

• 基础科研论著 •

Connexin43 在幼年非酒精性脂肪性肝病小鼠模型肝脏中的表达分析

任笑笑*, 李国华*, 黄晓金, 宋蕾, 孙照, 赵永利

大连医科大学附属第二医院儿科, 辽宁 大连 116000

摘要: **目的** 探索 Connexin43(Cx43)在幼年非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)小鼠模型肝脏中的表达变化,及其与肝细胞脂质沉积、内质网应激、炎症浸润及氧化应激的关系,为进一步探索可能的干预靶点奠定基础。**方法** 采用 4 周龄 C57BL/6J($n=24$ 只)小鼠,随机分为两组,分别给予正常饮食和高脂饮食 13 周,建立正常对照及 NAFLD 模型。测量小鼠体重、肝重。收集小鼠血液和肝脏标本,检测血糖、血脂、胆固醇、甘油三酯。采用 HE 和油红 O 染色观察肝脏病变程度。应用免疫组织化学染色检测 Cx43 在小鼠肝脏组织的表达及定位,及其与脂质沉积相关指标 CD36,炎症浸润及氧化应激相关指标 CD68、F4/80 及内质网应激相关指标 GRP78、pIRE1 表达的相关性。**结果** 与正常对照组比较,NAFLD 组小鼠体重、肝重、甘油三酯、胆固醇和血糖显著增高,差异有统计学意义($P<0.001$)。与对照组小鼠相比,NAFLD 小鼠肝脏 Cx43 表达上调,GRP78、IRE1、CD68、F4/80、CD36 表达上调($P<0.01$)。CD36($r=0.724$)、CD68($r=0.544$)、F4/80($r=0.648$)、GRP78($r=0.575$)、IRE1($r=0.658$)与 Cx43 均呈显著正相关($P<0.05$)。**结论** Cx43 在幼年 NAFLD 小鼠模型中表达上调,可能参与调控幼年 NAFLD 小鼠肝脏中脂质沉积、内质网应激、炎症浸润及氧化应激等病理变化过程。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; Connexin43 肝脏脂质沉积; 内质网应激; 炎症浸润; 氧化应激

中图分类号: R575.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-6579(2024)06-0631-06 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2024-0169

Expression of hepatic Connexin43 in young mouse model of nonalcoholic fatty liver disease

REN Xiaoxiao*, LI Guohua*, HUANG Xiaojin, SONG Lei, SUN Zhao, ZHAO Yongli

Department of Pediatrics, The Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China

Corresponding author: ZHAO Yongli, E-mail: zhaoyongli79@163.com

Abstract: **Objective** To explore the change of Connexin43(Cx43) expression in the liver of young mouse model of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to analyze its relationship with hepatocyte lipid deposition, endoplasmic reticulum stress, inflammatory infiltration and oxidative stress, in order to lay a foundation for further exploration of possible intervention targets. **Methods** A total of 24 4-week-old C57BL/6J mice were selected in to this study, and were randomly divided into two groups fed with normal diet and high-fat diet for 13 weeks, respectively. Then normal control and NAFLD model were established. The body weight and liver weight of mice were measured. Blood and liver samples were collected to detect blood glucose, blood lipids, cholesterol and triglycerides. The degree of liver lesion was observed by HE and oil red O staining. Immunohistochemical staining was used to detect the expression and localization of Cx43 in mouse liver tissue, and its correlation with lipid deposition related index CD36, inflammatory infiltration and oxidative stress related index CD68, F4/80 and endoplasmic reticulum stress related index GRP78, pIRE1 expression. **Results** Compared with the normal control group, the body weight, liver weight, triglyceride, cholesterol and blood glucose levels in NAFLD group were significantly higher ($P<0.001$). At the same time, it was found that compared with the control group, the expression of Cx43 in the liver of NAFLD mice was significantly up-regulated, and the expression of GRP78, IRE1, CD68, F4/80 and CD36 was also up-regulated ($P<0.01$). Correlation analysis showed that the expression of Cx43 was positively correlated with the expression levels of CD36 ($r=0.724$), CD68 ($r=0.544$), F4/80 ($r=0.648$), F4/80 ($r=0.575$) and IRE1 ($r=0.658$). **Conclusion** Hepatic Cx43 expression is up-regulated in the young mouse model of NAFLD, which may be involved in the regulation of the pathological changes of lipid deposition, endoplasmic reticulum stress, inflammatory infiltration and

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81402694)

作者简介: 任笑笑(1989-), 女, 硕士学位, 住院医师, 主要从事儿童内分泌代谢疾病临床与基础研究; 李国华(1975-), 男, 副主任医师, 硕士学位, 主要从事普儿科及代谢疾病临床与基础研究。

通信作者: 赵永利, E-mail: zhaoyongli79@163.com

注: * 并列第一作者。

oxidative stress in fatty liver.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease; connexin43; liver lipid deposition; endoplasmic reticulum stress; inflammatory infiltration; oxidative stress

