

基础研究

· 综述 ·

Hepassocin: 一种新型的肝细胞因子

吕泉锐 龚凤英

中国医学科学院, 中国协和医科大学, 北京协和医院内分泌科, 卫健委内分泌重点实验室, 协和转化医学中心, 北京 100730

通信作者: 龚凤英, Email: fygong@sina.com, fygong@aliyun.com

【摘要】 Hepassocin (HPS) 是一种肝细胞特异性分泌的蛋白质。研究发现, HPS 能促进正常肝细胞增殖, 抑制肝癌细胞增殖。HPS 在急性肝损伤时能通过抑制肝细胞凋亡保护肝脏, 并具有减轻高血糖所导致的肝细胞氧化应激的作用。在非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 患者中, HPS 的表达和分泌增多, 其能诱导肝脂质合成和聚集。而在 2 型糖尿病患者中, 血浆 HPS 浓度显著增加, 与肝脏和骨骼肌等组织、器官的胰岛素抵抗有关。这些研究表明, HPS 不仅可以调控肝细胞增殖和凋亡, 还能参与 NAFLD 和 2 型糖尿病的发生、发展。

【关键词】 Hepassocin; 肝细胞增殖; 非酒精性脂肪性肝病; 胰岛素抵抗; 2 型糖尿病

基金项目: 北京市自然科学基金 (7182130, 7082079); 国家自然科学基金 (81370898, 30771026, 30540036); 人社部留学人员科技活动项目择优资助经费 (启动类); 国家临床重点专科建设项目单位 (WBYZ2011-873)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.011

Hepassocin: a novel hepatokine Lyu Xiaorui, Gong Fengying. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, The Translational Medicine Center of PUMCH, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Gong Fengying, Email: fygong@sina.com, fygong@aliyun.com

【Abstract】 Hepassocin (HPS) is a hepatocyte-specific secreted protein. Studies found that HPS could promote the proliferation of normal hepatocytes, whereas inhibited the proliferation of liver cancer cells. It can protect the liver through inhibition of hepatocytes apoptosis in the case of acute liver injury, and improve oxidative stress induced by hyperglycemia in hepatocytes. The expression and secretion of HPS are significantly increased in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), and it can induce production and aggregation of liver fat. In addition, the plasma concentration of HPS is significantly increased in patients with type 2 diabetes, and it induces insulin resistance of liver and skeletal muscle tissues. These studies indicate that HPS is not only involved in the proliferation and apoptosis of hepatocytes, but also the development of NAFLD and diabetes.

【Key words】 Hepassocin; Hepatocyte proliferation; Nonalcoholic fatty liver disease; Insulin resistance; Type 2 diabetes mellitus

Fund program: Natural Science Foundation of Beijing of China (7182130, 7082079); National Natural Science Foundation of China (81370898, 30771026, 30540036); Scientific Research Foundation for the Selected Returned Overseas Chinese Scholars, Ministry of Human Resources and Social Security of China (Start-up); National Key Program of Clinical Science (WBYZ2011-873)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.011

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种除酒精和其他明确的损肝原因所导致的以肝脂肪变性为基本病理特征的肝病综合征。NAFLD 主要包括单纯

性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化和肝细胞癌^[1]。在全世界范围内约有 70% 的超重成年人患有 NAFLD^[2-3]。2 型糖尿病是一种长期代谢紊乱性

疾病,其特征为高血糖、胰岛素抵抗和胰岛素相对缺乏。截至 2015 年,全球约有 3.92 亿人被诊断患有糖尿病,并且年轻人的患病比例逐年升高^[4,6]。Hepassocin (HPS) 是 Hara 等^[7]在 2000 年发现的一种能够促进肝细胞再生的肝细胞因子。近几年的研究发现,在 NAFLD 患者体内,HPS 的表达和分泌增加,参与肝脂质合成和聚集;而在 2 型糖尿病患者中,HPS 与胰岛素抵抗发生密切相关。

