

GP73 中和抗体抑制 MCD 饮食诱导的非酒精性脂肪肝机制研究

刘家茏^{1,2}, 杨晓莉^{1,2}, 张雪苗², 杨小盼², 魏从文²

摘要 目的 研究高尔基体蛋白 73 (GP73) 中和抗体在由蛋氨酸和胆碱缺乏 (MCD) 饮食诱导的非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 发生过程中的功能机制。方法 小鼠经 MCD 饮食和 GP73 中和抗体干预后, 检测血清总胆固醇 (TC)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、三酰甘油 (TG) 和丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 总含量; 肝组织脂质蓄积程度由 ORO 染色和 HE 染色进行观察; qRT-PCR 检测肝组织 *ACCI*、*HMGR*、*TIMP1*、*TGF-β* 的基因表达情况; Western blot 检测肝组织 α -SMA 和 SREBP1 蛋白表达水平。结果 GP73 中和抗体会降低由 MCD 饮食诱导的血清 ALT、AST 积累 ($P < 0.001$), 提高血清 TG、TC 的水平 ($P < 0.001$); 肝组织 *HMGR* ($P < 0.001$)、*TGF-β* ($P < 0.05$)、*ACCI* ($P < 0.01$) 的基因表达水平和 α -SMA ($P < 0.05$)、SREBP1 ($P < 0.05$) 蛋白表达水平出现下降, 改善脂肪堆积。结论 GP73 中和抗体通过减缓肝脏纤维化进程, 减轻肝脏脂质蓄积, 抑制 MCD 诱导的 NAFLD 的形成。**关键词** 高尔基体蛋白 73; GP73 中和抗体; 非酒精性脂肪肝; 蛋氨酸和胆碱缺乏饮食

中图分类号 R 575.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2022)09-1398-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.09.011

截至 2019 年, 非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 在亚洲的总患病率已经超过 29.62%^[1]。NAFLD 与肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的发生密切相关, 每年罹患 HCC 的患者不断增多, 使其一度成为全球癌症相关死亡的主要原因之一^[2]。因此, 寻找更有效的治疗方式或药物是解决 NAFLD 的主要手段。

肝脏处于病理状态时, 其高尔基体蛋白 73 (golgi protein 73, GP73) 往往会有较高的表达水平^[3-4],

它能调控 TGF- β 1/Smad2 信号通路促进肝癌细胞的侵袭和转移^[5], 也具有辅助诊断低浓度甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 原发性肝癌 (primary hepatic carcinoma, PHC) 的潜力^[6]。GP73 可通过促进 SCAP/SREBPs 的表达, 参与脂质代谢途径, 调控肝细胞脂肪变性^[7], 而 NAFLD 的发生与多种代谢综合征密不可分^[8]。该研究通过饲喂蛋氨酸和胆碱缺乏 (methionine-choline deficient, MCD) 饮食, 构建小鼠 NAFLD 模型, 探讨 GP73 中和抗体在治疗 NAFLD 方面的价值。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF 级 C57BL/6 小鼠, 购于北京维通利华实验动物技术有限公司, 动物生产许可证号: SCXK 2016-0002。

1.2 试剂 TriQuick Reagent 总 RNA 提取试剂 (北京索莱宝科技有限公司); 改良油红 O 染色液 (北京索莱宝科技有限公司); EasyScript[®] One-Step gDNA Removal and cDNA Synthesis SuperMix (北京全式金生物技术股份有限公司); PerfectStart[®] Green qPCR SuperMix (北京全式金生物技术股份有限公司); SREBP1 一抗 (英国 Abcam 公司); GP73 一抗 (美国 Santa Cruz 公司); α -SMA 一抗 (美国 SAB 公司); α -Tubulin 一抗 (美国 Proteintech 公司); GP73 中和抗体 (北京热景生物技术股份有限公司)。

1.3 仪器 NanoDrop[™] Lite 分光光度计 (美国 Thermo Fisher 公司); QuantStudio[™] 3 Real-Time PCR System (美国 Thermo Fisher 公司); 生物样品均质仪 (杭州奥盛仪器有限公司)。

