

胎球蛋白B与动脉粥样硬化研究关系的进展

高 韬¹, 刘 瑞², 柯大智^{1*}

¹重庆医科大学附属第二医院全科医学科, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心, 重庆

收稿日期: 2021年11月9日; 录用日期: 2021年11月29日; 发布日期: 2021年12月13日

摘 要

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, As)是多种心血管疾病的病理学基础,但其复杂的病理生理机制至今仍未充分明确。同时肝脏因子与心血管疾病的发生、发展存在着某种相关性,此类因子中即包括胎球蛋白B(Fetuin B)。胎球蛋白B是一种近几年发现的由肝脏分泌的糖蛋白,在炎症、组织钙化、糖脂代谢、生殖与肿瘤等方面发挥着广泛的生理病理活性。目前有研究表明胎球蛋白B可增加心血管事件的风险,但其作用机制尚不明确,因此,本文的目的是分析胎球蛋白B和As对于机体病理生理的调控效应,为此类疾病的防治提供新思路与新方案。

关键词

胎球蛋白B, 肝脏因子, 动脉粥样硬化

Research Progress of Relationship between Fetuin B and Atherosclerosis

Tao Gao¹, Rui Liu², Dazhi Ke^{1*}

¹Department of General Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Nov. 9th, 2021; accepted: Nov. 29th, 2021; published: Dec. 13th, 2021

Abstract

Atherosclerosis (As) is the pathological basis of a variety of cardiovascular diseases (CVD). There

*通讯作者。

are complex pathophysiological mechanisms of atherosclerosis, but it has not been fully defined. At the same time, there is a certain correlation between liver factors and the occurrence and development of cardiovascular diseases, including fetuin B. Fetuin B is a glycoprotein secreted by the liver, which has been found in recent years. It plays a wide range of physiological and pathological activities in inflammation, tissue calcification, glucose and lipid metabolism, reproduction and tumor. At present, studies have shown that fetuin B can increase the risk of cardiovascular events, but its mechanism is not clear. Therefore, the purpose of this study is to analyze the regulatory effect of fetuin B and as on the pathophysiology of the body, and to provide new ideas and new programs for the further prevention and treatment of such diseases.

Keywords

Fetuin B, Hepatokine, Atherosclerosis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

动脉粥样硬化是一类由包括吸烟、高血压病、超重、脂代谢紊乱、糖尿病等危险因素所诱发的慢性炎症性病变，同时各种代谢相关性疾病也易引发此病变，可导致急性心肌梗死、脑梗死等严重并发症，其发生发展涉及多种复杂的过程。研究指出，动脉血管内皮细胞功能障碍是 As 的最初触发因素[1]，而脂质代谢紊乱则为动脉粥样硬化的病理基础之一。目前对动脉粥样硬化的诊断及治疗虽然都有了一定基础，但动脉粥样硬化及其相关性疾病仍严重威胁着人类的健康[2]。

目前研究认为肝脏可分泌多种肝脏因子，并通过血液循环进入全身系统，从而调节机体代谢和能量稳态，直接或间接影响心脑血管疾病的形成、发生及发展[3]，在众多的肝脏因子中即包括胎球蛋白 B。胎球蛋白 B 是一种主要由肝脏合成分泌得糖蛋白，与 As 病变密切相关，但其对心血管系统疾病的发生、发展起到促进作用还是保护作用目前尚未完全明确。现围绕胎球蛋白 B 和 As 相关疾病的联系展开系统分析。

2. 胎球蛋白 B 的结构与功能

胎球蛋白 B 是由学者 Olivier 等人发现[4]，与其同源产物胎球蛋白 A (Fetuin A, FA) 具有 22% 相似性。胎球蛋白 B 含 382 个氨基酸，是一类经二硫键结合并由多个半胱氨酸蛋白酶(Cysteine protease, CP)抑制样结构域构成的多域蛋白，包括 2 个串联的胱抑素结构域，分子量达 60 KDa 左右，由 FETUB 基因编码。此基因分布在人类染色体 3q27.3 的 8 个外显子中，与代谢综合征(Metabolic Syndrome, MS)的易感位点一致[5]。正常情况下，它也可以由许多其他分泌组织少量产生，在包括肾、肺、卵巢、舌头和胚胎在内的组织中均可以检测到相对较低水平的胎球蛋白 B 的 mRNA。目前研究表明，胎球蛋白 B 在细胞炎症、调节钙化、肿瘤、生殖与糖脂代谢等多个方面起到调控作用。