1 HPS 概述

1.1 HPS 的发现和基因结构 2000 年,Hara 等^[7]发现了一种在再生大鼠肝脏中表达上调的蛋白,并将其命名为 HPS。随后,利用大鼠 cDNA 作为探针,获得了人源性 HPS^[8]。哺乳动物 HPS 高度同源。在切除信号肽前、后,人类和大鼠的 HPS 蛋白分别具有 81.4% 和 83.8% 的同源性。该蛋白也被称为肝细胞源性纤维蛋白原相关蛋白-1 (hepatocyte-derived fibrinogen-related protein-1, HRFEP-1) 或纤维蛋白原相关蛋白-1 (FGL-1)。人 HPS 基因位于染色体 8p22,由 8 个外显子组成,编码由 312 个氨基酸构成的分泌性蛋白。HPS 在体内以同源二聚体形式发挥作用。在还原和非还原条件下,其相对分子质量分别为 34 000 和 66 000^[7,9]。HPS 在肝脏中表达较高,且只表达于肝实质细胞,而在内皮细胞中不表达。在成人肝脏中的表达强于胎肝,而在胰腺中表达较弱,在其他组织中均不表达^[7-8]。

1.2 HPS 表达的调节 最初发现,HPS 在肝脏再生过程及 D 半乳糖诱导的急性肝损伤中表达上调^[7]。除此之外,HPS 的表达还受下列因素的调节。高血糖能促进 HPS 的表达。在链脲佐菌素诱导的高血糖小鼠模型中,肝脏 HPS 表达上调。使用胰岛素或根皮苷 (phlorizin) 降低小鼠血糖后,HPS 的表达随之减少。进一步研究表明,高血糖促进 HPS 的表达主要通过激活信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) 和蛋白磷酸酶 2A-肝细胞核因子 1 (PP2A-HNF1) 等途径来实现的^[10]。也有文献报道,肝细胞核因子 1 α (HNF1 α) 是 HPS 的肝脏特异性顺式作用元件。在肝癌细胞系 HepG2 细胞中转染 HNF1 α 后,HPS 的 mRNA 含量明显增加。后续实验发现,HNF1 α 能作用于 HPS 启动子中的 HNF1 结合位点,并将肝脏特异性基因表达调控因子 cAMP 效应元件结合蛋白 (CREB) 结合蛋白 (CBP) 和高迁移率蛋白 1 (HMGB1) 募集至 HPS 启动子中,从而促进 HPS 的表达^[11]。另外,油酸、亚油酸等不饱和脂肪酸也能激活 STAT3。STAT3 与 HPS 启动子结合,从而促进 HPS 的表达^[12]。还有研究表明,棕榈酸酯能通过促

进 CCAAT 增强子结合蛋白 β 与 HPS 启动子结合,激活转录过程,从而增加 HPS 的表达^[13]。除上述几种因素能够上调 HPS 的表达外,白细胞介素-6、高脂饮食喂养、衣霉素也能促进 HPS 的表达,而具体机制还需要继续探究^[11,13-14]。

2 HPS 的作用

2.1 促进正常肝细胞增殖 有报道,HPS 高表达于斑马鱼的整个肝脏发育过程^[15]。与 HPS 高表达的斑马鱼相比,HPS 低表达的斑马鱼肝脏表型相对更小。进一步检测细胞增殖标志物磷酸化组蛋白 H3 发现,HPS 低表达的斑马鱼肝细胞增殖率下降 75% 以上,提示 HPS 通过促进斑马鱼肝细胞增殖,导致肝脏体积增大。用 HPS 处理原代培养的大鼠、小鼠、狗、兔肝细胞后,DNA 合成所必需的 [³H] 胸苷利用率明显增加,说明 HPS 能促进肝细胞 DNA 的合成^[8]。还有研究在人肝细胞系 L02 细胞分泌的乳糜微粒中检测到了 HPS 的表达。用这种乳糜微粒处理 L02 细胞后,L02 细胞增殖率明显增加。而使用抗体抑制 HPS 的表达后,L02 细胞增殖率则随之降低。说明 L02 细胞能分泌 HPS,后者通过自分泌的作用促进 L02 细胞的增殖^[16]。除此以外,HPS 在肝脏再生过程中也能促进肝细胞增殖。对肝部分切除术后的大鼠肝脏再生研究发现,与对照组相比,HPS mRNA 的表达水平增加了 10 倍以上^[7]。HPS 的表达增加与肝脏再生过程具有同步性。后续使用 HPS 处理肝部分切除的小鼠后,细胞增殖相关指标增殖细胞核抗原阳性肝细胞数显著升高^[17]。表明 HPS 对正常肝细胞增殖具有重要的正向调节作用。