1.4 NAFLD 模型的构建 选择周龄性别一致的 C57BL/6 小鼠, 其体重情况和健康状况无明显差异, 周龄 6~8 周。所有小鼠按照随机分配的方式被均分至模型组和对照组中, 每组 6 只小鼠。模型组喂以 MCD 饮食, 其中一组按照 80 μ g/2 d 的规格尾部注射 GP73 中和抗体, 另一组注射同体积 IgG 抗体 (immunoglobulin G, IgG)。对照组喂养蛋氨酸和胆碱充足 (methionine-choline sufficient, MCS) 饮食,

2021-12-10 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81972696)

作者单位: ¹安徽医科大学解放军总医院第三医学中心检验科, 北京 100039

²军事科学院军事医学研究院生物工程研究所, 北京 100071

作者简介: 刘家茏, 男, 硕士研究生;

杨晓莉, 女, 教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: yangxiaolitwins@163.com

其它条件与模型组相同。连续干预 1 个月之后,摘取眼球收集小鼠血液和肝脏组织。

1.5 血清生化指标分析 收集小鼠血清送至解放军总医院第三医学中心检验科利用全自动生化分析仪检测血清中的总胆固醇(total cholesterol, TC)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、三酰甘油(triglyceride, TG)和丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)等指标。

1.6 ORO 染色和 HE 染色 采集模型组和对照组小鼠部分肝组织用 10% 福尔马林过夜固定,切片后置入恒冷箱。待冰冻后将切片取出,去离子水洗一次,然后置入 60% 异丙醇浸洗 30 s。将切片放入 ORO 染色液中密闭染色 15 min,再置入 60% 异丙醇浸洗 30 s,经去离子水稍洗一次后,用苏木精复染核 30 s,再用 1% 的盐酸溶液进行分化,然后经去离子水浸泡 10 min,最后用滤纸吸干水分,用甘油明胶封片^[9];HE 染色切片由北京赛维尔生物科技有限公司负责制作^[10]。

1.7 RNA 提取 利用生物样品均质仪研磨组织,按照 TriQuick Reagent 总 RNA 提取试剂盒说明书提取模型组和对照组小鼠肝组织的总 RNA, RNA 浓度经分光光度计进行测定,琼脂糖凝胶电泳鉴定 RNA 完整无降解后用于后续实验。

1.8 qRT-PCR 以上述 RNA 为样本,按照 Easy-Script[®] One-Step gDNA Removal and cDNA Synthesis SuperMix 试剂盒说明书将 RNA 逆转录合成 cDNA,并以此 cDNA 为模板,按照 PerfectStart[®] Green qPCR SuperMix 试剂盒说明书配制反应体系,利用 QuantStudio[™] Real-Time PCR System 仪器进行 qRT-PCR 扩增,具体方法为先将 PCR 温度提高到 94 °C 用以预热反应体系 30 s,然后保持 94 °C 变性 5 s,再将 PCR 温度降低至 55 °C 退火 15 s,最后将温度升至 72 °C 延伸 10 s,1 个反应循环包括变性、退火和延伸 3 个步骤,重复 40 个循环后即可根据荧光信号判断是否扩增出目的基因。引物序列见表 1。

1.9 Western blot 取等质量模型组和对照组小鼠肝脏组织按照每 20 mg 组织加入 200 μ l 裂解液的比例分别加入 RIPA 裂解液,裂解后再 12 000 r/min 离心 5 min,收集上清液即为提取的组织蛋白。取各组适量蛋白上清行 SDS-PAGE 电泳,转膜,用 5% 脱脂奶粉封闭 1 h,一抗 4 °C 摇床过夜,经 TBST 洗涤后,二抗孵育 1 h、洗涤、显影。利用 Image J 软件分析相对表达量。

