

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.003

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.003>

## p62dok 在脂质诱导的脂肪细胞胰岛素抵抗中的作用

田孝军<sup>1</sup>, 孙舟<sup>2</sup>

(荆州市第二人民医院 1. 重症医学科; 2. 肝病科, 湖北 荆州 434020)

**[摘要]** 目的: 探讨p62dok在脂质诱导的脂肪细胞胰岛素抵抗中的作用及其可能的机制。方法: 利用小鼠高脂饮食模型, 观察p62dok表达与胰岛素信号转导在小鼠肝脂肪组织中的变化; 利用游离脂肪酸诱导3T3-L1脂肪细胞胰岛素抵抗, 采用基因沉默方法, 探讨p62dok表达量对胰岛素信号转导的影响。采用蛋白免疫印迹法检测蛋白和磷酸化蛋白表达。结果: 在高脂饮食处理的小鼠脂肪组织和游离脂肪酸处理的3T3-L1脂肪细胞中, p62dok的表达量显著增加, 同时胰岛素诱导的AKT磷酸化降低。通过基因沉默方法降低p62dok表达可增加游离脂肪酸处理的3T3-L1脂肪细胞的AKT磷酸化, 这一变化可被Ras抑制剂Manumycin A和PI3K抑制剂LY294002抑制, 但不受MEK抑制剂U0126的影响。敲减p62dok对IRS-1酪氨酸磷酸化无明显影响。结论: 脂质诱导的p62dok高表达可通过抑制Ras/PI3K/AKT信号通路导致脂肪细胞的胰岛素抵抗。

**[关键词]** p62dok; 胰岛素抵抗; 脂质; 脂肪细胞

## Role of p62dok in lipid-induced insulin resistance in adipocytes

TIAN Xiaojun<sup>1</sup>, SUN Zhou<sup>2</sup>

(1. Intensive Care Unit; 2. Liver Disease Department, Second Hospital of Jingzhou, Jingzhou Hubei 434020, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the potential role of p62dok in lipid-induced insulin resistance in adipocytes. **Methods:** p62dok expression and insulin signaling transduction were investigated in white fat tissues from mice treated with high-fat-diet (HFD). 3T3-L1 adipocytes were induced to insulin resistance by free fatty acid (FFA). Gene silencing of p62dok was used to study the effects of p62dok levels on insulin signaling transduction. Western blot was performed to detect protein levels and its phosphorylation status. **Results:** The increased p62dok levels was found in white fat tissues from HFD-treated mice and in 3T3-L1 adipocytes treated with FFA, meanwhile insulin-induced phosphorylation of AKT was shown to decrease. The specific knock-down of p62dok in 3T3-L1 adipocytes treated with FFA resulted in increased insulin-induced phosphorylation of AKT, which was inhibited by Ras inhibitor Manumycin A and PI3K inhibitor LY294002, but not by MEK inhibitor U0126. Tyrosine-phosphorylation of IRS-1 did not show

收稿日期 (Date of reception): 2018-04-03

通信作者 (Corresponding author): 孙舟, Email: 66944728@qq.com

any changes in p62dok knock-down adipocytes treated with FFA. **Conclusion:** Our data suggest that lipid-induced upregulation of p62dok results in insulin resistance by inhibiting Ras/PI3K/AKT pathway in adipocytes.

**Keywords** p62dok; insulin resistance; lipid; adipocytes

糖尿病的发病率呈日渐增加的趋势, 2007年6月至2008年5月的资料<sup>[1]</sup>显示中国城镇成年人糖尿病的发生率已达到9.7%。各种原因导致的胰岛素抵抗和胰岛β细胞功能缺陷是导致2型糖尿病发生的重要原因<sup>[2-7]</sup>。脂肪细胞属胰岛素敏感细胞, 在胰岛素的作用下, 参与了对脂质代谢、存储等方面的调节。研究<sup>[5-7]</sup>表明: 脂毒性导致的脂肪细胞胰岛素抵抗在2型糖尿病的发生中具有重要作用。

