

本文引用: 夏梦蝶, 廖 韦, 向 琼, 等. 去唾液酸糖蛋白受体 1 在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(6): 541-545.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-06-0541-05

· 文献综述 ·

去唾液酸糖蛋白受体 1 在动脉粥样硬化中的研究进展

夏梦蝶, 廖 韦, 向 琼, 崔雨婷, 周雅婷, 甘 霓, 唐志晗

(南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室 湖南省动脉硬化性疾病国际
科技创新合作基地 南华大学衡阳医学院, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 去唾液酸糖蛋白受体 1; 动脉粥样硬化; 脂质代谢; 心血管疾病

[摘 要] 心血管疾病严重威胁全球人类的生命健康, 动脉粥样硬化是其主要的病理学基础。动脉粥样硬化是一种脂质代谢紊乱引发的慢性血管壁炎症过程。去唾液酸糖蛋白受体 1 作为凝集素家族成员, 参与血清糖蛋白的内吞和降解, 在多种生理过程中发挥重要作用。有研究表明去唾液酸糖蛋白受体 1 突变与低密度脂蛋白胆固醇水平等心血管疾病风险相关, 提示去唾液酸糖蛋白受体 1 可能与动脉粥样硬化的发生发展有着紧密的联系。本文就去唾液酸糖蛋白受体 1 在动脉粥样硬化中的作用进行综述, 并对其可能的机制进行总结。

[中图分类号] R543.5

[文献标识码] A

Research progress of asialoglycoprotein receptor 1 in atherosclerosis

XIA Mengdie, LIAO Wei, XIANG Qiong, CUI Yuting, ZHOU Yating, GAN Ni, TANG Zhihan

(Institute of Cardiovascular Disease, University of South China & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & Human International Scientific and Technological Cooperation Base of Arteriosclerotic Disease & Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] asialoglycoprotein receptor 1; atherosclerosis; lipid metabolism; cardiovascular disease

[ABSTRACT] Atherosclerosis is the main pathological basis of cardiovascular disease, which is a serious threat to human health all over the world. Atherosclerosis is a chronic inflammatory process of vascular wall caused by lipid metabolism disorder. As a member of the lectin family, the asialoglycoprotein receptor 1 is involved in endocytosis and degradation of serum glycoproteins, and plays an important role in various physiological processes. Studies have shown that the asialoglycoprotein receptor 1 mutations are associated with cardiovascular disease risk such as low density lipoprotein cholesterol levels, suggesting that asialoglycoprotein receptor 1 may be closely associated with the development and progression of atherosclerosis. This article reviews the role of the asialoglycoprotein receptor 1 in atherosclerosis and its possible mechanisms.

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)严重危害人类健康。目前, 中国心血管疾病死亡占城乡居民死亡原因的首位。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)作为 CVD 的主要病理生理基础, 其发生发展是多个危险因素相互作用的结果, 其中血脂代谢紊乱发挥着重要的作用^[1]。大量的临床研究表明, 纠正血脂代谢紊乱对缓解 As 有明显的益处^[2]。除此之外, 炎症的激活和血栓的形成也能促进 As 的进展^[3]。

去唾液酸糖蛋白受体 1(asialoglycoprotein receptor 1, ASGPR1)作为去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycop-

rotein receptor, ASGPR)的主要亚基, 介导含去唾液酸化糖链的糖蛋白或糖脂的内吞和降解, 进而维持其动态平衡^[4]。目前已经明确有许多 ASGPR1 配体参与了糖蛋白代谢、脂质代谢、凝血以及自身免疫性炎症等过程^[5-7]。越来越多的研究表明 ASGPR1 在 As 中发挥着重要作用。流行病学研究表明 ASGPR1 基因突变会降低 CVD 的患病风险^[8], 动物实验研究发现 ASGPR1 缺失可以减缓 As 斑块的形成^[9]。另外, ASGPR1 第 4 内含子的功能缺失突变, 即 ASGPR1 del12 突变, 可影响血液中低密度脂