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)指以超重/肥胖、2 型糖尿病或多项代谢紊乱为主要致病因素的脂肪肝,肝细胞脂肪变性是其早期关键组织学特征,并作为始动因素参与氧化应激及纤维化等进程。肥胖是其独立危险因素。近年来,随着国内外儿童和青少年超重和肥胖问题日益突出,NAFLD 的患病率呈现快速增长趋势。但其肝脏组织病理与成人不同,且其病理是可逆的,阐明其发病机制并寻找有效的治疗药物具有重要意义。缝隙连接是位于两个相邻细胞之间的一种蛋白质连接通道,由特殊的通道蛋白——缝隙连接蛋白(connexin, Cxs)组成,可通过缝隙连接细胞间通讯对细胞的新陈代谢、内环境稳定、增殖和分化等生理过程起重要的调控作用。目前在肝脏中检测到 5 种连接蛋白:Cx32、Cx26、Cx37、Cx40 和 Cx43。其中 Cx43 在肝脏内的各类细胞中均有表达,但是目前尚不清楚 Cx43 在幼年非酒精性脂肪性肝病肝脏病理变化中的表达特点以及其与相关病理过程的关系。

本研究旨在探索 Cx43 在幼年非酒精性脂肪性肝病小鼠模型肝脏中的表达特点,及其表达与肝细胞脂质沉积、内质网应激、炎症浸润及氧化应激等病理过程的关系,以深入了解儿童 NAFLD 的发病机制,探寻可能的分子诊断标志物,并为进一步探索可能的干预靶点奠定基础。

1 材料和方法

1.1 实验动物 4 周龄 C57BL/6J($n=24$)小鼠购自大连医科大学实验动物研究中心,均为雌性。饲养条件:昼夜 12h 交替,室温维持在 $20^{\circ}\text{C}\sim 22^{\circ}\text{C}$,可以随意进食。本研究经过大连医科大学附属第二医院的伦理委员会批准(伦审 2018-102)。

1.2 主要试剂及耗材 Connexin43 Rabbit pAb、EMR1 Rabbit pAb (F4/80)、CD68 Rabbit pAb、CD36/SR-B3 Rabbit pAb、BiP/GRP78 Rabbit pAb、LC3A/LC3B Rabbit pAb、IRE1 Rabbit pAb(AB-clonal),饱和油红 O 染色液(北京索莱宝科技有限公司),Normal Goat Blocking Buffer(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)。

1.3 动物实验设计 4 周龄 C57BL/6J($n=24$)小鼠,随机分为两组,每组各 12 只,分别饲养 13 周高脂饮食(D12492)、正常饮食(D12450)建立幼年 NAFLD 模型及对照组(CON)。测小鼠体重、肝重,

并收集血液和肝脏标本。采用全自动生化分析仪检测血糖、血脂、胆固醇、甘油三酯。采用 HE 染色和油红 O 染色观察肝脏病变程度。免疫组织化学染色检测小鼠肝脏 Cx43 表达,肝脂质沉积、炎症浸润、内质网应激、纤维化相关指标的表达,并评估其在小鼠肝脏中的表达与 Cx43 表达的相关性。

1.4 肝脏组织光镜检测 4%多聚甲醛溶液固定的肝脏组织,制备石蜡切片,进行 HE 染色。适当浓度的一抗 Cx43(1:50),F4/80(1:100),CD68(1:100),CD36/SR-B3(1:100),BiP/GRP78(1:100),IRE1(1:100)覆盖组织,常规进行 IHC 染色。 -80°C 低温保存的小鼠肝组织,取出后在 -20°C 的低温下过夜,冰冻切片机切至 $15\mu\text{m}$ 厚度,进行油红 O 染色。用徕卡光学显微镜 DM2 000 高分辨率相机观察其染色情况,利用 Image J 图像处理软件对其 OD 值进行统计分析,评估染色强度。(注:CD36/SR-B3 是一种清道夫受体,与肝内脂肪沉积程度相关;BiP/GRP78、IRE1 可作为内质网应激的标志物;CD68、F4/80 可作为巨噬细胞标记物标志物,在肝脏炎症和纤维化中扮演重要角色)。

1.5 统计学方法 采用 Excel 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验进行 CON 组和 NAFLD 组的数据比较。采用 Pearson 相关对不同指标之间进行相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高脂饮食喂养后 NAFLD 组小鼠的体重变化 经 13 周的高脂膳食喂养,建立了 NAFLD 模型,NAFLD 模型小鼠体重显著高于 CON 组,差异有统计学意义($P<0.001$)。见表 1。

表 1 CON 组和 NAFLD 组小鼠体重、肝脏重量及代谢指标的比较($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Comparison of body weight, liver weight and metabolic indicators in mice between CON group and NAFLD group ($\bar{x}\pm s$)