1.10 统计学处理 采用 GraphPad Prism 8.0 软件

表 1 qRT-PCR 扩增引物序列表

引物名称	序列(5'→3')
ACCI	F:AAAAGCGACATGAACACCGTA R:GCCACATAACTGATCAATAAGCA
HMGR	F:ATTGACCTTTCTAGAGCGAGT R:CCCAGGATTGCCATCCAC
TGF- β	F:AACAATTCCTGGCGTTACCTT R:CTTGTTCCAGCCACTGCCGTA
TIMP1	F:GGTCCCCAGAAATCAACGAGA R:AGCCTTGAATCCTTTTAGCATC
ACTIN	F:ATTGTTACCAACTGGGACGACA R:CATCTTTTCACGGTTGGCCTT

进行数据分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MCD 饮食促使小鼠发生 NAFLD 分别取 3 只小鼠用 MCD 饮食和 MCS 饮食喂养,1 个月取小鼠血清和肝脏组织。研究发现模型组小鼠血清中 AST、ALT 水平均增高(图 1A、B);TG、TC 水平降低(图 1C、D);ORO 染色的结果也显示 MCD 饮食后小鼠肝脏出现大量脂肪累积(图 1E)。以上结果均与 NAFLD 症状一致,说明 MCD 诱导的小鼠 NAFLD 模型构建成功。

2.2 GP73 中和抗体抑制 MCD 诱导的小鼠 NAFLD 为了研究 GP73 中和抗体在肝脏病变中的功能,在构建 MCD-NAFLD 模型过程中按照 80 μ g/2 d 的剂量给其中一组小鼠尾静脉注射 GP73 中和抗体,同时给另一组小鼠尾静脉注射等量的 IgG 作为对照。MCD 饮食喂养 4 周后,针对各组小鼠血清中 AST、ALT、TG、TC 等肝功能指标的变化情况进行分析。结果显示,在注射 IgG 的情况下,MCD 饮食组小鼠血清 AST 和 ALT 水平高于 MCS 组,TG 和 TC 水平低于 MCS 组;GP73 中和抗体的注射则会降低由 MCD 饮食诱导的血清 AST 和 ALT 增高,以及提高由 MCD 饮食诱导的血清 TG 和 TC 降低。该结果说明在 MCD 诱导 NAFLD 过程中注射 GP73 中和抗体可有效抑制 NAFLD 的发展。见图 2。

2.3 GP73 中和抗体降低脂肪酸的合成和抑制肝纤维化的进展 NAFLD 的发生是从肝细胞脂肪变性开始的,其中脂蛋白和载脂蛋白的缺少,以及脂肪酸和胆固醇的积累又是细胞脂肪变性的关键原因。为了深入了解 GP73 中和抗体抑制 NAFLD 的机制,本研究对模型组和对照组小鼠肝脏中的脂肪酸和胆固醇合成的关键酶 ACC1、HMGR 和 SREBP1 的表达