3. 胎球蛋白 B 与 As 的关系

目前胎球蛋白 B 和 As 间的联系以及其具体机制尚未明确，仍存在较多争议，不同的临床研究所得出的结论也不同。

3.1. 胎球蛋白 B 与亚临床动脉粥样硬化

有研究者发现不同程度的肝脏脂肪变性可影响胎球蛋白 B 的水平, 猜想胎球蛋白 B 可能引起脂代谢紊乱, 进而诱发肥胖及各种代谢综合征。学者 Meex 等人在一项针对小鼠的动物实验中证明, 高脂饮食的小鼠有更高的体重水平, 随后通过 western-blotting 证实, 相较于普通饮食组, 高脂饮食组小鼠血清胎球蛋白 B 增加了 1.5 倍, 同时肝细胞中的胎球蛋白 B 含量增加 3 倍[6]。由此可见, 血清胎球蛋白 B 和肥胖间存在着相关性。一项针对 189 名受试对象开展的横断面研究发现, 相较正常对照组, 非酒精性脂肪肝(Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)病人在血清胎球蛋白 B 含量水平上显著提高, 同时还发现随着血清胎球蛋白 B 含量的升高, NAFLD 的发病率随之呈上升趋势。后续在一项对 1140 例腹型肥胖患者的研究中发现, ba-PWV 的增加与 NAFLD 的高患病率和胎球蛋白 B 显著相关, 当对传统心血管高风险因素加以调节后, 胎球蛋白 B 与 ba-PWV 仍显著正相关($P = 0.075$)。这提示胎球蛋白 B 可能通过脂肪积累与亚临床动脉粥样硬化联系起来[7]。当机体患 NAFLD 发生肝脏脂肪变性时, 肝脏的主要生理功能会受影响, 它的发生机制可能是肝脏生成的细胞因子以及分子导致的系统性“炎症环境”。现今众多实验结果皆证实, NAFLD 并非只是心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)的一个简单危险因素, 而且还通过肝脏因子的分泌涉及其发病机制。

3.2. 胎球蛋白 B 与冠状动脉粥样硬化性心脏病

冠心病是我国常见病之一。目前研究显示许多因素都会导致冠心病的发生, 其中糖尿病、高脂血症等是其常见危险因素。Zhu 等学者通过一项横断面研究发现, 胎球蛋白 B 可独立诱发冠状动脉性疾病和急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS), 但相较稳定性心绞痛(Stable angina pectoris, SAP), ACS 病人血清胎球蛋白 B 含量未见明显上升。他们通过分析 87 例冠心病患者与正常对照组血清胎球蛋白 B 浓度, 首次证明冠心病患者胎球蛋白 B 水平明显高于健康受试者, 且胎球蛋白 B 含量同血管病变的严重程度存在联系, 表明胎球蛋白 B 具备成为冠心病的新生标志物的潜力。同时回归分析中发现胎球蛋白 B 与低密度脂蛋白 C 的水平正相关, 这可能是由于低密度脂蛋白颗粒与细胞外基质成分的相互作用, 从而促进了低密度脂蛋白在内皮下的保留, 使其被活性氧氧化, 这进一步增加了内皮功能障碍, 并触发了动脉粥样硬化生成中的炎症途径。因此, 推测胎球蛋白 B 可能通过炎症作用参与冠心病的发生发展[8]。随后 Jung 等学者发现, 相较 SAP, 急性心肌梗死(Acute myocardial infarction, AMI)病人血清内胎球蛋白 B 表达更高, 同时还证实了胎球蛋白 B 同 As 斑块的产生相关, 并且对斑块破裂起促进作用。学者们进一步于细胞层面研究胎球蛋白 B 对血管内斑块的影响情况, 结果显示胎球蛋白 B 能够以促进巨噬细胞和单核细胞迁移的方式导致巨噬细胞积聚脂质, 同时也可通过对肿瘤坏死因子(TNF) α 、白介素(IL) 6 对巨噬细胞的分泌方式的介导, 加速血管中斑块的产生。此外, 胎球蛋白 B 能够经由增加血管平滑肌细胞(Vascular smooth muscle cell, VSMC)内基质金属蛋白酶 2 (Matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的活性, 加速 VSMC 凋亡, 从而使斑块稳定性下降[9]。在进一步的研究中发现, 胎球蛋白 B 与转化生长因子受体 β 受体(Transforming growth factor receptor- β , TGF- β R)联系紧密, 胎球蛋白 B 处理可增加血管平滑肌细胞(VSMC)中 Smad2 和 Smad3 的磷酸化信号, 同时还可刺激 Smads 磷酸化途径的核易位。同时胎球蛋白 B 可通过表观遗传修饰(包括募集组蛋白去乙酰基酶 1 和 RNA 聚合酶 II)增强了 VSMC 中纤溶酶原激活物抑制剂 1 (Plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)和基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)的表达水平。体内注射胎球蛋白 B 可增加血管斑块中 PAI-1 和 MMP-2 的表达水平, 提示胎球蛋白 B 可能通过 TGF- β R 介导的 Smad 途径促进血管平滑肌细胞中 PAI-1 和 MMP-2 的表达, 从而调节血管斑块的破裂[10]。由此可见, 胎球蛋白 B 对于血管斑块具备双向调节作用, 既促进斑块形成, 又诱发斑块破裂, 为 AMI 发生高危因素。