指标	CON 组($n=12$)	NAFLD($n=12$)	t 值	P 值
体重(g)	29.0 ± 1.59	48.25 ± 3.51	18.932	<0.001
肝脏重量(g)	1.25 ± 0.08	2.27 ± 0.77	2.779	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	1.01 ± 0.56	2.03 ± 0.71	0.364	<0.01
胆固醇(mmol/L)	2.70 ± 0.32	5.48 ± 0.21	6.062	<0.001
血糖(mmol/L)	7.80 ± 1.47	10.12 ± 1.57	4.657	<0.001

2.2 高脂饮食喂养后 NAFLD 小鼠肝脏重量及相关代谢指标变化 与 CON 相比, NAFLD 组小鼠的肝脏重量、甘油三酯、胆固醇和血糖值显著增高, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 高脂饮食喂养后 NAFLD 小鼠肝脏组织的病

理变化特点 与 CON 组相比, NAFLD 组肝脏结构紊乱, 肝细胞脂肪变性、肿胀, 腺泡区病变明显。见图 1。NAFLD 组肝细胞中见大量大小不等的橘红色脂滴。见图 2。

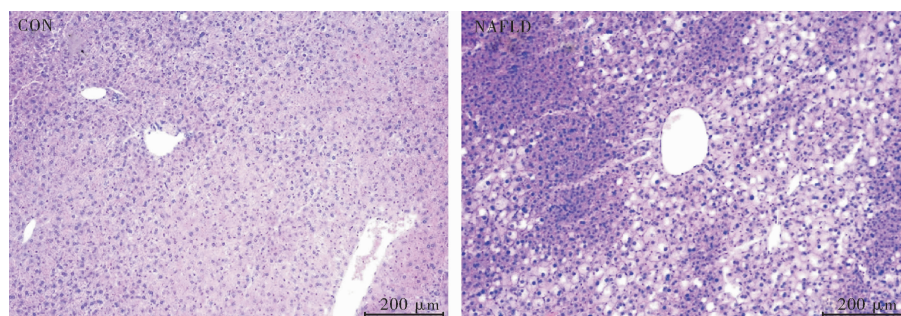


图 1 CON 组和 NAFLD 组小鼠肝脏 HE 染色

Fig. 1 HE staining of mouse liver between CON group and NAFLD group

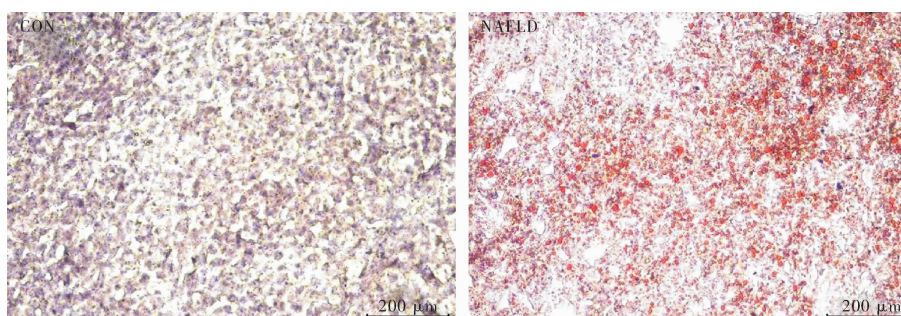
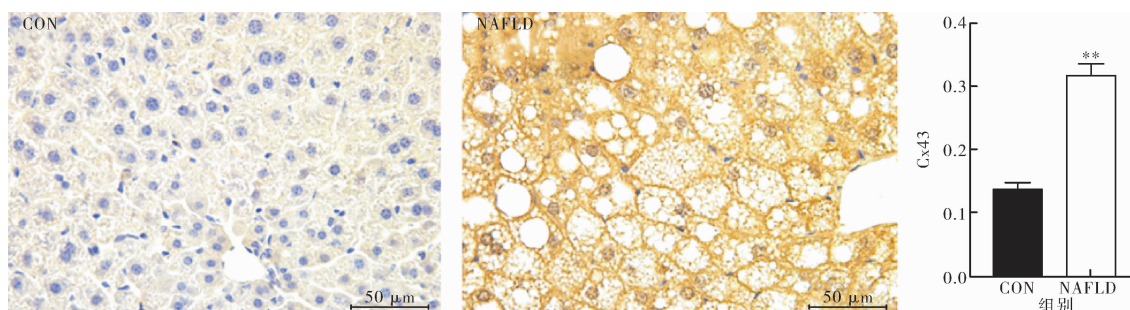


图 2 CON 组和 NAFLD 组小鼠肝脏油红 O 染色

Fig. 2 Oil red O staining of liver in mice between CON group and NAFLD group

2.4 Cx43 在 NAFLD 小鼠肝脏中的表达特点 IHC 染色: 与 CON 相比, NAFLD 组小鼠细胞膜及胞质中均可见棕黄色颗粒样染色, 腺泡区显著。

Cx43 在 NAFLD 组小鼠肝脏有较高的表达, 且差异有统计学意义($P < 0.01$)。见图 3。



注: ** $P < 0.01$ 。Cx43 的测量值为 OD 值。

图 3 CON 组和 NAFLD 组小鼠肝脏 Cx43 IHC 染色(左)及染色强度(右)