研究发现,用 HPS 处理人和大鼠肝细胞后,细胞内的细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2 磷酸化水平明显增加,而使用 U0126 (一种 ERK1/2 抑制剂) 则抑制 HPS 诱导的正常肝细胞增殖。提示在人和大鼠的肝细胞中,HPS 的促增殖作用均与 ERK1/2 磷酸化密切相关^[16-19]。进一步研究发现,在人类 L02 细胞中 HPS 能通过诱导 Src (也称 c-Src,是 Src 家族蛋白酪氨酸激酶成员之一) 磷酸化,进而反式激活表皮生长因子受体 (EGFR),促进 ERK1/2 磷酸化,从而发挥对正常肝细胞的促增殖作用^[18]。

2.2 抑制肝癌细胞增殖 与对正常肝细胞的作用不同,HPS 在肝癌细胞中表达较低,能够抑制肝癌细胞增殖。如前所述,HPS 在 HepG2 细胞中的表达与 HNF1 α 呈正相关,而在 HepG2 细胞中的 HNF1 α 表达较低,导致 HPS 的表达随之下调^[11]。也有学者认为 HPS 在肝癌细胞的低表达与 LFIRE-1/HFREP-1 基因的缺失或突变有关^[9]。HPS 由 HFREP-1 基因编

码产生。而LFIRE-1是HFREP-1的肝脏特异性的同源基因,具有与HFREP-1相同的开放式阅读框架,也能表达产生HPS。此外,研究表明,LFIRE-1/HFREP-1基因在肝癌细胞中表达随肝癌分化程度增加而降低。动物实验发现,使用二亚基硝胺处理野生型和FGL-1基因敲除(FGL-1基因编码HFREP-1蛋白,后者与HPS高度同源)的小鼠后,FGL-1基因敲除小鼠肝细胞癌发病率是野生型小鼠的两倍左右^[20]。而将过表达正常LFIRE-1/HFREP-1基因的肝癌细胞注射入裸鼠皮下后,裸鼠形成的肿瘤体积与对照组小鼠(未过表达正常LFIRE-1/HFREP-1基因)相比明显缩小^[9]。细胞实验发现,抑制肝癌细胞中的LFIRE-1/HFREP-1表达后,癌细胞计数较对照组增加1.3~1.4倍^[9]。另外,有学者研究发现,HPS的分泌受其氨基端信号肽的调控。将过表达野生型HPS的质粒(pcDNA-HPS)和去除信号肽的HPS突变体质粒(pcDNA- Δ N22)转染入HepG2细胞后,与转染对照质粒相比,转染野生型和突变体质粒的细胞集落形成能力分别降低31.5%和70.0%,说明野生型HPS过表达能显著抑制肝癌细胞的增殖,而去除HPS的信号肽后,由于HPS不能分泌到细胞外,其抑制肝癌细胞增殖的作用更强^[16]。研究发现,HPS能通过上调细胞周期相关因子P53和P27,同时下调细胞周期蛋白(cyclin)D1,使细胞周期停滞在G0/G1阶段,从而抑制HepG2细胞的增殖^[16]。也有实验表明,FGL-1基因敲除小鼠通过异常激活蛋白激酶B磷酸化以及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的下游靶点真核细胞翻译起始因子4E结合蛋白1(4EPB1)(一种能调节细胞增殖的激酶,抑制其与真核细胞翻译起始因子4E的结合,能延缓肝癌的发生、发展)和p70S6K(一种丝氨酸/苏氨酸激酶,其活性为调节蛋白质合成和细胞增殖)等与细胞增殖相关的信号通路,从而诱导肝癌的发生^[20]。这些结果表明,HPS在肝癌细胞中主要扮演抑癌因子的角色,其能抑制肿瘤的发生、发展。