[收稿日期] 2022-02-25

[修回日期] 2022-04-04

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81770454); 湖南卫健委 2020 年重点指导课题(20201905)

[作者简介] 夏梦蝶, 硕士研究生, 研究方向为脂代谢紊乱的发生机制与防治, E-mail 为 xia_mengdie1205@163.com。唐志晗, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为脂代谢紊乱的发生机制与防治, E-mail 为 9906430@qq.com。

蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平^[8]。有证据表明 ASGPR1 与 As 的其他危险因素,如炎症激活、血小板异常等存在联系^[9-10]。综上,ASGPR1 可能在 As 的发生发展中发挥重要作用。本文就 ASGPR1 在 As 中的作用及可能的机制进行综述。

1 ASGPR1 的基本特征

ASGPR 是 C 型凝集素家族的成员,主要在肝细胞中表达,是一种跨膜蛋白,能通过特异性识别糖蛋白末端暴露的半乳糖(galactose, Gal)或 N-乙酰半乳糖胺(N-acetylgalactosamine, GalNAc)残基发生内吞作用,将配体输送至溶酶体降解,然后受体再循环,回复至细胞膜表面^[11](图 1)。ASGPR 存在 ASGPR1 和 ASGPR2 两种亚基,它们可以以不同的形式和比例在膜表面形成二聚体或聚合物,从而表现出不

同的底物选择性、结合亲和力和内吞效率。研究证明,当 ASGPR1 和 ASGPR2 以 2 : 1 的比例形成三聚体时,其表现出更强的结合力和更高的内吞效率^[12]。Ruiz 等^[13]研究表明,与 ASGPR2 相比,ASGPR1 对 GalNAc 和蛋白水解选择性更高,且更难从低聚物中分离出来。以上结论表明,ASGPR1 更有可能作为配体的结合核心,而 ASGPR2 则发挥辅助作用。

ASGPR1 主要在肝实质细胞内表达。动物实验证实,ASGPR1 转录组在第 17 天小鼠胚胎肝脏中表达,并迅速增加直至成年^[14]。Geuze 等^[11]研究表明,约 65% 的 ASGPR1 分布在细胞内,主要位于运输相关的细胞器如内质网或高尔基体上等,剩余的 35% 分布在质膜上。除肝实质细胞外,ASGPR1 还可以在其他细胞中被检测到,如小肠上皮细胞^[15]、外周血单核细胞^[16]以及巨噬细胞^[17]等。有趣的是,在 ASGPR1 基因敲除小鼠中并没有表现出明显的表型异常和寿命缩短,对正常生长发育也没有显著影响^[18]。

