

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2021.12.002

短期奥氮平给药改变 大鼠肝脏脂代谢：量效关系研究

岳 琴, 毛文星, 张浩天, 胡昌华, 刘雪梅

西南大学 药学院, 重庆 400715

摘要: 临床一线精神病治疗药物奥氮平(Olanzapine, Ola)引发糖脂代谢异常, 风险极大, 但作用机制仍不明确。模拟临床给药方式, 比较不同剂量 Ola 短期作用后介导机体脂代谢异常的差异, 并探讨其可能的机制。设置 0.25, 0.5, 1.0 和 2.0 mg/kg Ola 4 个剂量组, 连续处理 Sprague-Dawley(SD)大鼠 2 周, 检测药物引起的代谢变化以及对肝脏内脂肪合成和脂肪酸氧化相关基因的影响。结果显示: Ola 给药 2 周后, 1.0 mg/kg 和 2.0 mg/kg 处理组的体质量、血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、肝脏及脂肪组织脂质水平增加, 而低剂量组未出现明显的脂代谢副反应。此外, 奥氮平显著上调肝脏固醇调节元件结合蛋白 1(SREBP1), 进而激活下游硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(Scd1)、乙酰辅酶 A 羧化酶 1(Acc1)和脂肪酸合成酶(Fasn)等脂肪合成基因转录, 下调过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)、肉毒碱棕榈酰基转移酶 1A(CPT1A)和新型有机阳离子转运体 2(OCTN2)等脂肪酸氧化因子。因此, 奥氮平介导大鼠肝脏脂代谢紊乱存在显著剂量效应, 该效应与组织内脂肪合成相关因子 SREBP1 的上调及脂肪酸氧化相关因子 PPAR α , CPT1A 和 OCTN2 的下调相关。

关键词: 奥氮平; 脂代谢紊乱; 脂肪合成; 脂肪酸氧化; 剂量

中图分类号: R971; Q593

文献标志码: A

文章编号: 1673-9868(2021)12-0010-09

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Short-Term Administration of Olanzapine Altered Lipid Metabolism in Rat Liver ——A Study of Dose-Response Relationship

YUE Qin, MAO Wenxing, ZHANG Haotian,
HU Changhua, LIU Xuemei

School of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: Olanzapine (Ola), a first-line psychotherapeutic drug, imposes a high risk of abnormal glucose and lipid metabolism, but the mechanism is still unclear. The aim of this study was to simulate the clinical administration mode, compare the differences of lipid metabolism after short-term effect of different doses of Ola, and explore its possible mechanism. In this experiment, Sprague Dawley (SD) rats were continu-

收稿日期: 2021-02-14

基金项目: 重庆市自然科学基金项目(cstc2020jcyj-msxmX0424); 重庆市留学人员回国创业创新支持计划项目(cx2018089)。

作者简介: 岳 琴, 硕士研究生, 主要从事抗精神病药物副反应机制的研究。

ously treated with different doses of Ola (0.25, 0.5, 1.0 or 2.0 mg/kg) for two weeks by oral administration. The metabolic changes in the serum induced by Ola were measured. Then, its effects on the genes related to fat synthesis and to fatty acid oxidation in the liver were investigated. After two-week administration of Ola, the 1.0 and 2.0 mg/kg treatment groups showed a significant increase in body weight, serum triglycerides(TG),total cholesterol(TC), fasting blood glucose(FBG) and liver lipid levels, while no severe secondary reactions of lipid metabolism were observed in the low-dose groups (0.25 and 0.5 mg/kg). In addition, Ola significantly upregulated the expression of the fatty acid synthesis transcription regulator SREBP1 (sterol regulatory element binding protein 1) in the liver, and thus activated the transcription of the downstream fat synthesis genes: stearoyl CoA desaturase 1(*Scd1*), acetyl CoA carboxylase 1(*Acc1*), fatty acid synthase (*Fasn*). Ola-mediated lipid metabolism disorders have a significant dose effect, which is related to the up-regulation of fat synthesis-related factors SREBP1 and the down-regulation of fatty acid oxidation-related factors PPAR α , CPT1A, OCTN2 in the liver.