4. 胎球蛋白 B 在动脉粥样硬化中的可能作用机制

4.1. 胎球蛋白 B 与糖代谢

糖代谢紊乱是包括 As 在内等多种代谢紊乱疾病的始发因素。目前已有大量试验探讨了胎球蛋白 A (FA)与糖代谢之间的关系,证明了其生理作用与胰岛素抵抗相关。在胰岛素发挥作用的过程中,肌肉细胞及脂肪细胞胰岛素受体的酪氨酸磷酸化/去磷酸化循环会激活胰岛素信号通路,胰岛素信号途径对于葡萄糖转运蛋白的转运具有刺激作用,并由此增加细胞摄取葡萄糖的能力[11]。而胎球蛋白 A 可结合胰岛素受体的 β 亚基,对胰岛素受体磷酸化反应加以抑制,同时降低胰岛素受体的酪氨酸激酶(Tyrosine kinase, TK)活性,对胰岛素信号途径加以抑制,从而导致胰岛素抵抗[12]。胎球蛋白 B 作为胎球蛋白 A 的同源产物,其同源性达 22%,因此有研究者猜想,胎球蛋白 B 是否与胎球蛋白 A 具有相同效应,从而影响糖代谢的调节。在后续的动物实验中发现,在实验小鼠的肌肉细胞内,胎球蛋白 B 可通过参与胰岛素的调节影响葡萄糖摄取。同时,胎球蛋白 B 在肝细胞内能够使编码糖代谢途径中各种活性酶的基因下调,对糖代谢通路进行抑制,降低胰岛素的敏感性。进一步实验发现外源性引入胎球蛋白 B 会使小鼠糖耐量受损,而胰岛素的总体水平却没有明显变化,且胰岛素介导的信号通路也没有改变,因此研究者猜想胎球蛋白 B 不是经由影响胰岛素信号途径方式对血糖代谢产生影响[6]。因此,有研究者认为胎球蛋白 B 与胎球蛋白 A 对血糖的影响途径是不同的。胎球蛋白 B 参与糖代谢行为的体现以干扰血糖正常代谢,促进糖尿病的形成为主,然而现今还没有找到确切的作用机制,关于体内、外实验发现的差异,还有胎球蛋白 B 参与糖代谢的确切分子机制,还需通过进一步研究来求证。