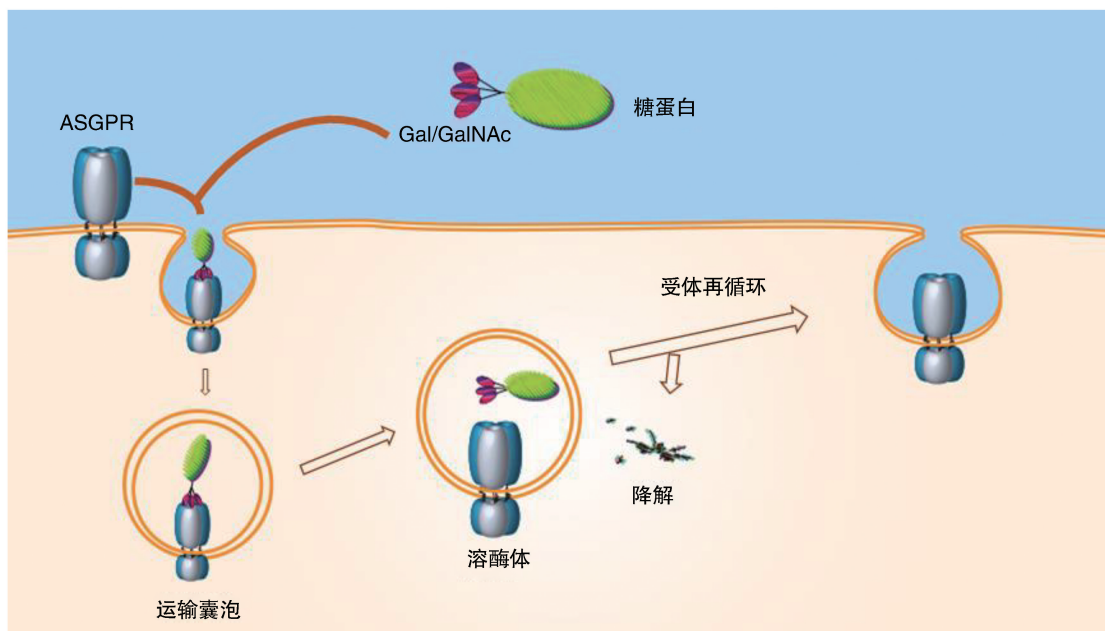


图 1. ASGPR 调节糖蛋白内吞和降解的分子机制

ASGPR 主要表达于肝细胞表面网格蛋白富集处,ASGPR 能通过特异性识别糖蛋白暴露的 Gal 或 GalNAc 残基末端,通过内化作用迅速吞噬入肝细胞,并输送至溶酶体进行降解,受体本身则回到细胞膜表面,等待下一次循环。

Figure 1. Molecular mechanism of ASGPR regulating glycoprotein endocytosis and degradation

2 ASGPR1 参与动脉粥样硬化的血脂调节

2.1 ASGPR1 与血脂的人群研究

高脂血症时,包括低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)在内的大量脂质通过血管内皮细胞浸润到内膜下,诱发 As 病变。通过对 2 636 个冰

岛人的基因组进行测序,并对大约 39 800 个冰岛人获得的 2 530 万个变异基因进行估算,发现染色体 17p13.1 中 7 个相关的非编码单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点与非高密度脂蛋白胆固醇(non-high density lipoprotein cholesterol, non-HDLc)密切相关,通过进一步测序发现与

ASGPR1 del12 突变的相关性最强。ASGPR1 del12 突变的特征在第 4 内含子第 12 碱基对的缺失,从而导致移码突变使终止密码子提前激活,表现为 ASGPR1 的表达和功能严重受损。结果显示,del12 突变杂合子携带者的 LDLC 水平明显降低。扩展的数据样本显示 ASGPR1 del12 突变还与高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)的增加以及甘油三酯(triglyceride, TG)的降低有关。除 ASGPR1 del12 突变外,ASGPR1 的另外一种功能丧失型突变 p. W158X(在 158 位插入了一个终止密码子)也对血脂水平造成了相同的影响^[8]。除了循环中的 ASGPR1 水平,单核细胞 ASGPR1 的表达也对血浆脂质水平产生影响。在一项对年龄 60 岁以下的人群研究进行多元线性回归分析发现,ASGPR1 基因在外周血单核细胞中的表达与血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)、LDLC 水平呈显著正相关^[19]。

2.2 ASGPR1 与血脂的动物实验研究

为了明确 ASGPR1 对血浆脂质水平的影响,研究者们用了多种不同的动物模型来进行更深入地探究。Xu 等^[20]利用 CRISPR/Cas9 技术建立了 ASGPR1 基因敲除小鼠,禁食过夜后测定小鼠部分血清生物化学指标,发现 ASGPR1 基因敲除小鼠 TC、LDLC、HDLC 和 TG 水平均有下降。该课题组采用高效液相色谱进一步检测,发现与之前的结果一致,乳糜微粒(chylomicron, CM)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)/LDL、HDL 含量下降。这一研究显示 ASGPR1 基因敲除小鼠重复了人群携带者的表型,各项血脂均有不同程度的降低,其中 LDLC 降低最为显著,而且敲除一半和全部敲除 ASGPR1 导致的表型程度呈现剂量效应,证明 ASGPR1 是调节血脂理想的药物干预靶点。

脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]与纤溶酶原高度同源,可通过竞争性抑制纤维蛋白溶解促进 As 发展。Hrzenjak 等^[21]观察到,ASGPR 敲除小鼠的 Lp(a)分解代谢速度比 WT 小鼠快 8 倍。考虑到猪在解剖、遗传及生理上与人类的相似性^[22],Xie 等^[9]通过 CRISPR/Cas9 基因编辑方法建立 ASGPR1 基因缺失的猪模型来探索 ASGPR1 在 As 中的作用,实验猪以高脂饮食喂养 12 个月,结果发现野生型猪的主动脉中出现大量的脂质条纹,而 ASGPR1 基因缺失猪的主动脉中脂质条纹并不明显;同时,苏木精-伊红和弹性纤维染色结果也显示,与野生型猪相比,ASGPR1 基因缺失猪主动脉 As 病变明显减轻。研究还发现,尽管在高脂饮食条件下,ASGPR1 基因缺失血液 non-HDLc、LDLC、TC、TG 和极低密度脂蛋白胆

固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDLC)水平增加并不明显。以上证据表明,ASGPR1 缺乏可能通过降低血浆脂质水平抑制 As 的发生和发展。

2.3 ASGPR1 调节血脂的作用机制

关于 ASGPR1 调控血浆脂质代谢的潜在机制,多个研究小组从不同角度进行了探讨。一些研究者认为 ASGPR1 可能直接参与了一些脂蛋白的清除,如 LDL 颗粒、CM 残体。Windler 等^[23]在体内实验和体外实验中证明,ASGPR 可以与 LDL 颗粒和 CM 残体结合,并有助于肝脏中 LDL 和 CM 残体的清除。另有研究认为 ASGPR 可能通过作用于低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)等脂蛋白受体来调节血浆脂质。Susan-Resiga 等^[14]发现 ASGPR1 可以通过非前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9)途径调控 LDLR 的表达。Xie 等^[9]研究也证实,ASGPR1 基因缺失猪的肝脏中 LDLR 蛋白水平升高,而血浆中 PCSK9 无明显变化。ASGPR1 作为凝集素,具有一个特殊的碳水化合物识别域,可以与含 Gal 或 GalNAc 的残基结合,其中糖类识别区域(carbohydrate recognition domain, CRD)上第 240 位的谷氨酰胺、第 244 位的色氨酸和第 253 位的谷氨酸是碳水化合物结合的关键位点。为了探究 ASGPR1 与 LDLR 之间可能的相互作用方式,Susan-Resiga 等^[14]构建了 ASGPR1 碳水化合物结合突变体 Q240A/W244A/E253A(QA/WA/EA),该突变体失去了碳水化合物结合能力。随后,免疫共沉淀试验表明,野生型 ASGPR1 既能与未成熟的 LDLR(非 O 端糖基化)结合,也能与成熟的 LDLR(N 端和 O 端糖基化)结合,而 ASGPR1 突变体 QA/WA/EA 主要与非糖基化的未成熟的 LDLR 结合。这些结果表明,ASGPR1 既可以以糖依赖也可以以非糖依赖形式与 LDLR 结合。

最近有研究认为 ASGPR1 可能参与了脂蛋白代谢相关酶的调节。核内固醇调节元件结合蛋白(sterol-regulatory element binding protein, SREBP)参与调节脂肪酸、胆固醇代谢调节。研究发现,当 HepG2 细胞 ASGPR1 基因敲除后,胰岛素诱导基因 1(insulin induced gene 1, INSIG1)蛋白表达增高,INSIG1 可调控 SREBP 锚定在内质网上,减少其蛋白表达;分别在 ASGPR1 基因敲除小鼠和 ASGPR1 敲除的肝细胞上敲低 INSIG1 表达或恢复 ASGPR1 表达,均能有效逆转 ASGPR1 敲除引起的脂质吸收增多以及分泌减少的表型,这提示 ASGPR1 可通过