Key words: olanzapine(Ola); lipid metabolism disorder; fat synthesis; fatty acid oxidation; dose

奥氮平(Olanzapine, Ola)是二代抗精神病药物的典型代表,但长期使用容易导致患者体质量增加、肥胖及其他代谢性疾病,如高脂血症、2 型糖尿病等;Ola 诱发的脂代谢紊乱因控制不理想、且缺乏相应的预防措施致使心脑血管并发症和早逝风险大为增加^[1-4]。现阶段,Ola 介导代谢副反应的具体机制尚未明确,各研究团队以啮齿动物为模型,选择 0.5~6 mg/kg 等剂量,探究了这类药物介导代谢副反应的相关机制^[5-9]。但因实验设计中,给药方式、剂量、作用时间等差异大,研究结论仍存在诸多不一致。

本研究旨在模拟临床口服给药方式,探究临床用药剂量范围内,药物剂量与代谢副反应之间的关联,并进一步解析 Ola 介导脂代谢紊乱的可能机制,以期为合理建立动物实验模型及解决临床问题提供一定的指导。

1 材料与仪器

1.1 实验动物

SPF 级健康雌性成年 SD 大鼠 50 只,8 周龄,体质量 180~220 g,来自重庆市中药研究院实验动物研究所,实验动物生产许可证:SCXK(渝)2007-0006。大鼠每笼 2 只,于室温 22 ℃,相对湿度(50±5)%且模拟昼夜规律(7:00~19:00 开启照明)的环境下饲养;适应环境 3 d 后,训练主动口服糖丸 3 d(主动口服给药)。所有动物实验经学院实验动物伦理委员会批准实施。

1.2 药 品

Ola,美国 Lilly 药业公司,C₁₇H₂₀N₄S,CAS 号:132539-06-1。按比例将玉米淀粉(47.3%)、蔗糖(30.9%)、明胶(6.3%)和干酪素(15.5%)混合均匀后制成空白糖丸;将剥去包衣的 Ola 片剂用研钵磨成粉,按不同药物浓度称取相应质量的粉末加入到空白糖丸干粉混合物中制成含糖糖丸,4 ℃避光储存。以 2.0 mg/kg 剂量组(总质量 2.5 kg)每天给药糖丸制作为例:取 1 片奥氮平片(有效量为 5mg)去除包衣研磨成细粉后,加入按比例混合均匀的空白糖丸干粉 15 g,再次充分混匀后加水制成软糯的糖丸,并按照每只大鼠对应体质量占比称取相应质量的糖丸,将其均分为 3 份。

1.3 主要试剂

油红 O,北京鼎国昌盛生物公司(DH222-1);总 RNA 快速提取试剂盒,北京百泰克生物技术有限公司(RP1202);ChamQ SYBR qPCR Master Mix,南京诺唯赞(Q321-02);HiScript III RT SuperMix for qPCR,南京诺唯赞(R323-01);所有血清生化指标检测试剂均购自北京鼎国昌盛生物公司;抗体 SREBP1, Bioss bs-1402R;OCTN2, ABclonal (A1676);CPT1A, ABclonal (A5307);PPAR α , Wanleibio (WL00978);GAPDH(胞浆内参蛋白),Servicebio (GB11002)。

1.4 主要仪器

生化分析仪, Olympus AU400 chemistry analyser, Japan; 冰冻切片机, 德国莱卡公司(CM1900); 酶标仪, Bio-Rad (Model 680); 实时荧光定量 PCR 仪, Bio-Rad; PCR 仪, Bio-Rad; 荧光及化学发光成像系统, 上海勤翔(ChemiScope 6000 Pro).

2 方 法

2.1 药物处理

将大鼠随机分为 5 组, 适应环境及口服糖丸训练结束后, 分别给 0, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 mg/kg 的含糖丸, 每天 3 次, 每次间隔 8 h, 连续给药 14 d. 饲养及给药期间, 每天记录大鼠的体质量、摄食和饮水情况. 药物处理第 14 d, 所有动物禁食 12 h 后(过夜), 经二氧化碳窒息处死, 心脏采血, 并分别测量大鼠的肾周脂肪、卵巢周围脂肪、腹股沟脂肪、总腹部脂肪和总白色脂肪的质量^[10].