Fig. 3 IHC staining of Cx43 in mouse liver (left) and staining intensity (right) between CON group and NAFLD group

2.5 CD36 在 NAFLD 小鼠肝脏中的表达特点 IHC 染色: 与 CON 组相比, NAFLD 组小鼠肝脏细胞膜及胞质中均可见棕黄色颗粒样染色, 腺泡区显

著。见图 4。NAFLD 小鼠肝组织中 CD36 的表达较正常肝组织显著升高($P < 0.01$)。见图 4A。NAFLD 组小鼠肝脏组织 CX43 与 CD36 表达呈正

相关,且有统计学意义($r=0.724$, $P<0.05$)。见图 4B。

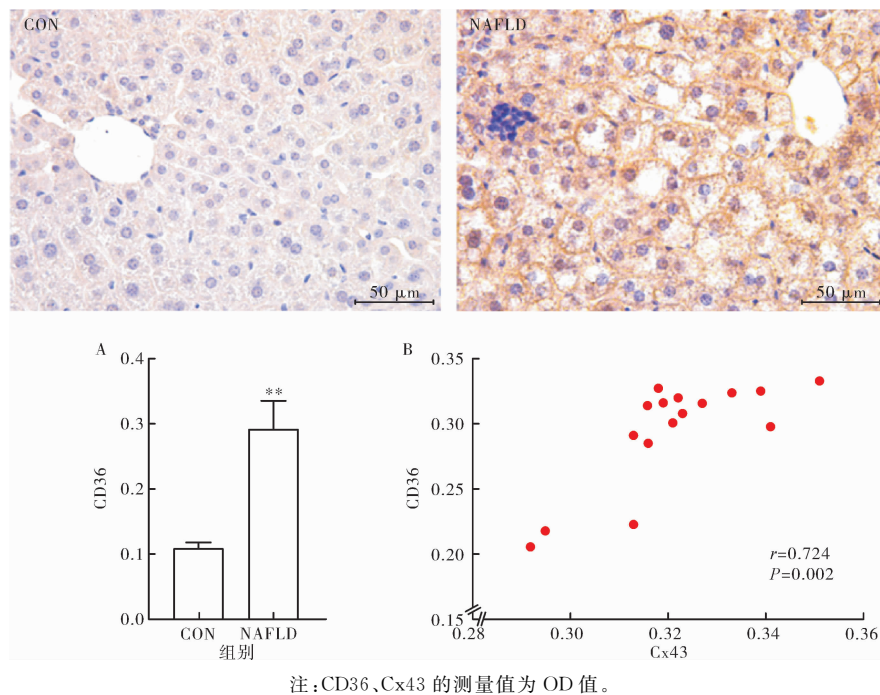


图 4 CON 组和 NAFLD 组小鼠肝脏 CD36 免疫组化染色、染色强度(A)及其表达与 Cx43 表达的相关性(B)

Fig. 4 IHC staining of CD36 in mouse liver, staining intensity(A) and correlation between Cx43 expression and its expression (B) between CON group and NAFLD group

2.6 CD68、F4/80 在 NAFLD 小鼠肝脏模型的表达 IHC 染色:与 CON 组相比,NAFLD 组小鼠肝脏 CD68 和 F4/80 表达明显增强,差异有统计学意义

($P<0.01$)。NAFLD 组小鼠肝脏组织 CX43 与 CD68($r=0.544$)、F4/80($r=0.648$)表达呈正相关,且有统计学意义($P<0.05$)。见图 5C、5D。