INSIG1-SREBP 轴维持血脂稳态^[9]。除此之外, Xie 等^[9]还发现 ASGPR1 缺乏能通过下调羟甲基戊二酰辅酶 A (hydroxy methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶导致肝脏从头合成胆固醇减少。

3 ASGPR1 参与动脉粥样硬化炎症的调控

冰岛人群研究发现^[24], ASGPR1 del12 突变可使 CVD 患病风险降低 34%, 这个降低的比例超过了其所降低胆固醇水平带来的效果, 提示 ASGPR1 突变对 CVD 的保护作用不仅仅是通过血脂调节来实现的, 可能还存在着其他的作用机制。在 As 的发生发展中, 无论是从脂质条纹的出现到 As 斑块的形成还是斑块的破裂, 炎症反应贯穿于各个阶段。有研究发现, 与野生型猪相比, 高脂饮食 6 个月后, ASGPR1 基因缺失猪主动脉弓部 As 斑块内巨噬细胞数量明显减少, 提示 ASGPR1 有可能影响巨噬细胞向 As 斑块中募集^[9]。正常情况下 ASGPR 定位在肝细胞的基底外侧膜, 而在肝脏炎症期间向小管膜转移^[25-26], 这表明炎症可以改变 ASGPR1 的定位和聚集。除此之外, 有证据表明一些炎症细胞因子可以影响 ASGPR1 的表达和功能。炎症细胞因子如白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 能够促进肝细胞 ASGPR 合成的直接增加, 从而导致细胞表面 ASGPR 数量增多^[27]。除了数量, ASGPR1 的功能也会受到影响。Marshall 等^[28]报道, 细胞因子如干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2) 和 TNF 等可以抑制 ASGPR 与配体的结合, 从而抑制其在肝脏的摄取功能。这些研究提示, 炎症与 ASGPR1 能够互相作用, 炎症状态能够影响 ASGPR1 的合成和聚集, 反过来, ASGPR1 也能影响炎症发生时炎症细胞的数量和作用, 但其在 As 炎症中具体的分子作用机制还有待于进一步研究。

4 ASGPR1 参与动脉粥样硬化的凝血调节机制

血小板在 As 的形成和发展中起着重要作用。当血小板附着在血管内壁被激活的内皮细胞上, 不仅可导致 As 斑块形成, 而且在斑块破裂时还可触发急性动脉血栓形成。在这一过程中, 血小板的黏附、聚集和活化都是通过血小板表面膜糖蛋白的功能来实现的。已知部分糖蛋白, 如 P-选择素和糖蛋

白 b α , 是通过 ASGPR1 途径的肝脏清除, 从而影响其生理功能^[29]。另外, 血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 作为内皮细胞损伤或功能障碍的重要指标, 与 As 的发生和预后密切相关^[30]。Grewal 等^[6]观察到, 与野生型小鼠相比, ASGPR1 缺陷小鼠的循环血浆 vWF 水平增加了 1.5 倍, 参与稳定血液循环的凝血活性血浆因子 VIII 水平也同时增加。ASGPR1 能识别摄取循环中去唾液化的血小板, 通常也认为是衰老的血小板, 并通过 Janus 激酶 2/信号转导及转录激活因子 3 途径促进肝内促血小板生成素的表达, 从而调节其生成^[31-32]。这些结果提示, ASGPR1 能够影响血小板的表达水平和功能状态, 参与血液凝血功能的调节, 从而可能参与 As 病变的发生以及血栓形成。