但是关于HPS与肝癌细胞增殖的关系,也有结论不一致的情况。Hara等^[8]和Li等^[17]的实验发现,HPS不能调节人肝癌细胞系HepG2和SMMC-7721细胞的增殖。使用HPS处理这两种细胞后,肝癌细胞增殖率并无明显降低。导致这些研究结果不一致的原因尚需进一步研究。

2.3 减轻急性肝损伤 研究发现,HPS能够降低急性肝衰竭动物的死亡率,说明HPS对肝脏具有保护作用^[19]。在四氯化碳和D半乳糖诱导的急性肝损伤大鼠模型中,注射重组HPS后,组织切片观察到

肝细胞坏死、空泡变性、中性粒细胞浸润程度显著减轻。血清学检测到谷丙转氨酶和谷草转氨酶水平明显下降^[17]。机制研究表明,HPS能抑制促凋亡因子Bax和caspase 9的表达,同时促进抗凋亡因子Bcl-2和Bcl-xL的表达,通过抑制肝细胞凋亡,从而减轻急性肝损伤时肝脏的受损程度^[17]。另外,Zou等^[21]研究发现,骨髓间充质干细胞(BMSCs)能够用于治疗急性肝损伤。与对照组相比,使用BMSCs处理肝细胞后,凋亡相关指标Bcl-2表达增加,而Bax的表达减少。在肝细胞凋亡减少的同时还检测到了HPS表达及STAT3磷酸化水平增加,提示BMSCs对肝细胞的抗凋亡作用可能与HPS及STAT3磷酸化有关。总之,在急性肝损伤状态时,HPS能通过调节凋亡相关因子抑制肝细胞凋亡,从而减轻肝脏的受损程度。

2.4 减轻高血糖对肝脏的不良影响 机体在高血糖状态时会产生活性氧簇,破坏肝脏的结构和功能。有文献报道,使用HPS处理链脲佐菌素诱导的高血糖小鼠模型后,检测到超氧化物歧化酶1(SOD1)的表达增加以及小鼠肝组织的病理变化和功能明显改善^[10]。在细胞水平,使用HPS处理HepG2细胞后,细胞内ERK1/2磷酸化和核因子E2相关因子2(NRF2)水平显著增加,SOD1的表达也随之增加。而使用ERK1/2抑制剂(U0126)后,NRF2及SOD1的表达随之降低。以上结果说明,HPS能通过ERK1/2和NRF2途径上调SOD1的表达,从而减少活性氧簇的产生,并改善细胞活力。表明上调HPS表达能够减轻高血糖对肝脏的不利影响。

3 HPS与NAFLD

肝脏能合成并分泌许多蛋白质,其中包括HPS在内的一些蛋白质会被分泌到循环中^[19,22-23]。而肝脏发生脂肪变性时,由于合成机制和分泌途径受到影响,其分泌的蛋白质含量也会发生改变^[24]。人体研究显示,NAFLD患者血清中HPS的表达显著高于对照人群^[14,25]。通过在快速冷冻的肝脏活检标本中测定肝脏基因的表达发现,NAFLD患者的肝细胞中HPS基因表达较对照人群升高2倍以上^[26]。动物实验发现,与对照组相比,注射HPS表达质粒的小鼠肝脏甘油三酯、脂肪生成相关蛋白及血清转氨酶水平均显著升高。NAFLD活动度积分相关指标如肝脂肪变性、炎症反应以及气球样变也均明显升高^[14]。而下调HPS的表达后,这些指标都得到有效改善。在细胞水平,抑制HPS的表达能减少HepG2细胞中的脂质聚集,降低ERK1/2磷酸化程度及肝脂肪生成相关蛋白表达水平。提示HPS在肝细胞中通过ERK1/2通路诱导肝脂肪聚集^[14]。另