“停靠蛋白”(docking protein)p62dok(也称Dok1)可调节胰岛素信号系统中的Ras/MAPK信号通路, 对细胞的丝裂活动产生影响<sup>[8-12]</sup>。研究<sup>[10]</sup>发现: p62dok是胰岛素受体酪氨酸受体激酶的直接底物, 在受胰岛素刺激而发生磷酸化时, 可导致中国仓鼠卵巢细胞(Chinese hamster ovary cells, CHO细胞)AKT磷酸化的降低, 提示p62dok可能参与了对胰岛素信号通路中PI3K/AKT信号通路的调节。此外, 高脂饮食可导致小鼠肝脂肪组织中p62dok表达水平的增加; 而敲减p62dok的小鼠可抵抗高脂诱导的肥胖, 改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性<sup>[13]</sup>。这些资料表明: p62dok表达对能量代谢的调节具有重要作用, 但其详细机制仍有待深入研究。

为探讨p62dok与脂肪细胞胰岛素抵抗间的相互关系, 本研究利用高脂饮食诱导小鼠肝脂肪组织或游离脂肪酸诱导3T3-L1脂肪细胞的胰岛素抵抗, 观察p62dok蛋白表达与胰岛素信号转导间的关系; 同时利用基因沉默技术, 探讨p62dok蛋白表达量对3T3-L1脂肪细胞胰岛素信号转导的影响, 旨在阐明p62dok在脂质诱导的脂肪细胞胰岛素抵抗中的具体作用与机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 高脂饮食小鼠模型

采用文献<sup>[13]</sup>的方法制作C57BL/6高脂饮食小鼠模型, 从第6周开始喂养, 持续16周后进入实验。

### 1.2 细胞培养

按文献<sup>[14]</sup>的方法培养和分化3T3-L1细胞, 细

胞的培养条件为37℃, 95% O<sub>2</sub>和5% CO<sub>2</sub>。

### 1.3 试剂、抗体、质粒

p62dok(Dok-1)/shRNA慢病毒质粒和各种抗体均购自美国Santa Cruz生物技术有限公司; Ras抑制剂购自美国Sigma公司; P13K和MEK抑制剂购自德国Calbiochem公司。

### 1.4 细胞病毒感染

3T3-L1脂肪细胞与携带p62dok/shRNA及其对照(Scramble)的重组慢病毒共同培养16 h (MOI为20), 然后更换培养液, 分组试验。

### 1.5 免疫沉淀与蛋白免疫印迹

小鼠模型制作完毕后, 立即取待研究组织或细胞, 用4℃预冷的PBS(0.01 mol/L, pH7.4)清除血液或洗涤细胞, 然后加入细胞裂解液制备组织或细胞匀浆。组织或细胞溶解液15 000 r/min, 4℃离心15 min, 取上清液冰浴20 min。Bradford法定量组织或细胞裂解液中蛋白浓度, 并调整各匀浆蛋白浓度一致。抗IRS-1特异性抗体与蛋白A琼脂糖珠结合24 h, 然后与细胞裂解液共同孵育24 h, 其沉淀物用50 mmol/L HEPES缓冲液洗涤3次, 最后加入2× SDS-PAGE上样缓冲液, 100℃水浴10 min, 离心分离蛋白与琼脂糖珠。蛋白免疫印迹: 组织或细胞裂解液(蛋白浓度为2 μg/μL)与等体积的2× SDS-PAGE上样缓冲液混合, 95℃水浴5 min, 离心取上清行SDS/PAGE电泳。电转移在Bio-Rad电转移槽装置上进行, 转移后的硝基纤维素膜(NC膜)行丽春红可逆染色以确定标准分子蛋白位置和转移效果。Western印迹按如下方法进行: NC膜装入杂交袋, 加封阻液(含1% BSA的TTBS), 室温振摇1 h; 去除封阻液, 加入一抗(封阻液1:1 000稀释抗体), 封袋, 室温振摇1 h或4℃过夜; 除去一抗, 以TTBS洗膜10 min ×4, 加入二抗, 封袋, 室温振摇1 h; 去除二抗, TTBS洗膜10 min ×4, PBS洗膜5 min; 加入BCIP/NBT底物显迹液显色3~5 min, 蒸馏水洗膜终止反应, 凉干后拍照。

## 1.6 脂肪细胞处理方法

高脂对肝脂肪细胞p62dok表达和胰岛素抵抗的影响的处理过程: 3T3-L1脂肪细胞用无血清处理6 h后, 予以0.75 mmol/L的Palmitate处理18 h, 接着用100 nmol/L胰岛素处理10 min。p62dok蛋白水平与胰岛素抵抗的相互关系的实验处理过程: 3T3-L1脂肪细胞与携带p62dok/shRNA的慢病毒共同培养16 h(MOI为20)后, 更换正常培养液培养6 h, 然后依次以无血清处理6 h, 0.75 mmol/L的Palmitate处理18 h, 100 nmol/L胰岛素处理10 min。