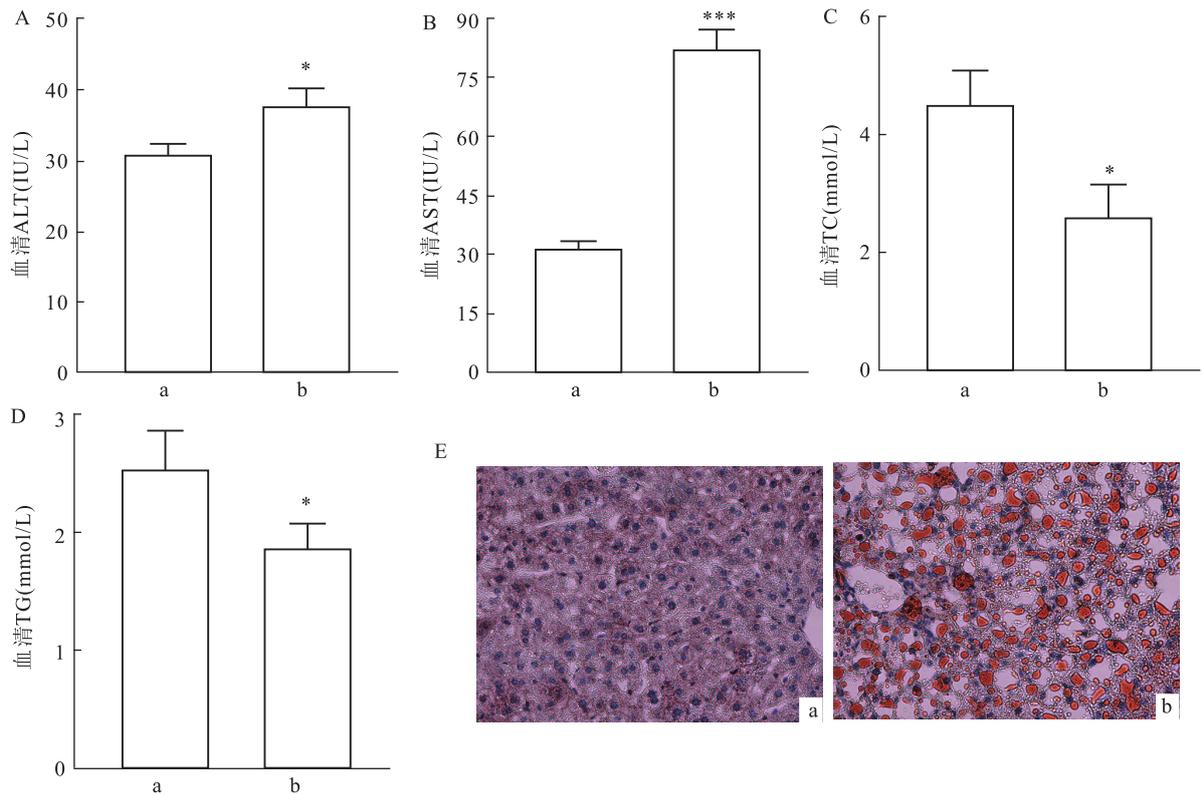


图1 MCD饮食促使小鼠发生NAFLD

A~D: MCD喂食4周后小鼠血清ALT、AST、TC、TG的水平(n=3); E: 小鼠肝脏ORO染色分析(SP×200); a: 对照组; b: 模型组; 与对照组比较: *P<0.05, ***P<0.001

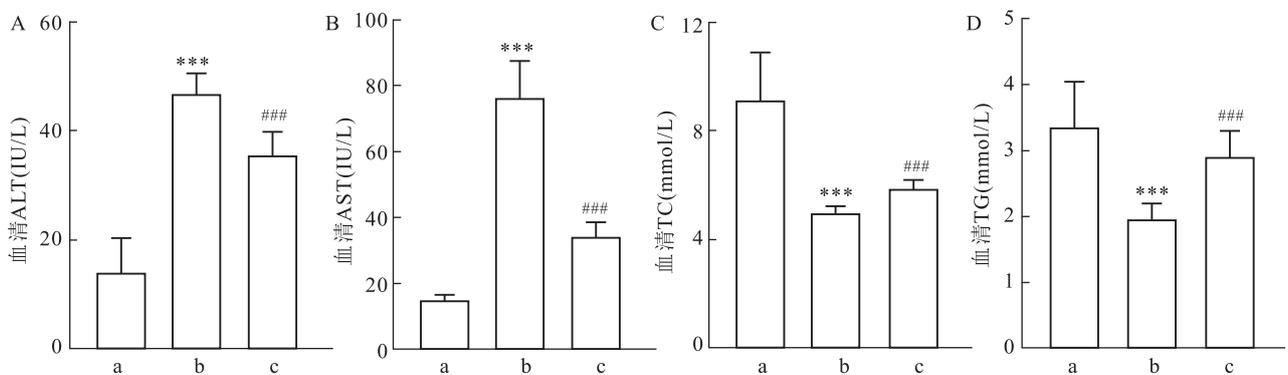


图2 GP73中和抗体抑制MCD诱导的小鼠NAFLD

A~D: 小鼠血清中ALT、AST、TC、TG水平(n=6); a: MCS + IgG组; b: MCD + IgG组; c: MCD + GP73中和抗体组; 与MCS + IgG组比较: ***P<0.001; 与MCD + IgG组比较: ###P<0.001