5 小结与展望

ASGPR1 作为凝集素, 可以介导循环糖蛋白在肝细胞的内存和降解。由于 ASGPR1 特异性高表达于肝脏, 肝外细胞上表达极少, 使得药物和基因的肝细胞靶向传递、肝脏成像等成为人们研究的重点^[33-34], 而且当前已有多种 GalNAc-siRNA 结合药物进入临床试验^[35]。一项关于 ASGPR1 基因突变可降低 CVD 患病风险的研究提示, ASGPR1 可能在 As 的发生发展中发挥重要作用^[8]。目前的研究表明, ASGPR1 可能通过参与血脂代谢、炎症反应以及凝血功能调节等影响 As 的发生发展。但是, ASGPR1 与 As 的研究还有几个方面需要推进: 一是 As 危险因素对 ASGPR1 表达的影响要加快研究, 应明确 ASGPR1 在 As 发生发展过程中表达的时空规律; 二是 ASGPR1 调节血脂的确切分子机制还需进一步阐明, 其作用的下游蛋白除了 LDLR 之外是否还有新的靶标; 三是 ASGPR1 对 As 炎症的影响作用还需进一步明确, 还需提供更多的临床证据和实验数据来证实 ASGPR1 与 As 炎症之间的关系; 四是要开展基于以 ASGPR1 为靶点的药物研究。相信 ASGPR1 有可能是继 PCSK9 之后有望成为 As 防治的又一新靶点。

[参考文献]

- [1] 彭琴, 周琴怡, 黄柯, 等. 早发冠心病相关脂质代谢基因变异的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(3): 264-270.
- [2] 周明刚, 邓学军, 罗贵全, 等. 血脂及血管内皮指标与冠心病患者疾病程度的相关性分析[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(6): 611-613.
- [3] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 56.