## 1.7 统计学处理

采用SPSS 25.0统计软件进行分析。计量资料按student *t*检验, 计数资料按卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 高脂饮食增加 p62dok 表达、抑制胰岛素信号转导

与正常对照组比较, 高脂饮食可显著增加脂肪组织中p62dok蛋白表达( $P < 0.01$ , 图1A); 同时, 与正常对照组比较, 脂肪组织中IRS-1酪氨酸磷酸化和AKT T308磷酸化明显降低( $P < 0.01$ , 图1B), Glut 4膜含量明显降低( $P < 0.05$ , 图1C), 表明高脂饮食导致脂肪组织胰岛素抵抗。

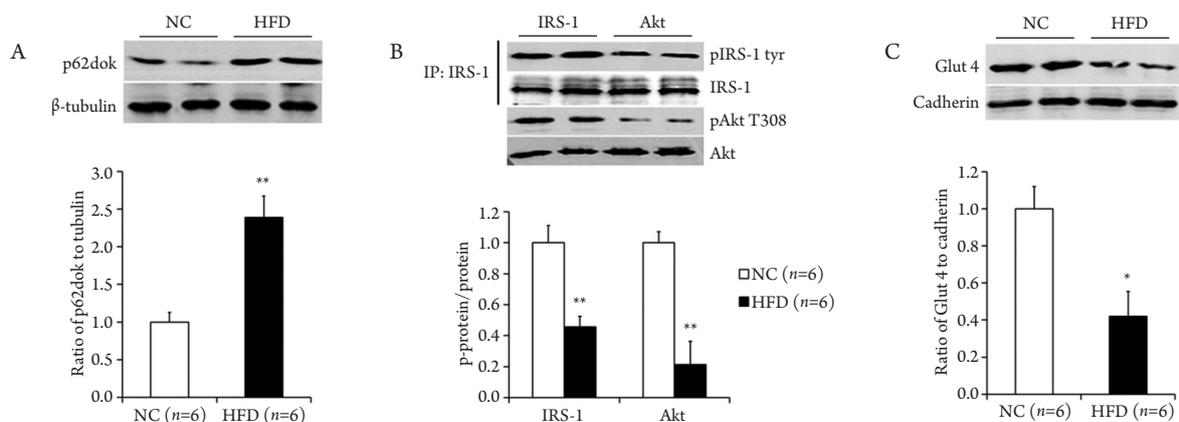


图1 高脂饮食对脂肪组织胰岛素信号转导的影响

### Figure 1 Effects of high-fat-diet on insulin signaling transduction

(A)对p62dok表达的影响; (B)对IRS-1和Akt磷酸化的影响; (C)对Glut 4表达的影响。与正常饮食组对比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。NC: 正常饮食; HFD: 高脂饮食; IP: 免疫沉淀。

(A) Effects on p62dok levels; (B) Effects on phosphorylation of IRS-1 and Akt; (C) Effects on Glut 4 expressions. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs the normal chow group. NC: Normal Chow; HFD: High Fat Diet; IP: Immunoprecipitation.

### 2.2 游离脂肪酸增加 p62dok 表达、抑制胰岛素信号转导

与正常对照组比较, Palmitate可显著增加3T3-L1脂肪细胞中p62dok的表达(图2A, 2B), 并抑制胰岛素诱导的IRS-1酪氨酸磷酸化和AKT T308磷酸化(图2C, 2D), 降低细胞膜上Glut 4含量(图2E, 2F), 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.3 p62dok 基因沉默减轻游离脂肪酸所致的胰岛素抵抗

与Scramble对照组比较, p62dok/shRNA慢病毒处理可有效抑制Palmitate所致的p62dok表达增加(图3A, 3B), 改善Palmitate对AKT T308磷酸化的抑制(图3C, 3D), 增加Palmitate处理时细胞膜上Glut 4的表达(图3E, 3F), 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 但对IRS-1酪氨酸磷酸化无明显影响(图3C, 3D)。结果提示: p62dok介导游离脂肪酸诱导的脂肪细胞胰岛素抵抗。