水平进行分析。qRT-PCR结果显示,模型组GP73、ACCl、HMGCR的转录水平相比对照组升高,但在MCD-NAFLD模型构建过程中注射GP73中和抗体则会降低GP73、ACCl、HMGCR(图3A~C)的转录水平。蛋白水平的分析结果表明,MCD饮食会增加小鼠肝脏中蛋白SREBP1的表达水平,注射GP73中和抗体则会使其降低(图3D)。肝脏的ORO染色和

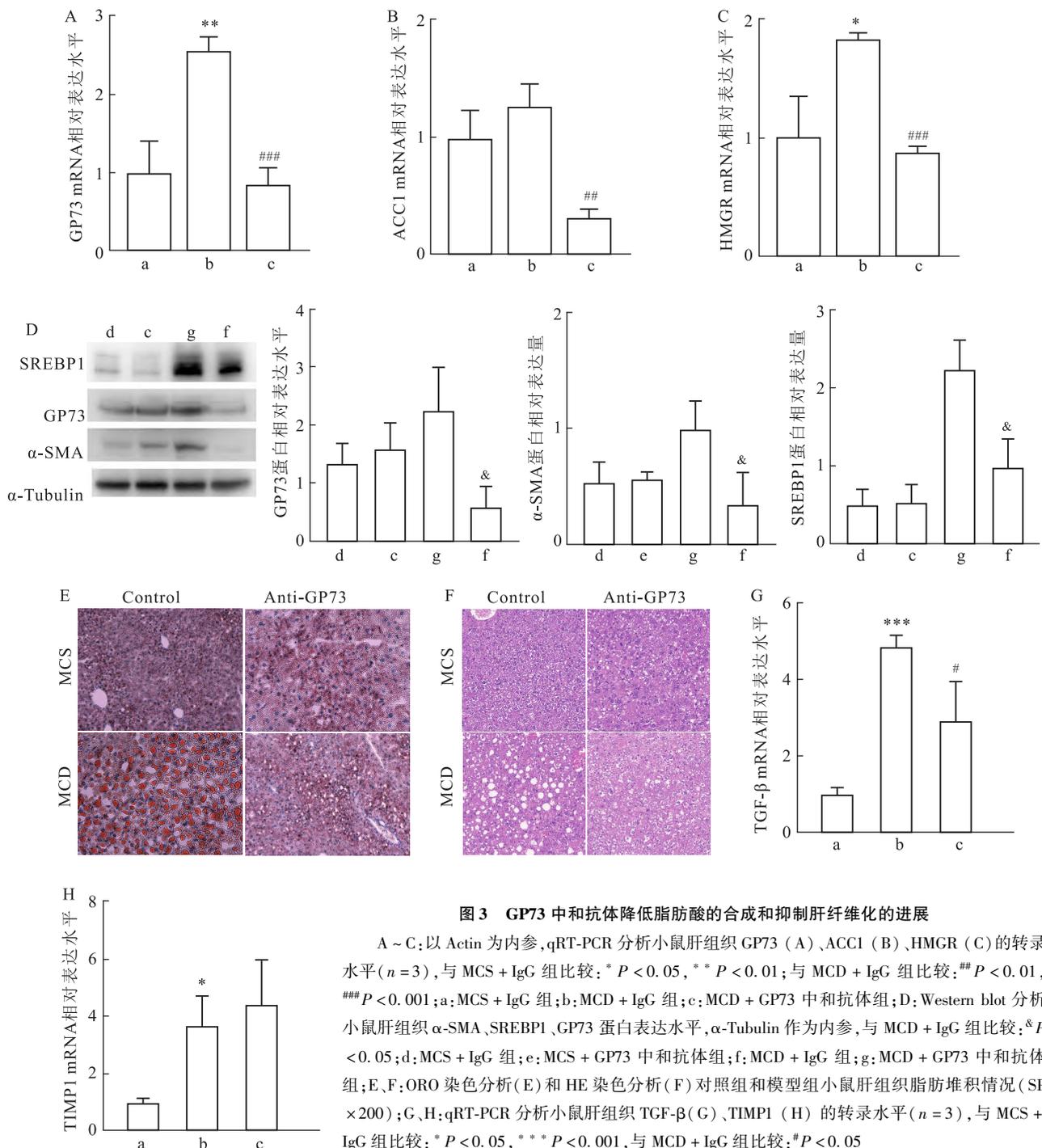
HE染色的结果表明,MCD饮食会造成肝脏脂肪的大量累积,GP73中和抗体的注射会降低肝内脂滴的形成(图3E、F)。综上所述,GP73中和抗体降低了NAFLD过程中脂肪的累积。