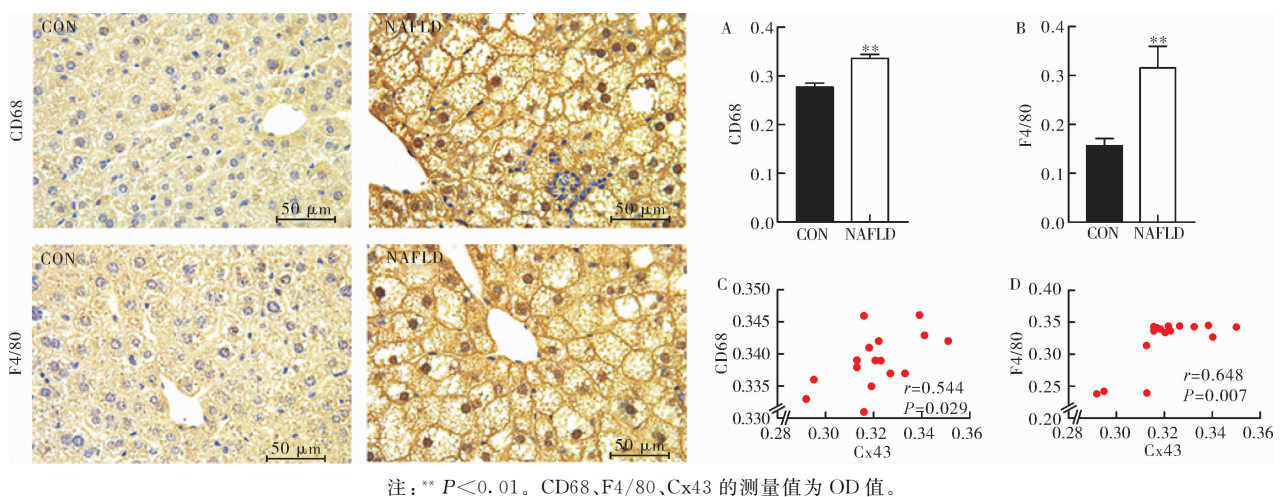
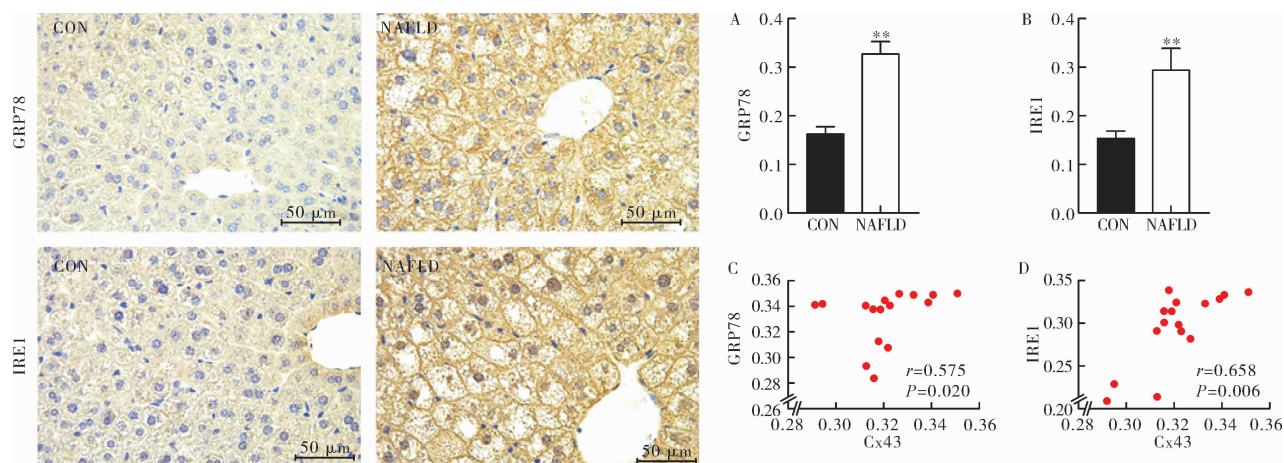


图 5 CON 组和 NAFLD 组小鼠肝脏 CD68 和 F4/80 免疫组化染色、染色强度(A、B)及其表达与 Cx43 表达的相关性(C、D)

Fig. 5 IHC staining of CD68 and F4/80 in mouse liver, staining intensity(A, B) and Correlation between Cx43 expression and its expression (C, D) between CON group and NAFLD group

2.7 GRP78、IRE1 在 NAFLD 小鼠肝脏模型的表达 IHC 染色:与 CON 组相比,NAFLD 组小鼠肝脏 GRP78 和 IRE1 表达明显增强,且有显著差异

($P<0.01$)。见图 6。NAFLD 组小鼠肝脏组织 CX43 与 GRP78($r=0.575$)、IRE1($r=0.658$)表达呈正相关,且有统计学意义($P<0.05$)。见图 6C、6D。



注: ** $P < 0.01$ 。GRP78、IRE1、Cx43 的测量值为 OD 值。

图 6 CON 组和 NAFLD 组小鼠肝脏 GRP78 和 IRE1 免疫组化染色、染色强度(A,B)及其表达与 Cx43 表达的相关性(C,D)

Fig. 6 IHC staining of GRP78 and IRE1 in mouse liver, staining intensity(A,B) and

Correlation between Cx43 expression and its expression(C,D) between CON group and NAFLD group

3 讨论

NAFLD 为一组从脂肪肝到非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化、肝硬化、甚至肝癌的疾病^[1]。以甘油三酯为主的脂质在肝内沉积是其最显著的特点^[2]。肝脏脂肪变性可能在多种触发因素下演变为 NASH,例如炎症细胞因子、脂肪因子、活性氧和血管内质网应激^[3]。NASH 是由细胞内信号级联所驱动的,所有这些都是肝细胞内脂质沉积和炎症反应诱导的基础^[4]。