### 2.4 p62dok 基因沉默对胰岛素抵抗的改善可被 Manumycin A 和 LY294002 抑制

与shRNA处理组比较, Manumycin A和LY294002处理可以逆转游离脂肪酸处理时p62dok基因沉默对AKT T308磷酸化的改善作用(图4A, 4B), 但不影响IRS-1酪氨酸磷酸化(图4A); 而U0126处理无上述影响(图4C, 4D)。结果表明: p62dok通过Ras/PI3K信号通路调节AKT的磷酸化或者活性。

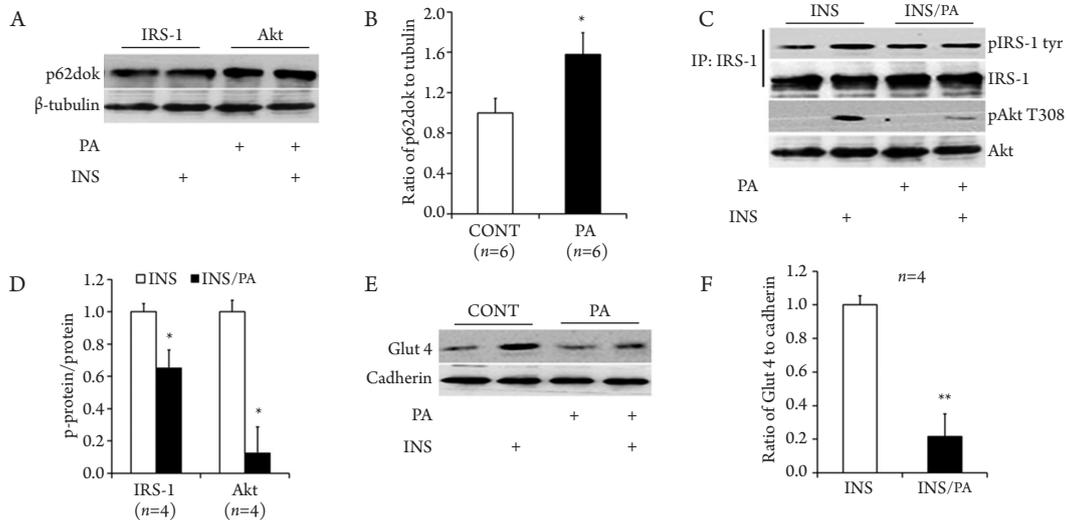


图2 Palmitate对3T3-L1脂肪细胞胰岛素信号转导的影响

**Figure 2 Effects of palmitate (PA) on insulin (INS) signaling transduction in 3T3-L1 adipocytes**

(A)对p62dok表达的影响; (B)对照细胞和PA处理细胞p62dok表达的定量分析; (C)对胰岛素诱导的IRS-1和Akt磷酸化的影响; (D)对照细胞和PA处理细胞胰岛素诱导的IRS-1和Akt磷酸化的定量分析; (E)对胰岛素诱导的细胞膜Glut 4表达的影响; (F)对照细胞与PA处理细胞胰岛素诱导的细胞膜Glut 4表达的定量分析。与正常对照或胰岛素处理组细胞相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。CONT: 正常对照组; IP: 免疫沉淀。

(A) Effects on p62dok levels; (B) Quantitative analysis of p62dok levels in control cells and PA-treated cells; (C) Effects on phosphorylation of IRS-1 and Akt; (D) Quantitative analysis of insulin-stimulated phosphorylation of IRS-1 and Akt in control cells and PA-treated cells; (E) Effects on membrane expressions of Glut 4; (F) Quantitative analysis of insulin-stimulated membrane expressions of Glut 4 in control cells and PA-treated cells. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs the control or INS-treated group. CONT: Control; IP: Immunoprecipitation.