此外,NAFLD发生过程中往往伴随着肝纤维化,肝纤维化离不开肝星状细胞在组织炎症部位的活化以及TGF-β、TIMP1表达水平的增加^[11-12]。为

了研究 GP73 中和抗体对肝纤维化的影响,检测了肝星状细胞活化的标志物 α -SMA 以及 TGF - β 、 $TIMP1$ 的表达水平。MCD-NAFLD 模型构建后, α -SMA 的蛋白水平明显增加,注射 GP73 中和抗体则会使其降低(图 3D),GP73 中和抗体抑制 NAFLD 发生过程中肝星状细胞的活化;与之相一致,NAFLD 发生后 TGF - β 、 $TIMP1$ 转录水平均升高,GP73 中和抗体虽未能改变 $TIMP1$ 的转录水平,但降低了 TGF - β 的转录水平(图 3G、H)。综上所述,GP73 中和抗

体抑制 NAFLD 过程中的肝纤维化。

MCD 饮食会增加小鼠肝脏中 α -SMA、SREBP1 的蛋白表达水平和 $HMGR$ 、 TGF - β 、 $TIMP1$ 的转录水平,而在此过程中注射 GP73 中和抗体则会降低蛋白 α -SMA、SREBP1 的蛋白表达水平以及 $ACCI$ 、 $HMGR$ 和 TGF - β 的转录水平。因此,GP73 中和抗体对 MCD 诱导的 NAFLD 的抑制作用可能与肝细胞脂肪酸积累和纤维化受到抑制有关。



3 讨论

MCD 饮食通过减少小鼠对蛋氨酸和胆碱的摄入,导致极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)合成减少,脂肪无法得到分解利用,脂肪不断积累,最终形成 NAFLD^[13]。这一过程模拟 NAFLD 的形成,并且效果显著,因此 MCD 饮食被广泛应用于小鼠 NAFLD 模型的构建。本研究发现 MCD 饮食会使模型组小鼠血清 AST、ALT 水平升高, TG、TC 水平降低, ORO 染色和 HE 染色中模型组小鼠肝组织切片出现大量气球样脂滴。以上结果均符合 MCD 诱导 NAFLD 的模型特点。除此以外,模型组小鼠在注射 GP73 中和抗体后,肝组织中 GP73 的 mRNA 转录水平和蛋白表达水平均降低,即证明此抗体符合实验需求。

在上述结果为基础的情况下,本研究发现注射 GP73 中和抗体后能逆转 MCD 导致的小鼠血清 AST、ALT 水平升高以及血清 TG、TC 水平降低,即 GP73 中和抗体能抑制 MCD 对小鼠肝脏的影响,证明当肝脏处于病理状态时,GP73 与 MCD 有类似的功能或 GP73 能促进 MCD 对小鼠肝脏的影响。在针对肝组织中脂肪、胆固醇合成相关基因,以及肝纤维化相关指标的 mRNA 表达量的检测中发现,相较于 MCS, MCD 会造成 *HMGR*、*TGF-β*、*TIMP1* 的转录水平升高,而当 GP73 被拮抗以后, *ACCI*、*HMGR*、*TGF-β* 的转录水平下降。同时, Western blot 也证明 GP73 中和抗体会降低 MCD 组小鼠肝组织内 α -SMA 和 SREBP1 蛋白的表达量,减缓肝细胞脂肪堆积和纤维化进程,与上述结果一致。ORO 染色和 HE 染色结果表明,由 MCD 喂养的小鼠普遍存在脂肪堆积和肝细胞气球样变,当有 GP73 中和抗体参与时,脂肪堆积减少,肝细胞气球样变减少,脂肪病变的情况得以改善。