缝隙连接蛋白(Cxs)属于多基因的跨膜蛋白家族,其组装成紧密聚集的细胞间通道簇,称为缝隙连接(gap junction, GJ)。Cxs 在内质网(ER)或高尔基体中组装成同聚体或异聚体六聚体称为连接子或半通道(hemichannels),然后沿着微管运输到细胞表面^[4]。GJ 提供了一种普遍的通道,允许不同的离子(Na^+ , Ca^{2+})、氨基酸、葡萄糖、水等代谢物以及第二信使(cAMP, ATP, IP3 等)通过^[5]。未偶联的半通道可以经由中间通道介导细胞与基质进行通信连接^[6]。目前,在肝内可检出 5 种 Cxs,其中 Cx32 主要在肝细胞,组成 90% 的肝细胞 GJ,而少量 Cx26 在肝脏中表达;在内皮细胞、Kupffer 细胞和星形细胞中主要表达的是 Cx43;肝血管细胞表达 Cx37 和 Cx40^[7-8]。在正常肝脏中, Cx32 和 Cx43 均匀分布在不同的腺泡区域,而 Cx26 优先由门脉周肝细胞表达。连接蛋白主要位于细胞膜上,但也有相当一部分位于细胞质中,这可能反映了这些蛋白在细胞内外的快速周转。在肝细胞中,缝隙连接约占细胞膜面积的 3%^[9]。Cx43 在慢性炎症、缺氧再灌注损伤、氧化应激、响应机械信号、细胞内外渗透压和

Ca^{2+} 浓度的变化以及内质网应激时上调。Cx43 也在多种细胞类型的线粒体中检测到,包括星形细胞、内皮细胞和心肌细胞^[10]。在肥胖中, Cx43 允许有害信号在肝细胞间传播,还可介导细胞内信号向细胞外基质的释放^[11-12]。在肝脏中 Cx43 的表达可能在正常情况下受到抑制,但在应激环境下,其表达可能会上调,这是适应性反应的一部分,以维持组织稳态。且 Cx43 在饮食诱导的肥胖过程中很早就上调。目前大多数研究是针对肝纤维化、肝硬化甚至肝癌等晚期肝脏病变,在 NAFLD 相关研究并不多且缺少深入研究。

本实验中与 CON 组相比, NAFLD 组体重、肝重和相关生化指标均明显增加。HE 染色见肝脂肪变性、肝细胞肿胀;油红 O 染色见肝组织中可见大量大小不等的橘红颗粒,存在显著的病理性表现。因此,该幼年 NAFLD 小鼠模型可作为研究幼年 NAFLD 发病机制的理想模型。

3.1 Cx43 在幼年 NAFLD 小鼠模型肝脏中的表达

有研究表明 Cx43 在 NAFLD 疾病初期表达上调,继而会有下调趋势,本实验中 NAFLD 组小鼠 Cx43 表达较 CON 组明显上调,且肝细胞中有显著表达,不局限于肝脏非实质细胞。Cx43 在肝脏疾病进展中不同时期表达及定位情况仍有待进一步研究。

3.2 Cx43 在幼年 NAFLD 小鼠模型肝脏中的表达与肝细胞脂质沉积的相关性

有研究表明细胞内信号级联有利于脂质在肝细胞中的沉积并诱导炎症, GJs 可以调节分子的转移,从而在 NASH 中发挥重要作用。FAT/CD36 是一种清道夫受体,在细胞脂质稳态中出现的核心作用^[13]。在过量的脂肪供应下导致脂质积累和代谢功能障碍,与肝内脂肪沉积

程度相关^[14]。且 FAT/CD36 与 MAPK、NF κ B 和 Rho 通路等几种炎症信号级联有关。FAT/CD36 在正常肝细胞中表达较低,但在喂食高热量膳食时表达升高^[15]。FAT/CD36 与胰岛素抵抗、高胰岛素血症、脂肪变性增加^[16]、肥胖相关脂毒性和肝脏炎症相关^[19]。在 NAFLD 患者中,可溶性 CD36 (sCD36)的循环水平异常升高,并且与肝脂肪变性的组织学等级呈正相关,而诱导 CD36 易位到肝细胞的质膜可能是 NAFLD 患者肝脂肪变性生理病理学的决定因素。FAT/CD36 在肝脏脂肪变性和炎症中具有至关重要的作用^[17]。本研究中,NAFLD 组 CD36 表达增加,且与 CX43 表达有显著相关性,提示 Cx43 在肝脏脂质代谢和炎症的稳态中可能起着重要的积极作用,并可能通过调节 FAT/CD36 的表达来防止小鼠发生 NASH。然而其确切的机理尚不清楚,有待进一步研究。