外,Cheng等^[12]发现,不饱和脂肪酸如油酸、亚油酸等能促进HepG2细胞内HPS的表达增加,并诱导细胞内的脂质聚集。Cheng等^[12]认为,不饱和脂肪酸促进细胞脂质聚集的能力与HPS表达增加密切相关。因此,发生NAFLD时HPS的表达和分泌增多,HPS通过诱导肝脏脂肪生成和聚集参与NAFLD的发生、发展。

4 HPS与2型糖尿病

研究发现,在糖尿病前期或2型糖尿病患者体内,HPS的血浆浓度显著增加,并与空腹血糖受损、糖耐量减低和胰岛素抵抗相关^[25,27]。采用重组HPS干预小鼠后,小鼠胰岛素水平及稳态模型评估-胰岛素抵抗指数均升高两倍以上。葡萄糖耐量试验和高胰岛素血症-正常血糖钳夹试验发现,HPS能够使小鼠对葡萄糖的利用率降低,并导致胰岛素抵抗。而抑制HPS的表达,则能明显增加高脂饮食诱导肥胖小鼠和(或)遗传性糖尿病小鼠的葡萄糖利用率和胰岛素敏感性^[27]。使用重组HPS作用于肝癌细胞HepG2和骨骼肌细胞C2C12后,胰岛素介导的胰岛素受体底物-1和蛋白激酶B磷酸化水平降低,葡萄糖的摄取率也降低,表明细胞对胰岛素的敏感性降低^[13,27]。进一步研究发现,在HepG2细胞中,使用ERK1/2抑制剂能剂量依赖性地改善HPS诱导的胰岛素抵抗,提示在肝细胞中HPS通过作用于ERK1/2通路导致胰岛素抵抗^[27]。在骨骼肌细胞中HPS则通过不同的机制发挥作用。利用siRNA抑制c-jun氨基末端激酶的表达后,HPS诱导的胰岛素抵抗明显改善。表明HPS通过作用于EGFR/c-jun氨基末端激酶通路诱导骨骼肌细胞的胰岛素抵抗^[13]。

