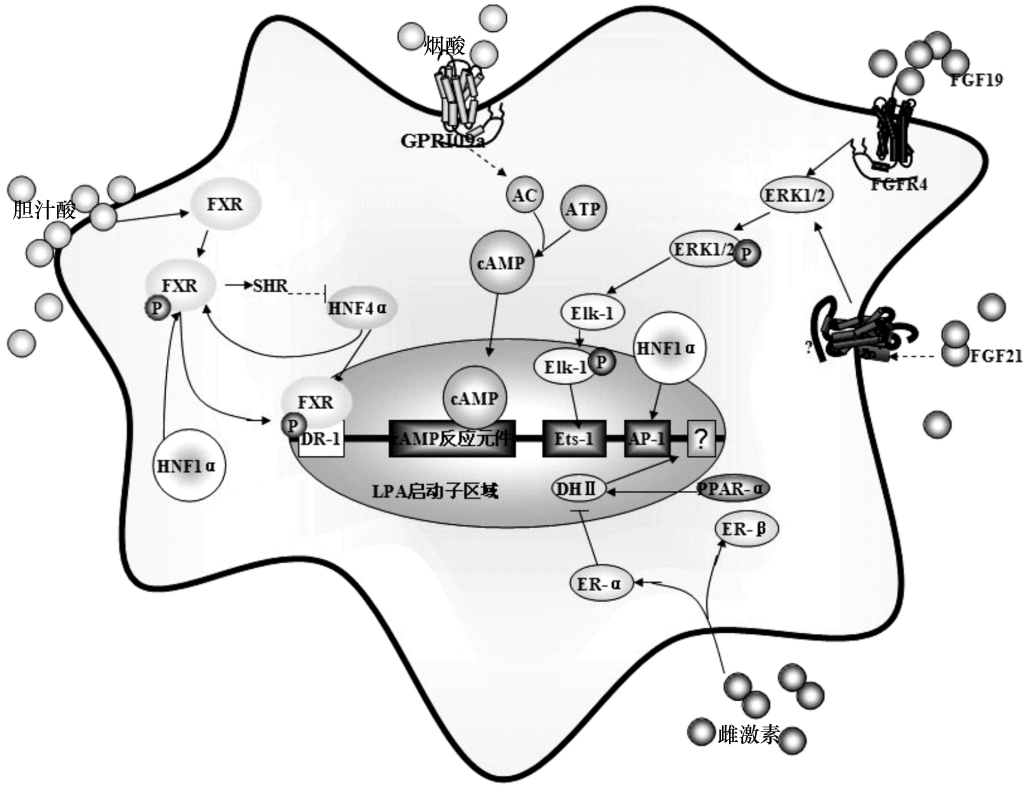


图1 LPA 基因的转录调控网示意图

雌激素的作用机制,同时也了解到 FXR、HNF1 α 、HNF4 α 是作为肝脏中富集转录因子,它们参与 apo(a) 基因的表达,此外,ER- α 、ER- β 、Elk-1、PPARs 等其他的核受体也在胆汁酸、烟碱、FGF19、及雌激素作用下参与了 apo(a) 转录的调控。这些发现逐渐揭示了 apo(a) 基因转录的复杂性,而且这些调节 apo(a) 转录的核因子及核受体之间存在着串联,也更进一步的表明了 apo(a) 基因在转录水平上受到多重的调控。此外,apo(a) 的转录后水平及表观遗传学控制也逐渐引起重视,如我们通过 miRNA 芯片筛选,发现内源性 miR-23b-3p^[42]、miR-30d、miR-378a-3p 显著下调 apo(a) 表达水平,另外,去甲基化修饰(5-Aza-CR)^[43]、外源性硫化氢均可调控其表达。总之,进一步的挖掘 apo(a) 在转录水平的调控机制及调控干预手段和方法,对于下调 apo(a) 的表达及研究降低血浆中的脂蛋白(a) 的特异性药物水平具有重要的意义,也可为高脂蛋白(a) 血症心血管疾病的防治提供新的方向。

参考文献:

[1] Berg K. A new serum trpe system in man—the LP system [J]. Acta Pathol Microbiol Scand,1963,59:369-382.