3.3 Cx43 在幼年 NAFLD 小鼠模型肝脏中的表达与肝细胞内质网应激的相关性 有研究表明内质网应激在 NAFLD 中有病理生理作用。肥胖导致肝脏内质网应激和连接蛋白 43(Cx43)表达升高。Cx43 介导的细胞-细胞耦合允许相邻的细胞之间的内质网应激扩散^[18]。其在细胞间的传递导致了内质网的功能障碍及胰岛素抵抗。肝脏中 Cx43 表达的增加是暴露于过度营养后的早期事件且主要局限于质膜。葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)是一种分子伴侣,通过共价抑制断开 ER 应激信号对验证和脂质积累的传导,可以作为预测肥胖和代谢疾病进展和预后的生物标志物^[19]。肌醇需要酶 1(IRE1)是一种驻留于 ER 的 I 型跨膜蛋白,具有感知蛋白质折叠状态的 ER 管腔结构域以及催化激酶和 RNase 胞质结构域,是内质网应激传感器^[20]。鉴于 GRP78、IRE1 可作为是内质网应激的标志物,在内质网应激及肝脏病变中发挥的重要作用,本研究中,NAFLD 组 GRP78 和 IRE1 表达增加,具有显著差异,且与 Cx43 表达有显著相关性。提示 Cx43 对肝组织的内质网应激及肝稳定起着重要作用,通过共价抑制断开 ER 应激信号对炎症和脂质积累的转导。

3.4 Cx43 在幼年 NAFLD 小鼠模型肝脏中的表达与肝细胞炎症浸润及氧化应激的相关性 炎症和氧化应激是 NAFLD 的基本特征。缝隙连接介导细胞间通信并维持肝脏内稳态,但连接蛋白半通道优先由炎症和氧化应激等病理刺激打开。已有实验证明,抑制 Cx43 构成的半通道后,NASH 小鼠的甘油三酯、胆固醇、白介素- β 水平下降,且 SOD 水平升高,氧化应激 NADPH 氧化酶蛋白水平下调。其它

与 NAFLD 病理相关的基因如 Adgre1、Cd51 和 Cd68 表达下调^[21],与炎症因子(IL-1 β , TNF- β 和 IL-6)水平的下降一致^[22]。表明抑制 CX43 组成的半通道参与肝脂肪酸转运、炎症和氧化应激等病理过程。CD68 广泛表达在巨噬细胞系中,它是重要的巨噬细胞特异性的膜蛋白和可靠的泛巨噬细胞标志物^[23]。同样 F4/80 也是一种巨噬细胞标记。上调 CD68、F4/80 促进单核细胞到巨噬细胞的分化^[24]。肝组织中的巨噬细胞参与了肝组织的炎症及氧化应激及纤维化的形成。鉴于 CD68、F4/80 是巨噬细胞标记物标志物^[25],及肝脏巨噬细胞在肝脏炎症和纤维化中扮演重要角色,本研究通过研究二者表达水平来评估肝脏炎症浸润及纤维化程度,发现 NAFLD 组 CD68 和 F4/80 表达增加,且与 Cx43 表达有显著相关性,提示 Cx43 在肝脏炎症浸润和纤维化中发挥着重要作用。

综上所述,Cx43 在幼年 NAFLD 小鼠模型中表达上调,Cx43 可能参与调控幼年 NAFLD 小鼠肝脏中脂质沉积、内质网应激、炎症浸润及氧化应激等病理变化过程。但 Cx43 在疾病进展的不同时期表达不同,有研究指出在 NAFLD 早期 Cx43 表达上调,随着疾病进展其表达呈下降趋势,本研究仅对疾病早期小鼠肝脏进行研究,后续可完善疾病不同时期 NAFLD 表达情况。

参考文献

- [1] Carr RM,Oranu A,Khungar V. Nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2016, 45(4): 639-652.
- [2] Willebrords J, Pereira IV, Maes M, et al. Strategies, models and biomarkers in experimental non-alcoholic fatty liver disease research [J]. Prog Lipid Res, 2015, 59: 106-125.
- [3] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis E A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Metabolism, 2016, 65(8): 1038-1048.
- [4] Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: Beyond steatosis and inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(5): 8591-8638.
- [5] Kar R, Batra N, Riquelme MA, et al. Biological role of connexin intercellular channels and hemichannels [J]. Arch Biochem Biophys, 2012, 524(1): 2-15.
- [6] Zhou JZ, Jiang JX. Gap junction and hemichannel-independent actions of connexins on cell and tissue functions-an update [J]. FEBS Lett, 2014, 588(8): 1186-1192.
- [7] Bode HP, Wang L, Cassio D, et al. Expression and regulation of gap junctions in rat cholangiocytes [J]. Hepatology, 2002, 36(3): 631-640.

(下转第 660 页)

用价值评价[D]. 福州:福建医科大学,2020.