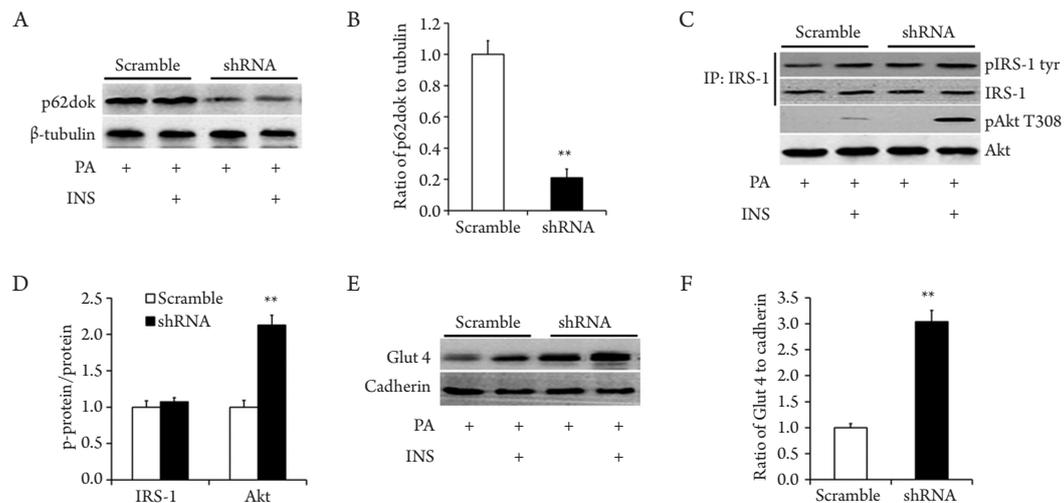


图3 p62dok基因沉默对Palmitate处理的3T3-L1脂肪细胞胰岛素信号转导的影响

**Figure 3 Effects of p62dok knockdown on insulin (INS) signaling transduction in 3T3-L1 adipocytes treated with palmitate (PA)**

(A)对p62dok表达的影响; (B)胰岛素刺激下, 对照组和p62dok基因沉默组细胞中p62dok表达的定量分析; (C)对胰岛素刺激的IRS-1和Akt磷酸化的影响; (D)胰岛素刺激下, 对照组和p62dok基因沉默组细胞IRS-1和Akt磷酸化的定量分析; (E)对细胞膜Glut 4表达的影响; (F)胰岛素刺激下, 对照组和p62dok基因沉默组细胞Glut 4膜表达的定量分析( $n=6$ )。与Scramble对照组相比, \*\* $P < 0.01$ 。Scram: Scramble对照组; IP: 免疫沉淀。

(A) Effects on p62dok levels; (B) Quantitative analysis of p62dok levels in control cells and p62dok knockdown cells in the presence of insulin stimulation; (C) Effects on insulin-stimulated phosphorylation of IRS-1 and Akt; (D) Quantitative analysis of insulin-stimulated phosphorylation of IRS-1 and Akt in control cells and p62dok knockdown cells; (E) Effects on membrane expressions of Glut 4. (F) Quantitative analysis of insulin-stimulated membrane expressions of Glut 4 in control cells and p62dok knockdown cells ( $n=6$ ). \*\* $P < 0.01$  vs the scramble control group. Scram: Scramble Control; IP: Immunoprecipitation.

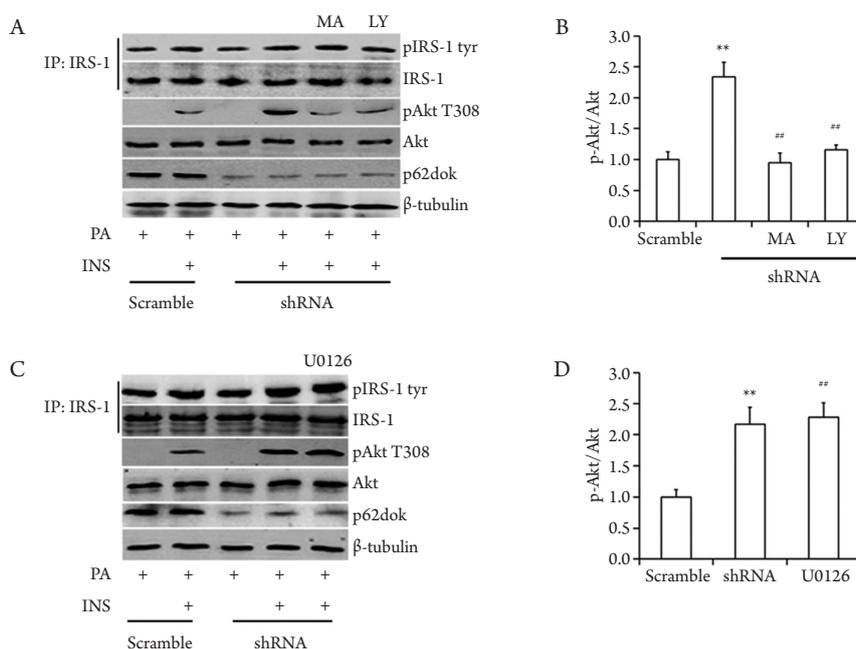


图4 抑制剂对palmitate处理的p62dok沉默的3T3-L1脂肪细胞胰岛素信号转导的影响

**Figure 4 Effects of inhibitors on insulin (INS) signaling transduction in p62dok knockdown 3T3-L1 adipocytes treated with Palmitate (PA)**