[2] Heermeier K, Schneider R, Heinloth A, et al. Oxidative stress mediates apoptosis induced by oxidized low-density lipoprotein and oxidized lipoprotein(a) [J]. Kidney Int, 1999,56(4):1310-1312.

[3] Galle J, Bengen J, Schollmeyer P, et al. Impairment of endothelium-dependent dilation in rabbit renal arteries by oxidized lipoprotein(a). Role of oxygen-derived radicals [J]. Circulation,1995,92(6):1582-1589.

[4] Jenner JL, Seman LJ, Millar JS, et al. The metabolism of apolipoproteins(a) and B-100 within plasma lipoprotein(a) in human beings [J]. Metabolism, 2005, 54(3):361-369.

[5] Zlatohlavek L, Zidkova K, Vrablik M, et al. Lipoprotein(a) and its position among other risk factors of atherosclerosis [J]. Physiol Res,2008,57(5):777-783.

[6] Nowak-Gottl U, Junker R, Hartmeier M, et al. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood [J]. Circulation,1999,100(7):743-748.

[7] Kraft HG, Kronenberg F, Utermann G. Genetic variants in Lp(a) lipoprotein and coronary disease [J]. N Engl J Med,2010,362(12):1146-1148.

[8] Konerman M, Kulkarni K, Toth PP, et al. Evidence of dependence of lipoprotein(a) on triglyceride and high-densi-

- ty lipoprotein metabolism[J]. J Clin Lipidol, 2012, 6(1): 27-32.
- [9] Chennamsetty I, Claudel T, Kostner KM, et al. Farnesoid X receptor represses hepatic human APOA gene expression[J]. J Clin Invest, 2011, 121(9): 3724-3734.
- [10] Puckey LH, Knight BL. Sequence and functional changes in a putative enhancer region upstream of the apolipoprotein (a) gene [J]. Atherosclerosis, 2003, 166 (1): 119-127.
- [11] Hixson JE, Jett C, Birnbaum S. Identification of promoter sequences in the 5' untranslated region of the baboon apolipoprotein[a] gene[J]. J Lipid Res, 1996, 37(11): 2324-2331.
- [12] Chennamsetty I, Kostner KM, Claudel T, et al. Nicotinic acid inhibits hepatic APOA gene expression: studies in humans and in transgenic mice[J]. J Lipid Res, 2012, 53(11): 2405-2412.
- [13] Chennamsetty I, Claudel T, Kostner KM, et al. FGF19 signaling cascade suppresses APOA gene expression [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32 (5): 1220-1227.
- [14] Puckey LH, Knight BL. Interaction of oestrogen and peroxisome proliferator-activated receptors with apolipoprotein(a) gene enhancers [J]. Biochem J, 2002, 366 (Pt 1): 157-163.
- [15] Rizzo G, Renga B, Mencarelli A, et al. Role of FXR in regulating bile acid homeostasis and relevance for human diseases[J]. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord, 2005, 5(3): 289-303.
- [16] Seol W, Choi HS, Moore DD. Isolation of proteins that interact specifically with the retinoid X receptor: two novel orphan receptors [J]. Mol Endocrinol, 1995, 9 (1): 72-85.
- [17] Bishop-Bailey D, Walsh DT, Warner TD. Expression and activation of the farnesoid X receptor in the vasculature [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101 (10): 3668-3673.
- [18] He F, Li J, Mu Y, et al. Downregulation of endothelin-1 by farnesoid X receptor in vascular endothelial cells[J]. Circ Res, 2006, 98(2): 192-199.
- [19] Lawrie LC, Dundas SR, Curran S, et al. Liver fatty acid binding protein expression in colorectal neoplasia[J]. Br J Cancer, 2004, 90(10): 1955-1960.
- [20] Mencarelli A, Fiorucci S. FXR an emerging therapeutic target for the treatment of atherosclerosis[J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(1-2): 79-92.
- [21] Fiorucci S, Rizzo G, Antonelli E, et al. Cross-talk between farnesoid-X-receptor(FXR) and peroxisome proliferator-activated receptor gamma contributes to the antifibrotic activity of FXR ligands in rodent models of liver cirrhosis [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 315 (1): 58-68.
- [22] Yang ZX, Shen W, Sun H. Effects of nuclear receptor FXR on the regulation of liver lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Hepatol Int, 2010, 4(4): 741-748.
- [23] Zhang Y, Edwards PA. FXR signaling in metabolic disease[J]. Febs Lett, 2008, 582(1): 10-18.
- [24] Guo GL, Santamarina-Fojo S, Akiyama TE, et al. Effects of FXR in foam-cell formation and atherosclerosis development [J]. Bochum Biophys Acta, 2006, 1761 (12): 1401-1409.
- [25] Gonzalez FJ. Regulation of hepatocyte nuclear factor 4 alpha-mediated transcription[J]. Drug Metab Pharmacokin, 2008, 23(1): 2-7.
- [26] Meyers CD, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin therapy in atherosclerosis [J]. Curr Opin Lipidol, 2004, 15(6): 659-665.
- [27] Miller M. Niacin as a component of combination therapy for dyslipidemia [J]. Mayo Clin Proc, 2003, 78 (6): 735-742.
- [28] Creider JC, Hegele RA, Joy TR. Niacin: another look at an underutilized lipid-lowering medication [J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(9): 517-528.
- [29] Shih DM, Kast-Woelbern HR, Wong J, et al. A role for FXR and human FGF-19 in the repression of paraoxonase-1 gene expression by bile acids [J]. J Lipid Res, 2006, 47(2): 384-392.
- [30] 宋倩倩, 方启晨. FGF19——新的代谢调节因子[J]. 医学综述, 2012, 18(21): 3553-3556.
- [31] Nakamura Y, Suzuki T, Sasano H. Estrogen actions and in situ synthesis in human vascular smooth muscle cells and their correlation with atherosclerosis [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2005, 93(2-5): 263-268.
- [32] Barros RP, Gustafsson JA. Estrogen receptors and the metabolic network [J]. Cell Metab, 2011, 14 (3): 289-299.
- [33] Min G. Estrogen modulates transactivations of SXR-mediated liver X receptor response element and CAR-mediated phenobarbital response element in HepG2 cells[J]. Exp Mol Med, 2010, 42(11): 731-738.