- [4] SPRINGER A D, DOWDY S F. GalNAc-siRNA conjugates: leading the way for delivery of RNAi therapeutics[J]. *Nucleic Acid Ther*, 2018, 28(3): 109-118.
- [5] RIGOPOULOU E I, ROGGENBUCK D, SMYK D S, et al. Asialoglycoprotein receptor (ASGPR) as target autoantigen in liver autoimmunity: lost and found[J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 12(2): 260-269.
- [6] GREWAL P K, UCHIYAMA S, DITTO D, et al. The ashwell receptor mitigates the lethal coagulopathy of sepsis[J]. *Nat Med*, 2008, 14(6): 648-655.
- [7] IGDOURA S A. Asialoglycoprotein receptors as important mediators of plasma lipids and atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(2): 209-212.
- [8] NIOI P, SIGURDSSON A, THORLEIFSSON G, et al. Variant ASGR1 associated with a reduced risk of coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(22): 2131-2141.
- [9] XIE B, SHI X, LI Y, et al. Deficiency of ASGR1 in pigs recapitulates reduced risk factor for cardiovascular disease in humans[J]. *PLoS Genet*, 2021, 17(11): e1009891.
- [10] YEUNG J, LI W, HOLINSTAT M. Platelet signaling and disease: targeted therapy for thrombosis and other related diseases[J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(3): 526-548.
- [11] GEUZE H J, SLOT J W, GJ S, et al. Intracellular site of asialoglycoprotein receptor-ligand uncoupling: double-label immunoelectron microscopy during receptor-mediated endocytosis[J]. *Cell*, 1983, 32(1): 277-287.
- [12] GREWAL P K. The Ashwell-Morell receptor[J]. *Methods Enzymol*, 2010, 479: 223-241.
- [13] RUIZ N, DRICKAMER K. Differential ligand binding by two subunits of the rat liver asialoglycoprotein receptor[J]. *Glycobiology*, 1996, 6(5): 551-559.
- [14] SUSAN-RESIGA D, GIRARD E, ESSALMANI R, et al. Asialoglycoprotein receptor 1 is a novel PCSK9-independent ligand of liver LDLR cleaved by furin[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(4): 101177.
- [15] MU J Z, FALLON R J, SWANSON P E, et al. Expression of an endogenous asialoglycoprotein receptor in a human intestinal epithelial cell line, Caco-2[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1994, 1222(3): 483-491.
- [16] HARRIS R L, VAN DEN BERG C W, BOWEN D J. ASGR1 and ASGR2, the genes that encode the asialoglycoprotein receptor (ashwell receptor), are expressed in peripheral blood monocytes and show interindividual differences in transcript profile[J]. *Mol Biol Int*, 2012; 283974.
- [17] PARIS L L, CHIHARA R K, SIDNER R A, et al. Differences in human and porcine platelet oligosaccharides may influence phagocytosis by liver sinusoidal cells in vitro[J]. *Xenotransplantation*, 2012, 19(1): 31-39.
- [18] TOZAWA R, ISHIBASHI S, OSUGA J, et al. Asialoglycoprotein receptor deficiency in mice lacking the major receptor subunit. Its obligate requirement for the stable expression of oligomeric receptor[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(16): 12624-12628.
- [19] ZHAO X, TANG B, SHI Z H, et al. Asialoglycoprotein receptor 1 gene expression in peripheral blood monocytes associates with serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol levels[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(12): 1505-1506.
- [20] XU Y, TAO J, YU X, et al. Hypomorphic ASGR1 modulates lipid homeostasis via INSIG1-mediated SREBP signaling suppression[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(19): e147038.
- [21] HRZENJAK A, FRANK S, WO X, et al. Galactose-specific asialoglycoprotein receptor is involved in lipoprotein (a) catabolism[J]. *Biochem J*, 2003, 376(Pt 3): 765-771.
- [22] BASSOLS A, COSTA C, ECKERSALL P D, et al. The pig as an animal model for human pathologies: a proteomics perspective[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2014, 8(9/10): 715-731.
- [23] WINDLER E, GREEVE J, LEVKAU B, et al. The human asialoglycoprotein receptor is a possible binding site for low-density lipoproteins and chylomicron remnants[J]. *Biochem J*, 1991, 276(Pt 1): 79-87.
- [24] NIOI P, SIGURDSSON A, THORLEIFSSON G, et al. Variant ASGR1 associated with a reduced risk of coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(22): 2131-2141.
- [25] BURGESS J B, BAENZIGER J, BROWN W R. Abnormal surface distribution of the human asialoglycoprotein receptor in cirrhosis[J]. *Hepatology*, 1992, 15(4): 702-706.
- [26] BECKER S, SPIESS M, KLENK H D. The asialoglycoprotein receptor is a potential liver-specific receptor for Marburg virus[J]. *J Gen Virol*, 1995, 76(Pt 2): 393-399.
- [27] NAKAYA R, KOHGO Y, MOGI Y, et al. Regulation of asialoglycoprotein receptor synthesis by inflammation-related cytokines in HepG2 cells[J]. *J Gastroenterol*, 1994, 29(1): 24-30.
- [28] MARSHALL J S, GREEN A M, PENSKY J, et al. Measurement of circulating desialylated glycoproteins and correlation with hepatocellular damage[J]. *J Clin Invest*, 1974, 54(3): 555-562.
- [29] LI R, HOFFMEISTER K M, FALET H. Glycans and the platelet life cycle[J]. *Platelets*, 2016, 27(6): 505-511.
- [30] O'SULLIVAN J M, WARD S, LAVIN M, et al. von Willebrand factor clearance-biological mechanisms and clinical significance[J]. *Br J Haematol*, 2018, 183(2): 185-195.
- [31] REUSSWIG F, FAZEL M N, BRECHTENKAMP M, et al. Efficiently restored thrombopoietin production by Ashwell-Morell receptor and IL-6R induced Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription signaling early after partial hepatectomy[J]. *Hepatology*, 2021, 74(1): 411-427.
- [32] GROZOVSKY R, BEGONJA A J, LIU K, et al. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling[J]. *Nat Med*, 2015, 21(1): 47-54.
- [33] YANG X, WANG X, HONG H, et al. Galactosylated chitosan-modified ethosomes combined with silk fibroin nanofibers is useful in transcutaneous immunization[J]. *J Control Release*, 2020, 327: 88-99.
- [34] JUNG Y, HWANG H S, NA K. Galactosylated iodine-based small molecule I. V. CT contrast agent for bile duct imaging[J]. *Biomaterials*, 2018, 160: 15-23.
- [35] DEBACKER A J, VOUTILA J, CATLEY M, et al. Delivery of oligonucleotides to the liver with GalNAc: from research to registered therapeutic drug[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(8): 1759-1771.