4.2. 胎球蛋白 B 与血管钙化

目前已知血管钙化是慢性肾脏病、高血压病、血栓形成、As 等多种疾病的病理基础,已成为动脉粥样硬化性心血管事件、外周血管疾病形成的重要危险因素。血管内皮细胞功能障碍是动脉粥样硬化的诱发因素,而同时血管钙化和内皮损伤以及内皮功能障碍间存在显著相关性[13],这可能与血管磷酸钙晶体复合物沉积在血管内皮细胞从而导致慢性炎症性病变,以及动脉粥样硬化斑块去稳定化有关[14]。另一方面,血管钙化大多出现在 As 病变晚期,可见血管钙化同 As 存在显著联系。

目前已知胎球蛋白 A 与组织钙化密切相关,同时影响多种疾病(包括 As、慢性肾脏病等)的形成发展。进一步的研究发现,胎球蛋白 A 对碱性磷酸钙形成的抑制作用取决于其胱抑素结构域之一,敲除 FA 基因的小鼠其表型虽然正常,但在肾脏、心肌和肺等器官会出现严重的钙化,因此有力地证明了其在矿物运输及清除的作用。其主要作用是通过多种方式使机体免受不必要的钙化影响。一是在化学结构层面,通过与磷酸钙核结合进一步抑制矿物的生长;另一方面,在生长的晶体达到开始沉淀的临界尺寸之前通过吸收和稳定钙蛋白颗粒,及时清除循环中的钙蛋白颗粒,同时在细胞水平上减轻钙超载对钙化囊泡改组沉淀的不利影响,从而间接抑制细胞凋亡,接着在机体层面上与转化生长因子- β 和骨形态发生蛋白结合和拮抗,从而调节其成骨活性[15]。

胎球蛋白 B 与胎球蛋白 A 在多个方面有相似的生理作用,目前研究表明胎球蛋白 A 可起到抑制钙化的作用,故有研究者考虑胎球蛋白 B 是否具有类似作用。因此在后续的研究中有人对胎球蛋白 B 进行碱性磷酸钙沉淀抑制试验,结果证实胎球蛋白 B 同样可抑制钙化[16]。此外,研究者通过对慢性肾脏病患者血清中差异蛋白的表达发现,相较于正常人,慢性肾脏病患者胎球蛋白 B 的表达水平更低,且随着 eGFR 的降低而降低,胎球蛋白 B 的浓度逐渐降低,最终不再变化。因此基于此项研究发现推测,在疾病早期,胎球蛋白 B 具有较强的抑制钙化的能力,但到疾病终末期,其抑制作用已无法代偿致血管结构及其功能的慢性炎症和内皮功能障碍的进展,胎球蛋白 B 的浓度也不会再改变[17]。但是胎球蛋白 B 抑制钙化的

具体机制仍不清楚,有待进一步的研究以明确。

4.3. 胎球蛋白 B 与脂质代谢

随着对脂蛋白研究的深入,研究者发现脂代谢紊乱是动脉粥样硬化重要的促发因素,尤其是低密度脂蛋白。低密度脂蛋白可通过与细胞外基质的相互作用,引起慢性炎症反应,此外,氧化型低密度脂蛋白(Ox-LDL)引发一系列促 As 反应[18],从而引发或加重动脉粥样硬化。

有研究者进行了一系列试验,证实了肝细胞脂肪变性的情况下会分泌更多的胎球蛋白 B [6]。在人群试验中也发现具有高水平胎球蛋白 B 的人群有更高的非酒精性脂肪肝发病率及肝内甘油三酯含量[19]。并且有研究者为进一步探讨胎球蛋白 B 对脂代谢的生理意义,敲低了人肝脏细胞系 FETUB 基因,利用荧光定量 PCR 技术检测脂肪酸代谢酶类基因表达的水平,发现编码脂肪酸合成酶的基因转录水平增加,而编码脂肪酸分解酶的基因转录水平降低,同时借助油红染色与甘油三酯含量测定技术,在敲低的肝细胞中进一步证实了细胞内脂滴的形成和甘油三酯的含量均较对照组有明显增加[20]。此外,还有发现法尼醇受体(farnesoid X receptor, FXR)的激活会导致编码胎球蛋白 B 的基因表达上调。FXR 是一类配体激活物转录因子,可对葡萄糖、脂质与胆汁酸代谢施以有效调节,对肝脏甘油三酯的堆积与肝脏脂肪变性施以影响[21] [22]。研究者在予以人类原代肝细胞法尼醇受体激动剂后,包括天然的鹅去氧胆酸及人工合成的 GW4064,检测到细胞内胎球蛋白 B 的 mRNA 水平明显升高,且进一步发现功能性法尼醇受体的应答原件位于人类胎球蛋白 B 的 P2 启动子[23]。