综上所述,HPS是一种新近发现的肝细胞特异性分泌的蛋白质。研究发现,其能促进正常肝细胞增殖,抑制肝癌细胞增殖,在急性肝损伤时通过抑制肝细胞凋亡保护肝脏,并具有减轻高血糖所导致的肝细胞氧化应激的作用。在NAFLD患者中,HPS的表达和分泌增多。HPS通过诱导肝脏脂质合成和聚集,参与NAFLD的发生和发展。另外,在2型糖尿病患者中,HPS的血浆浓度显著增加,并且能导致肝脏和骨骼肌等组织器官产生胰岛素抵抗。这些研究表明,HPS不仅能调节肝细胞增殖和凋亡,还与NAFLD和2型糖尿病的发生、发展密切相关。但是作为一个新近发现的肝细胞因子,还有许多问题需要进一步研究,如血清HPS在NAFLD和糖尿病患者中升高的机制,它是这些疾病发生的原因还是结果,HPS对正常肝细胞和肝癌细胞增殖的作用及具体机制,是否可以从中找到治疗肝癌的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease--meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. *Hepatology*, 2016, 64 (1): 73-84. DOI: 10.1002/hep.28431.
- [2] Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy [J]. *Ann Intern Med*, 2000, 132 (2): 112-117. DOI: 10.7326/0003-4819-132-2-200001180-00004.
- [3] Luyckx FH, Desai C, Thiry A, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1998, 22 (3): 222-226.
- [4] GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10053): 1545-1602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- [5] Tfayli H, Arslanian S. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in youth: the evolving chameleon [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2009, 53 (2): 165-174.
- [6] Imperatore G, Boyle JP, Thompson TJ, et al. Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U. S. population aged < 20 years through 2050; dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (12): 2515-2520. DOI: 10.2337/dc12-0669.
- [7] Hara H, Uchida S, Yoshimura H, et al. Isolation and characterization of a novel liver-specific gene, hepassocin, upregulated during liver regeneration [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1492 (1): 31-44. DOI: 10.1016/S0167-4781(00)00056-7.
- [8] Hara H, Yoshimura H, Uchida S, et al. Molecular cloning and functional expression analysis of a cDNA for human hepassocin, a liver-specific protein with hepatocyte mitogenic activity [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1520 (1): 45-53. DOI: 10.1016/S0167-4781(01)00249-4.
- [9] Yan J, Yu Y, Wang N, et al. LFIRE-1/HFREP-1, a liver-specific gene, is frequently downregulated and has growth suppressor activity in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncogene*, 2004, 23 (10): 1939-1949. DOI: 10.1038/sj.onc.1207306.
- [10] Ou HY, Wu HT, Lin CH, et al. The hepatic protection effects of hepassocin in hyperglycemic crisis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102 (7): 2407-2415. DOI: 10.1210/je.2016-3287.
- [11] Yu HT, Yu M, Li CY, et al. Specific expression and regulation of hepassocin in the liver and down-regulation of the correlation of HNF1alpha with decreased levels of hepassocin in human hepatocellular carcinoma [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (20): 13335-13347. DOI: 10.1074/jbc.M806393200.
- [12] Cheng KP, Ou HY, Hung HC, et al. Unsaturated fatty acids increase the expression of hepassocin through a signal transducer and activator of transcription 3-dependent pathway in HepG2 cells [J]. *Lipids*, 2018, 53 (9): 863-869. DOI: 10.1002/lipd.12099.
- [13] Jung TW, Chung YH, Kim HC, et al. Hyperlipidemia-induced hepassocin in the liver contributes to insulin resistance in skeletal muscle [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 470: 26-33. DOI: 10.1016/j.mce.2017.10.014.
- [14] Wu HT, Lu FH, Ou HY, et al. The role of hepassocin in the de-