综上所述, GP73 可能参与调节肝细胞的病理进程,同时也证明了 GP73 中和抗体在治疗 NAFLD 方面具有巨大潜力。在 MCD 诱导小鼠 NAFLD 模型的过程中,将模型组小鼠 GP73 拮抗后上述相关基因和蛋白的表达趋势的变化并不能在对照组中重现,意味着仅当肝脏处于病理状态时, GP73 的减少会减缓 NAFLD 的进展,并且这种效果并不能在正常肝组织中体现。GP73 可通过上调 SCAP 来激活 SREBPs,进而促进肝细胞脂肪变性^[7],而当 GP73 被抗体中和之后, SREBP1 蛋白水平随之降低,表明 SCAP-SREBPs 的相互作用被抑制,脂肪合成受阻。

同时,由于脂肪堆积是肝细胞脂肪变性和纤维化的基础,当脂肪合成减少后,肝细胞脂肪变性和纤维化相关指标的表达水平也会降低。具体原因将通过多组学分析的方法,对 GP73 作用的基因调控靶点做更深层次的研究。

参考文献

- [1] Li J, Zou B, Yeo Y H, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999–2019: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(5): 389–98.
- [2] Yang J D, Hainaut P, Gores G J, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(10): 589–604.
- [3] Mundi M S, Velapati S, Patel J, et al. Evolution of NAFLD and its management[J]. *Nutr Clin Pract*, 2020, 35(1): 72–84.
- [4] Lindenmeyer C C, Mc Cullough A J. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease—an evolving view[J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(1): 11–21.
- [5] Yang Y, Liu Q, Li Z, et al. GP73 promotes epithelial-mesenchymal transition and invasion partly by activating TGF- β 1/Smad2 signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(7): 900–10.
- [6] 丁华洋, 王兴宇, 刘学谦, 等. GP73 和 HSP90 α 在低浓度甲胎蛋白原发性肝癌诊断中的应用价值[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(8): 1291–4.
- [7] Yang X, Wu F, Chen J, et al. GP73 regulates hepatic steatosis by enhancing SCAP–SREBPs interaction[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14932.
- [8] Li D J, Sun S J, Fu J T, et al. NAD⁺-boosting therapy alleviates nonalcoholic fatty liver disease via stimulating a novel exerkine Fndc5/irisin[J]. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4381–402.
- [9] Chen X Y, Cai C Z, Yu M L, et al. LB100 ameliorates nonalcoholic fatty liver disease via the AMPK/Sirt1 pathway[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(45): 6607–18.
- [10] 邱教, 谢兆兰, 李访贤, 等. 小檗碱对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏脂肪沉积的改善作用及相关机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(4): 393–6.
- [11] Mirzavand S, Rafei A, Teimoori A, et al. Gene expression in human liver fibrosis associated with *Echinococcus granulosus* sensu lato[J]. *Parasitol Res*, 2020, 119(7): 2177–87.
- [12] Zhu J, Luo Z, Pan Y, et al. H19/miR-148a/USP4 axis facilitates liver fibrosis by enhancing TGF- β signaling in both hepatic stellate cells and hepatocytes[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 9698–710.
- [13] Li X, Wang T X, Huang X, et al. Targeting ferroptosis alleviates methionine-choline deficient (MCD)-diet induced NASH by suppressing liver lipotoxicity[J]. *Liver Int*, 2020, 40(6): 1378–94.