5. 结语

胎球蛋白 B 具有多种生物学功能,结合目前研究基础,胎球蛋白 B 对动脉粥样硬化发生、发展的多个过程均有影响,从而导致多种心脑血管疾病。但其具体机理仍尚待进一步阐明,它可能对于多种疾病的诊断、潜在的治疗靶点或预后的检测具有重要意义,为动脉粥样硬化的防治提供新的思路。

参考文献

- [1] Mahmoud, M., Souilhol, C., Serbanovic-Canic, J. and Evans, P. (2019) GATA4-Twist1 Signalling in Disturbed Flow-Induced Atherosclerosis. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **33**, 231-237. <https://doi.org/10.1007/s10557-019-06863-3>
- [2] Mcalpine, C.S. and Swirski, F.K. (2016) Circadian Influence on Metabolism and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation Research*, **119**, 131-141. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308034>
- [3] Jung, T.W., Yoo, H.J. and Choi, K.M. (2016) Implication of Hepatokines in Metabolic Disorders and Cardiovascular Diseases. *BBA Clinical*, **5**, 108-113. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2016.03.002>
- [4] Olivier, E., Soury, E., Risler, J.L., Smih, F., Schneider, K., Lochner, K., et al. (1999) A Novel Set of Hepatic mRNAs Preferentially Expressed during an acute Inflammation in Rat Represents Mostly Intracellular Proteins. *Genomics*, **57**, 352-364. <https://doi.org/10.1006/geno.1999.5795>
- [5] Dahlman, I., Eriksson, P., Kaaman, M., Jiao, H., Lindgren, C.M., Kere, J., et al. (2004) Alpha₂-Heremans-Schmid Glycoprotein Gene Polymorphisms Are Associated with Adipocyte Insulin Action. *Diabetologia*, **47**, 1974-1979. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1556-7>
- [6] Meex, R.C., Hoy, A.J., Morris, A., Brown, R.D., Lo, J.C.Y., Burke, M., et al. (2015) Fetuin B Is a Secreted Hepatocyte Factor Linking Steatosis to Impaired Glucose Metabolism. *Cell Metabolism*, **22**, 1078-1089. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.023>
- [7] Li, Z., He, C., Liu, Y., Wang, D., Lin, M., Liu, C., et al. (2020) Association of Fetuin-B with Subclinical Atherosclerosis in Obese Chinese Adults. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **27**, 418-428. <https://doi.org/10.5551/jat.49619>
- [8] Zhu, K., Wang, Y., Shu, P., Zhou, Q., Zhu, J., Zhou, W., et al. (2017) Increased Serum Levels of Fetuin B in Patients with Coronary Artery Disease. *Endocrine*, **58**, 97-105. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1387-1>
- [9] Jung, S.H., Won, K.J., Lee, K.P., Kim, H.J., Seo, E.H., Lee, H.M., et al. (2015) The Serum Protein Fetuin-B Is In-