- velopment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Hepatol, 2013, 59(5):1065-1072. DOI:10.1016/j.jhep.2013.06.004.
- [15] Gao M, Yan H, Yin RH, et al. Hepassocin is required for hepatic outgrowth during zebrafish hepatogenesis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 463(3):466-471. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.05.121.
- [16] Cao MM, Xu WX, Li CY, et al. Hepassocin regulates cell proliferation of the human hepatic cells L02 and hepatocarcinoma cells through different mechanisms [J]. J Cell Biochem, 2011, 112(10):2882-2890. DOI:10.1002/jcb.23202.
- [17] Li CY, Cao CZ, Xu WX, et al. Recombinant human hepassocin stimulates proliferation of hepatocytes *in vivo* and improves survival in rats with fulminant hepatic failure [J]. Gut, 2010, 59(6):817-826. DOI:10.1136/gut.2008.171124.
- [18] Gao M, Zhan YQ, Yu M, et al. Hepassocin activates the EGFR/ERK cascade and induces proliferation of L02 cells through the Src-dependent pathway [J]. Cell Signal, 2014, 26(10):2161-2166. DOI:10.1016/j.cellsig.2014.04.013.
- [19] Demchev V, Malana G, Vangala D, et al. Targeted deletion of fibrinogen like protein 1 reveals a novel role in energy substrate utilization [J]. PLoS One, 2013, 8(3):e58084. DOI:10.1371/journal.pone.0058084.
- [20] Nayeb-Hashemi H, Desai A, Demchev V, et al. Targeted disruption of fibrinogen like protein-1 accelerates hepatocellular carcinoma development [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 465(2):167-173. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.07.078.
- [21] Zou Z, Cai Y, Chen Y, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate acute liver injury and regulate the expression of fibrinogen-like-protein 1 and signal transducer and activator of transcription 3 [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(2):2089-2097. DOI:10.3892/mmr.2015.3660.
- [22] Rijken DC, Dirks SP, Luider TM, et al. Hepatocyte-derived fibrinogen-related protein-1 is associated with the fibrin matrix of a plasma clot [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 350(1):191-194. DOI:10.1016/j.bbrc.2006.09.018.
- [23] Liu Z, Ukomadu C. Fibrinogen-like protein 1, a hepatocyte derived protein is an acute phase reactant [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 365(4):729-734. DOI:10.1016/j.bbrc.2007.11.069.
- [24] Fu S, Fan J, Blanco J, et al. Polysome profiling in liver identifies dynamic regulation of endoplasmic reticulum translatome by obesity and fasting [J]. PLoS Genet, 2012, 8(8):e1002902. DOI:10.1371/journal.pgen.1002902.
- [25] Abdelmoemen G, Khodeir SA, Zaki AN, et al. Overexpression of hepassocin in diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease may facilitate increased hepatic lipid accumulation [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2019, 19(2):185-188. DOI:10.2174/1871530318666180716100543.
- [26] Sreekumar R, Rosado B, Rasmussen D, et al. Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholic steatohepatitis [J]. Hepatology, 2003, 38(1):244-251. DOI:10.1053/jhep.2003.50290.
- [27] Wu HT, Ou HY, Hung HC, et al. A novel hepatokine, HFREPI, plays a crucial role in the development of insulin resistance and type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2016, 59(8):1732-1742. DOI:10.1007/s00125-016-3991-7.

(收稿日期:2019-02-17)

(本文编辑:刘欣)

(上接第 331 页)

- [30] Romano E, Kusio-Kobialka M, Foukas PG, et al. Ipilimumab-dependent cell-mediated cytotoxicity of regulatory T cells *ex vivo* by nonclassical monocytes in melanoma patients [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(19):6140-6145. DOI:10.1073/pnas.1417320112.
- [31] Quirk SK, Shure AK, Agrawal DK. Immune-mediated adverse events of anticytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody-therapy in metastatic melanoma [J]. Transl Res, 2015, 166(5):412-424. DOI:10.1016/j.trsl.2015.06.005.
- [32] Ryder M, Callahan M, Postow MA, et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution [J]. Endocr Relat Cancer, 2014, 21(2):371-381. DOI:10.1530/ERC-13-0499.
- [33] Downey SG, Klapper JA, Smith FO, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(22 Pt 1):6681-6688. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-0187.
- [34] Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma [J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(2):195-204. DOI:10.1530/EJE-14-0845.
- [35] Scott ES, Long GV, Guminski A, et al. The spectrum, incidence, kinetics and management of endocrinopathies with immune checkpointinhibitors for metastatic melanoma [J]. Eur J Endocrinol, 2018, 178(2):173-180. DOI:10.1530/EJE-17-0810.
- [36] de Filette J, Andreescu CE, Cools F, et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors [J]. Horm Metab Res, 2019, 51(3):145-156. DOI:10.1055/a-0843-3366.
- [37] Onesti CE, Barnabei A, Marchetti P, et al. Early onset of endocrine alterations during PD-1 blockade in advanced NSCLC patients [J]. Ann Oncol, 2017, 28:ii28-ii51.
- [38] Zeng MF, Chen LL, Ye HY, et al. Primary hypothyroidism and isolated ACTH deficiency induced by nivolumab therapy: case report and review [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(44):e8426. DOI:10.1097/MD.00000000000008426.
- [39] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17):1714-1768. DOI:10.1200/JCO.2017.77.6385.

(收稿日期:2018-12-28)

(本文编辑:饶颖)