(上接第 545 页)

- [34] Harnish DC, Evans MJ, Scicchitano MS, et al. Estrogen regulation of the apolipoprotein AI gene promoter through transcription cofactor sharing[J]. J Biol Chem, 1998, 273(15):9270-9278.
- [35] Onate J, Aguirrebengoa K, Ibanez DMJ, et al. [Xanthomonas maltophilia aortic endocarditis in an intravenous drug addict and review of the literature][J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 1995, 13(3):188-190.
- [36] Halachmi S, Marden E, Martin G, et al. Estrogen receptor-associated proteins: possible mediators of hormone-induced transcription[J]. Science, 1994, 264(5164):1455-1458.
- [37] Puckey LH, Knight BL. Interaction of oestrogen and peroxisome proliferator-activated receptors with apolipoprotein(a) gene enhancers[J]. Biochem J, 2002, 366(Pt 1):157-163.
- [38] Shih DQ, Dansky HM, Fleisher M, et al. Genotype/phenotype relationships in HNF4alpha/MODY1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (AII), apolipoprotein (C III), lipoprotein (a), and triglyceride levels[J]. Diabetes, 2000, 49(5):832-837.
- [39] Wade DP, Lindahl GE, Lawn RM. Apolipoprotein (a) gene transcription is regulated by liver-enriched trans-acting factor hepatocyte nuclear factor 1 alpha[J]. J Biol Chem, 1994, 269(31):19757-19765.
- [40] 姜桂予, 陈敏, 陈彬, 等. HNF1 α 对人 FXR 启动子的调控作用. 中国生物化学与分子生物学报, 2006, 22(12):966-972.
- [41] Wang HY, Ho PC, Lan CY, et al. Transcriptional regulation of human eosinophil RNase2 by the liver-enriched hepatocyte nuclear factor 4[J]. J Cell Biochem, 2009, 106(2):317-326.
- [42] 赵岳, 林小龙, 王佐. miR23b-3p 和 miR125b-5p 通过 Ets1 下调 apo(a) 水平[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(9):34-34.
- [43] 谭剑凯, 谭小进, 王佐. 5-Aza-CR 调节 FXR 基因去甲基化抑制 apo(a) 表达[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(9):32-32.

(此文编辑:秦旭平)