- volved in the Development of Acute Myocardial Infarction. *Clinical Science*, **129**, 27-38. <https://doi.org/10.1042/CS20140462>
- [10] Jung, S.H., Lee, D., Jin, H., Lee, H.M., Ko, H.M., Lee, K.-J., *et al.* (2020) Fetuin-B Regulates Vascular Plaque Rupture via TGF- β Receptor-Mediated Smad Pathway in Vascular Smooth Muscle cells. *Pflügers Archiv—European Journal of Physiology*, **472**, 571-581. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02385-2>
- [11] Pessin, J.E. And Saltiel, A.R. (2000) Signaling Pathways in Insulin Action: Molecular Targets of Insulin Resistance. *Journal of Clinical Investigation*, **106**, 165-169. <https://doi.org/10.1172/JCI10582>
- [12] Mathews, S.T., Chellam, N., Srinivas, P.R., Cintron, V.J., Leon, M.A., Scott Goustin, A. (2000) Alpha₂-HSG, a Specific Inhibitor of Insulin Receptor Autophosphorylation, Interacts with the Insulin Receptor. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **164**, 87-98. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(00\)00237-9](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(00)00237-9)
- [13] Richards, J.M., Kunitake, J., Hunt, H.B., Wnorowski, A.N., Lin, D.W., Boskey, A.L., *et al.* (2018) Crystallinity of Hydroxyapatite Drives Myofibroblastic Activation and Calcification in Aortic Valves. *Acta Biomaterialia*, **71**, 24-36. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.02.024>
- [14] Dautova, Y., Kozlova, D., Skepper, J.N., Epple, M., Bootman, M.D. and Proudfoot, D. (2014) Fetuin-A and albumin alter cytotoxic effects of calcium Phosphate Nanoparticles on Human Vascular Smooth Muscle Cells. *PLoS ONE*, **9**, e97565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097565>
- [15] Lee, C., Bongcam-Rudloff, E., Sollner, C., Jahnen-Dechent, W. and Claesson-Welsh, L. (2009) Type 3 Cystatins; Fetuins, Kininogen and Histidine-Rich Glycoprotein. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **14**, 2911-2922. <https://doi.org/10.2741/3422>
- [16] Denecke, B., Gräber, S., Schäfer, C., Heiss, A., Wöltje, M. and Jahnen-Dechent, W. (2003) Tissue Distribution and Activity Testing Suggest a Similar but Not Identical Function of Fetuin-B and Fetuin-A. *Biochemical Journal*, **376**, 135-145. <https://doi.org/10.1042/bj20030676>
- [17] Luczak, M., Suszynska-Zajczyk, J., Marczak, L., Formanowicz, D., Pawliczak, E., Wanic-Kossowska, M., *et al.* (2016) Label-Free Quantitative Proteomics Reveals Differences in Molecular Mechanism of Atherosclerosis Related and Non-Related to Chronic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article No. 631. <https://doi.org/10.3390/ijms17050631>
- [18] Geng, H., Zhang, X., Wang, C., Zhao, M., Yu, C., Zhang, B., *et al.* (2015) Even Mildly Elevated TSH Is Associated with an Atherogenic Lipid Profile in Postmenopausal Women with Subclinical Hypothyroidism. *Endocrine Research*, **40**, 1-7. <https://doi.org/10.3109/07435800.2013.879166>
- [19] Wang, D., Liu, Y., Liu, S., Lin, L., Liu, C., Shi, X., *et al.* (2018) Serum Fetuin-B Is Positively Associated with Intrahepatic Triglyceride Content and Increases the Risk of Insulin Resistance in Obese Chinese Adults: A Cross-Sectional Study. *Journal of Diabetes*, **10**, 581-588. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12632>
- [20] Choi, J.W., Liu, H., Mukherjee, R. and Yun, J.W. (2012) Downregulation of Fetuin-B and Zinc- α 2-Glycoprotein Is Linked to Impaired Fatty Acid Metabolism in Liver Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **30**, 295-306. <https://doi.org/10.1159/000339065>
- [21] Aguilar-Olivos, N.E., Carrillo-Córdova, D., Oria-Hernández, J., *et al.* (2015) The Nuclear Receptor FXR, But not LXR, up-Regulates Bile Acid Transporter Expression in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Annals of Hepatology*, **14**, 487-493. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31170-6](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31170-6)
- [22] Bjursell, M., Wedin, M., Admyre, T., Hermansson, M., Böttcher, G., Göransson, M., *et al.* (2013) Ageing FXR Deficient Mice Develop Increased Energy Expenditure, Improved Glucose Control and Liver Damage Resembling NASH. *PLoS ONE*, **8**, Article ID: e64721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064721>
- [23] Murakami, T., Walczak, R., Caron, S., Duhem, C., Vidal, V., Darteil, R., *et al.* (2007) The Farnesoid X Receptor Induces Fetuin-B Gene Expression in Human Hepatocytes. *Biochemical Journal*, **407**, 461-469. <https://doi.org/10.1042/BJ20070658>