2.2 生化分析

心脏采血, 将含有促凝剂的全血放入 37 °C 水浴 30 min, 1 200 r/min 离心 10 min, 留上清并保存至 -20 °C 冰箱; 检测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)等参数; 检测 10% 肝脏匀浆中游离脂肪酸(FFA)量.

2.3 组织油红 O(ORO)染色及苏木精伊红(HE)染色

利用冰冻切片机获取 12 μm 厚度的肝脏组织切片, 复温 15 min, 用油红 O 染色 10 min, 流水冲洗去除多余的油红 O 染液, 最后用苏木素染核 10 s; 腹部白色脂肪经石蜡包埋切片后获得 4 μm 的组织切片, 采用常规 HE 染色方法进行染色; 染色结果于显微镜下观察并拍照, 相应指标用 Image Pro Plus(IPP)进行统计.

2.4 细胞免疫荧光

采用 H-DMEM(含 10% 胎牛血清)培养 HepG2 细胞至密度为 80%~90%, 铺板过夜后由 Ola(0, 2.5, 5, 10 $\mu\text{mol/L}$)处理 24 h. 磷酸缓冲液(PBS)清洗, 用 4% 多聚甲醛固定细胞 15 min; 用含 0.5% Triton X-100 的 PBS 室温通透细胞 20 min, 再用 1% BSA 封闭 1 h; 经 4 °C 一抗(1:50)孵育过夜, 37 °C 避光孵育二抗(CY3)1 h; DAPI(4',6-二脒基-2-苯基吡啶)孵育 5 min, 荧光显微镜下观察拍照, 合并后得到 MERGE 图像.

2.5 总 RNA 提取及 RT-PCR 检测

按试剂盒方法提取肝脏总 RNA, 取 1 μg RNA 逆转录得到 cDNA, 用 SYBR 进行荧光定量. 每个样本做 3 个平行, 以 *Gapdh* 和 *Rpl13a* 为内参基因, 以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 mRNA 相对表达量.

2.6 蛋白提取及 Western blot 检测

肝脏组织加入蛋白裂解液后(含 PMSF)在均质破碎仪上匀浆, 冰上裂解 30 min, 离心取上清, 用 BCA 法测蛋白浓度. 蛋白样品经 SDS-PAGE 电泳分离, 转印到 PVDF 膜上, 5% 脱脂奶粉封闭, 4 °C 孵育一抗过夜, 室温孵育二抗 1 h, ECL 化学发光显影, Quantity One 统计灰度值^[11], 每个样本重复 2 次实验, GAPDH 为胞浆内参蛋白, H3 为核内参蛋白.