(A) 抑制剂 Manumycin A(MA)和LY294002(LY)对胰岛素刺激的IRS-1和Akt磷酸化的影响; (B)图A中胰岛素刺激的Akt磷酸化的定量分析; (C)抑制剂U0126对胰岛素刺激的IRS-1和Akt磷酸化的影响; (D)图C中胰岛素刺激的Akt磷酸化的定量分析 ( $n=4$ )。与对照组相比,  $**P<0.01$ ; 与p62dok基因沉默组相比,  $**P<0.01$ 。PA: Palmitate; INS: 胰岛素; IP: 免疫沉淀。

(A) Effects of Ras inhibitor Manumycin A (MA) and PI3K inhibitor LY294002 (LY) on insulin-stimulated phosphorylation of IRS-1 and Akt; (B) Quantitative analysis of insulin-stimulated Akt phosphorylation in A; (C) Effect of MEK inhibitor U0126 on insulin-stimulated phosphorylation of IRS-1 and Akt; (D) Quantitative analysis of insulin-stimulated Akt phosphorylation in C ( $n=4$ ).  $**P<0.01$  vs the scramble control group;  $**P<0.01$  vs the p62dok knockdown group. IP: Immunoprecipitation.

### 3 讨论

胰岛素抵抗是2型糖尿病发生发展的重要原因之一, 在导致胰岛素抵抗的众多原因中, 胰岛素信号转导系统中各信号分子的变化具有极其重要的地位<sup>[2-7,15-16]</sup>。胰岛素的作用由胰岛素与其受体结合后所引发的一系列信号转导完成, 包括启动受体自磷酸化、激活受体酪氨酸激酶、激活Ras/MAPK和IRS-1/PI3K/AKT信号通路等。其中, AKT可通过Glut 4调节葡萄糖的入胞作用, 从而对血糖进行调节<sup>[16]</sup>。因此, IRS-1/PI3K/AKT信号通路中各信号分子的变化, 可通过各种不同的机制影响到血糖浓度的变化<sup>[2-7,15]</sup>, 从而影响2型糖尿病的发生与发展。

本研究高脂饮食或游离脂肪酸处理导致小鼠脂肪组织或3T3-L1脂肪细胞p62dok蛋白水平明显增加; 同时, 脂肪组织或细胞出现胰岛素抵抗, 提示p62dok的表达可能与高脂诱导的胰岛素抵抗有

关。Hosooka等<sup>[13]</sup>发现高脂饮食可诱导白色脂肪组织中p62dok的含量, 而敲减p62dok的小鼠可抵制高脂诱导的体重增加、改善葡萄糖耐量、降低血糖浓度和血清胰岛素含量, 表明p62dok表达的上调可降低胰岛素敏感性、对能量代谢具有负调控作用; 此外, 对敲减p62dok的3T3-L1脂肪细胞而言, 游离脂肪酸所致的AKT T308磷酸化程度降低, 以及Glut 4膜位移减少部分被抑制, 表明敲减p62dok可改善游离脂肪酸诱导的胰岛素抵抗。同时, 这些资料也表明: 脂毒性可能通过提高p62dok表达而导致胰岛素抵抗。与本实验结果相一致。

p62dok是胰岛素受体的直接底物, 在胰岛素刺激下可发生磷酸化, 并可以通过对Ras活性的调节而调节AKT和MAPK的活性<sup>[10]</sup>。由于敲减p62dok可恢复AKT磷酸化, 但不能逆转游离脂肪酸对IRS-1酪氨酸磷酸化的降低作用, 表明p62dok对AKT活性的调节不依赖于IRS-1。进一步研究发现: 在游离脂肪酸处理的敲减p62dok的3T3-L1脂