网络出版时间:2022-8-16 13:02 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20220816.0832.010.html

基于增材制造技术的 GelMA/HA 水凝胶支架的制备及其研究

刘重远,蒋勇,邹多宏

摘要 **目的** 利用增材制造技术制备甲基丙烯酸酯化明胶/羟基磷灰石(GelMA/HA)复合水凝胶支架,通过微观结构表征和生物相容性测试,探究其作为骨组织工程修复支架的可行性。**方法** 将 GelMA 溶液和 HA 颗粒混合形成均匀的生物墨水,利用增材制造技术制备 GelMA/HA 水凝胶支架。采用扫描电镜(SEM)、透射电镜(TEM)对复合支架及其成分进行表征。采用万能力学实验机测试样品抗压性能。利用 CCK-8 法和活/死细胞染色检测支架的细胞相容性。通过碱性磷酸酶(ALP)染色法探究其促 BMSCs 成骨分化的

能力。**结果** GelMA/HA 水凝胶支架内部呈清晰的多孔网格状结构,与纯 GelMA 支架比较,抗压性能提高。活死细胞染色实验显示,BMSCs 在复合水凝胶支架上生长良好,培养 7 d 后细胞在支架上铺展呈梭形形态。细胞增殖实验显示,培养 3、7 d 的纯 GelMA 水凝胶支架组及 GelMA/HA 复合水凝胶支架组的 BMSCs 增殖快于空白组($P < 0.05$)。ALP 染色实验结果表明,与空白组和纯 GelMA 水凝胶支架组比较,GelMA/HA 复合水凝胶支架组的 ALP 阳性面积增加($P < 0.05$)。**结论** GelMA/HA 复合水凝胶支架具有良好的生物相容性,并且对 BMSCs 的成骨分化具有促进作用,具备作为填充修复支架应用于骨组织工程的潜力。

关键词 甲基丙烯酸酯化明胶;羟基磷灰石;增材制造;水凝胶支架;成骨分化

中图分类号 R 782

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)09-1403-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.09.012

骨移植修复手术是临床上治疗骨缺损常用的方

2022-01-15 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:31870969)

作者单位:安徽医科大学口腔医学院,安徽医科大学附属口腔医院,安徽省口腔疾病研究重点实验室,合肥 230032

作者简介:刘重远,女,硕士研究生;

蒋勇,男,教授,硕士生导师,责任作者,E-mail:j6263@163.com;

邹多宏,男,博士后,教授,博士生导师,责任作者,E-mail:zdhy@ahmu.edu.cn

Mechanism of GP73 neutralizing antibody inhibiting MCD diet-induced nonalcoholic fatty liver disease

Liu Jialong^{1,2}, Yang Xiaoli^{1,2}, Zhang Xuemiao², Yang Xiaopan², Wei Congwen²

(¹Clinical Laboratory of The Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Anhui Medical University, Beijing 100039; ²Beijing Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071)

Abstract **Objective** To investigate the function and mechanism of golgi protein 73 (GP73) neutralizing antibody in Methionine-choline deficient (MCD) diet-induced non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** Total cholesterol (TC), aspartate aminotransferase (AST), triglyceride (TG) and serum alanine aminotransferase (ALT) levels were detected after MCD diet and GP73 neutralizing antibody intervention. Lipid deposition in liver tissue was observed by oil red O staining; qRT-PCR was used to detect the gene expression of *ACCI*, *HMGR*, *TIMP1* and *TGF-β* in liver tissue; Western blotting was used to detect α-SMA and SREBP1 protein expression levels in liver tissues. **Results** GP73 neutralizing antibody could reduce the accumulation of serum ALT and AST ($P < 0.001$) induced by MCD diet, and increase the levels of serum TG and TC ($P < 0.001$); The gene expression levels of *HMGR* ($P < 0.001$), *TGF-β* ($P < 0.05$), *ACCI* ($P < 0.01$) and the protein expression levels of α-SMA ($P < 0.05$) and SREBP1 ($P < 0.05$) in liver tissue significantly decreased, and the lipid deposition was also improved. **Conclusion**

GP73 neutralizing antibody inhibits the formation of MCD-induced NAFLD by slowing down the progression of liver fibrosis and reducing the deposition of liver lipids.

Key words golgi protein 73; GP73 neutralizing antibody; non-alcoholic fatty liver disease; methionine-choline deficient