Wang L. Evaluation of two nutritional risk screening tools in nutritional assessment of hospitalized children [D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2020. (in Chinese)

- [60] Gerasimidis K, Milani S, Tester A, et al. A multicentre development and evaluation of a dietetic referral score for nutritional risk in sick infants[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(4): 1636-1642.
- [61] 李语薇, 尹华英, 张先红. 尚待临床有效性验证的新生儿营养风险筛查工具[J]. *中华临床营养杂志*, 2017, 25(2): 111-117.
- Li YW, Yin HY, Zhang XH. Neonatal nutritional risk screening tools need to be clinically validated[J]. *Chinese*

Journal of Clinical Nutrition, 2017, 25(2): 111-117. (in Chinese)

- [62] 白铂亮, 张岚, 高琼, 等. 多维度新生儿营养风险筛查量表在新生儿病房住院患儿中的应用[J]. *中国儿童保健杂志*, 2019, 27(10): 1109-1111.
- Bai BL, Zhang L, Gao Q, et al. Application of multi-dimensional neonatal nutritional risk screening scale in hospitalized children in neonatal ward[J]. *Chin J Child Health Care*, 2019, 27(10): 1109-1111. (in Chinese)
- [63] Johnson M J, Pearson F, Emm A, et al. Developing a new screening tool for nutritional risk in neonatal intensive care [J]. *Acta Paediatr*, 2015, 104(2): e90-e93.

收稿日期:2023-11-20 修回日期:2024-02-26 本文编辑:王悦

(上接第 636 页)

- [8] Shiojiri N, Niwa T, Sugiyama Y, et al. Preferential expression of connexin37 and connexin40 in the endothelium of the portal veins during mouse liver development[J]. *Cell and Tissue Research*, 2006, 324(3): 547-552.
- [9] Saez PJ, Shoji KF, Aguirre A, et al. Regulation of hemichannels and gap junction channels by cytokines in antigen-presenting cells[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 742734.
- [10] Boengler K, Dodoni G, Rodriguez-Sinovas A, et al. Connexin 43 in cardiomyocyte mitochondria and its increase by ischemic preconditioning[J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 67(2): 234-244.
- [11] Miro-Casas E, Ruiz-Meana M, Agullo E, et al. Connexin43 in cardiomyocyte mitochondria contributes to mitochondrial potassium uptake [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(4): 747-756.
- [12] Belousov AB, Fontes JD, Freitas-Andrade M, et al. Gap junctions and hemichannels: Communicating cell death in neurodevelopment and disease[J]. *BMC Cell Biol*, 2017, 18 (Suppl 1): 4.
- [13] Glatz JFC, Nabben M, Luiken J. CD36 (SR-B2) as master regulator of cellular fatty acid homeostasis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2022, 33(2): 103-111.
- [14] Li Y, Huang X, Yang G, et al. CD36 favours fat sensing and transport to govern lipid metabolism[J]. *Prog Lipid Res*, 2022, 88: 101193.
- [15] Wilson CG, Tran JL, Erion DM, et al. Hepatocyte-specific disruption of CD36 attenuates fatty liver and improves insulin sensitivity in HFD-fed mice[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(2): 570-585.
- [16] Bechmann LP, Gieseler RK, Sowa J P, et al. Apoptosis is associated with CD36/fatty acid translocase upregulation in non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Liver Int*, 2010, 30(6): 850-859.

- [17] Miquilena Colina ME, Lima Cabello E, Sanchez Campos S, et al. Hepatic fatty acid translocase CD36 upregulation is associated with insulin resistance, hyperinsulinaemia and increased steatosis in non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C[J]. *Gut*, 2011, 60(10): 1394-1402.
- [18] Tirosh A, Tuncman G, Calay ES, et al. Intercellular transmission of hepatic ER stress in obesity disrupts systemic metabolism[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(2): 319-333. e6.
- [19] Luo D, Fan N, Zhang X, et al. Covalent inhibition of endoplasmic reticulum chaperone GRP78 disconnects the transduction of ER stress signals to inflammation and lipid accumulation in diet-induced obese mice[J]. *Elife*, 2022: 11.
- [20] Langlais T, Pelizzari-Raymundo D, Mahdizadeh SJ, et al. Structural and molecular bases to IRE1 activity modulation [J]. *Biochem J*, 2021, 478(15): 2953-2975.
- [21] Nakashima H, Nakashima M, Kinoshita M, et al. Activation and increase of radio-sensitive CD11b⁺ recruited Kupffer cells/macrophages in diet-induced steatohepatitis in FGF5 deficient mice[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34466.
- [22] Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(6): 1300-1312.
- [23] Willebrords J, Cogliati B, Pereira IVA, et al. Inhibition of connexin hemichannels alleviates non-alcoholic steatohepatitis in mice[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1): S432.
- [24] Shi R, Wang J, Zhang Z, et al. ASGR1 promotes liver injury in sepsis by modulating monocyte-to-macrophage differentiation via NF- κ B/ATF5 pathway [J]. *Life Sci*, 2023, 315: 121339.
- [25] Cha SJ, Park K, Srinivasan P, et al. CD68 acts as a major gateway for malaria sporozoite liver infection[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(9): 1391-1403.

收稿日期:2024-02-20 修回日期:2024-04-08 本文编辑:王悦