肪细胞中, Ras抑制剂Manumycin A和PI3K抑制剂LY294002可导致AKT T308和AKT S473磷酸化降低, 提示p62dok对胰岛素抵抗的抑制作用依赖于Ras/PI3K信号通路。增加的MAPK是导致胰岛素抵抗的另一个重要原因<sup>[17-19]</sup>。研究<sup>[17,19]</sup>表明: 2型糖尿病个体脂肪细胞中MAPK基础磷酸化增加<sup>[18]</sup>, 而增加的MAPK磷酸化可降低IRS-1的表达、导致IRS-1丝氨酸磷酸化的增加, 从而导致胰岛素抵抗。本研究中IRS-1酪氨酸磷酸化并不因p62dok敲减而改变; 此外, 对敲减p62dok的3T3-L1脂肪细胞, ERK抑制剂U0126并不改变游离脂肪酸对AKT T308磷酸化的影响。因而, p62dok对胰岛素抵抗的影响不依赖MAPK。

综上所述, 本研究证实高脂可提高脂肪细胞p62dok表达, 而增加的p62dok表达通过抑制Ras/PI3K/AKT信号通路导致胰岛素抵抗。这一发现为高脂诱导的脂肪细胞胰岛素抵抗提供了新的理论解释。

## 参考文献

1. Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090-1101.
2. Thompson AK, Minihiene AM, Williams CM. Trans fatty acids, insulin resistance and diabetes[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2011, 65(5): 553-564.
3. Unger RH, Clark GO, Scherer PE, et al. Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1801(3): 209-214.
4. Gastaldelli A. Role of beta-cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 93(Suppl 1): 60-65.
5. Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation[J]. *Diabetes*, 2011, 60(10): 2441-2449.
6. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2011, 18(2): 139-143.
7. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism[J]. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2267-2277.
8. Yamanashi Y, Tamura T, Kanamori T, et al. Role of the rasGAP-associated docking protein p62(dok) in negative regulation of B cell receptor-mediated signaling[J]. *Genes Dev*, 2000, 14(1): 11-16.
9. Di Cristofano A, Niki M, Zhao M, et al. p62(dok), a negative regulator of Ras and mitogen-activated protein kinase (MAPK) activity, opposes leukemogenesis by p210(bcr-abl)[J]. *J Exp Med*, 2001, 194(3): 275-284.
10. Wick MJ, Dong LQ, Hu D, et al. Insulin receptor-mediated p62dok tyrosine phosphorylation at residues 362 and 398 plays distinct roles for binding GTPase-activating protein and Nck and is essential for inhibiting insulin-stimulated activation of Ras and Akt[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(46): 42843-42850.
11. Noguchi T, Matozaki T, Inagaki K, et al. Tyrosine phosphorylation of p62(Dok) induced by cell adhesion and insulin: possible role in cell migration[J]. *EMBO J*, 1999, 18(7): 1746-1760.
12. Hosooka T, Noguchi T, Nagai H, et al. Inhibition of the motility and growth of B16F10 mouse melanoma cells by dominant negative mutants of Dok-1[J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(16): 5437-5446.
13. Hosooka T, Noguchi T, Kotani K, et al. Dok1 mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and obesity through modulation of PPAR-gamma phosphorylation[J]. *Nat Med*, 2008, 14(2): 188-193.
14. Sun S, Liu Y, Lu J, et al. The inhibitory effect of PKCtheta on adiponectin expression is mediated by ERK in 3T3-L1 adipocytes[J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(1): 8-15.
15. Bhattacharya S, Dey D, Roy SS. Molecular mechanism of insulin resistance[J]. *J Biosci*, 2007, 32(2): 405-413.
16. Pirola L, Johnston AM, Van Obberghen E. Modulation of insulin action[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(2): 170-184.
17. Aguirre V, Werner ED, Giraud J, et al. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action[J]. *Biol Chem*, 2002, 277(2): 1531-1537.
18. Carlson CJ, Koterski S, Sciotti RJ, et al. Enhanced basal activation of mitogen-activated protein kinases in adipocytes from type 2 diabetes: potential role of p38 in the downregulation of GLUT4 expression[J]. *Diabetes*, 2003, 52(3): 634-641.
19. Rondinone CM, Wang LM, Lonroth P, et al. Insulin receptor substrate (IRS) 1 is reduced and IRS-2 is the main docking protein for phosphatidylinositol 3-kinase in adipocytes from subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(8): 4171-4175.

本文引用: 田孝军, 孙舟. p62dok在脂质诱导的脂肪细胞胰岛素抵抗中的作用[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(6): 1153-1158. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.003

**Cite this article as:** TIAN Xiaojun, SUN Zhou. Role of p62dok in lipid-induced insulin resistance in adipocytes[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(6): 1153-1158. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.003