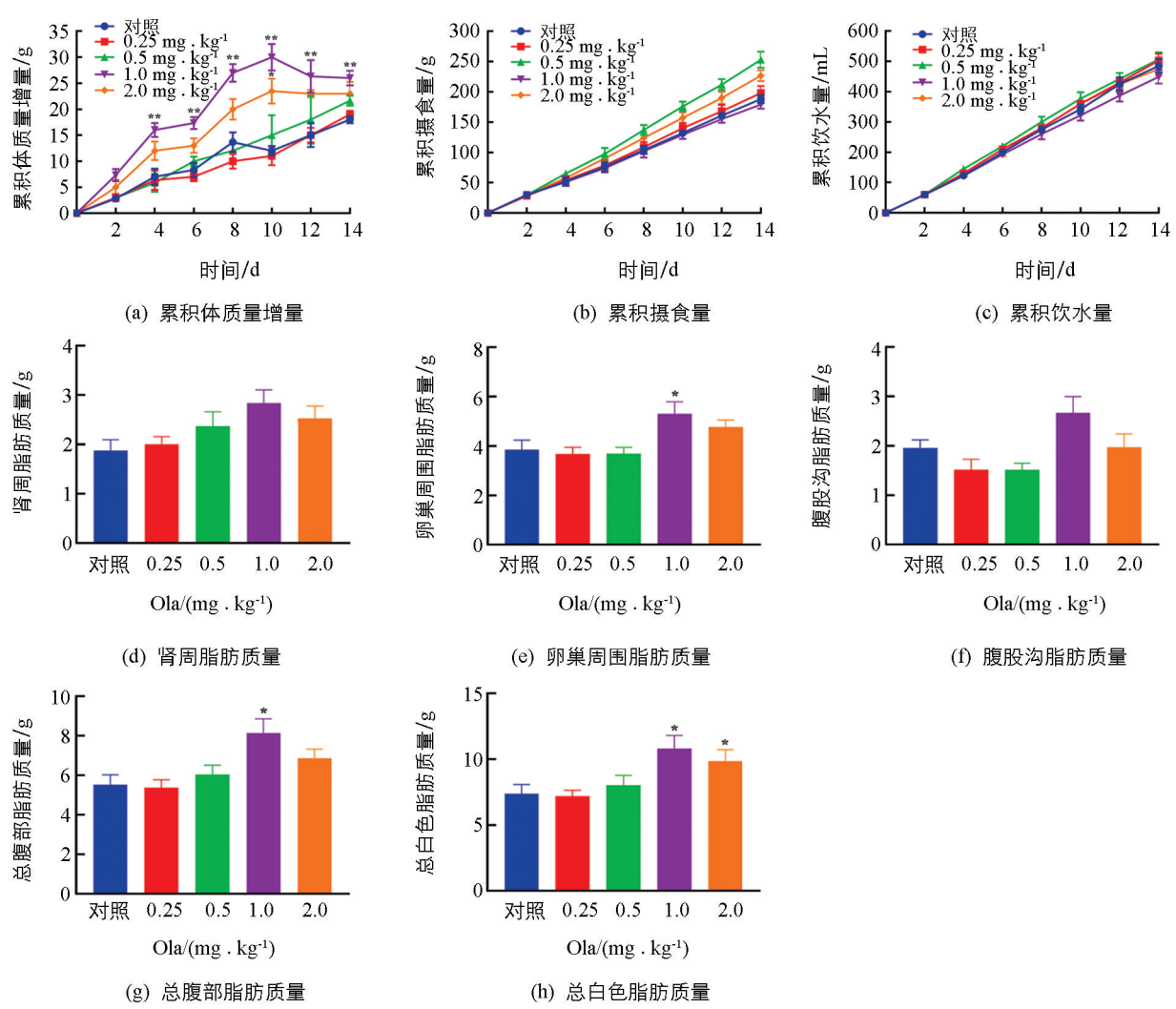
2.7 数据处理和统计分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析, Kolmogorov-Smirnov test 检测所有数据分布; 组间比较采用单因素方差分析, 所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $p < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

3 实验结果

3.1 奥氮平给药影响大鼠体质量及脂肪生成

Ola 处理 2 周后, 给药组体质量累积增量均高于对照组, 其中 1.0 和 2.0 mg/kg 剂量组体质量增加明显($p < 0.01$ 和 $p < 0.05$); 摄食、饮水未见明显改变. 此外, 对各剂量组的脂肪组织质量进行评估发现: 1.0 mg/kg 剂量组大鼠总腹部脂肪、卵巢周围脂肪以及总白色脂肪显著增加($p < 0.05$); 2.0 mg/kg 剂量组大鼠总白色脂肪显著增加($p < 0.05$)(图 1).



* 表示 $p < 0.05$, ** 表示 $p < 0.01$, 差异有统计学意义.

图 1 奥氮平对大鼠累积体质量增量及脂肪生成的影响($n = 10$)

3.2 奥氮平给药影响大鼠脂质代谢

药物处理 2 周后, 大鼠肝脏游离脂肪酸(FFA)量随给药剂量递增呈上升趋势, 其中 1.0 和 2.0 mg/kg 剂量组 FFA 增加与对照组相比差异有统计学意义; 1.0 和 2.0 mg/kg 剂量组大鼠血清 TG 水平增加与对照组相比差异有统计学意义($p < 0.01$); 各剂量组 TC 水平与对照组相比, 差异均有统计学意义. 对肝脏进行切片油红 O 染色, 给药 2 周后, 1.0 和 2.0 mg/kg 剂量组脂滴面积显著高于对照组. 腹部白色脂肪切片 HE 染色结果显示, 1.0 和 2.0 mg/kg 剂量组脂肪细胞直径显著高于对照组(图 2).

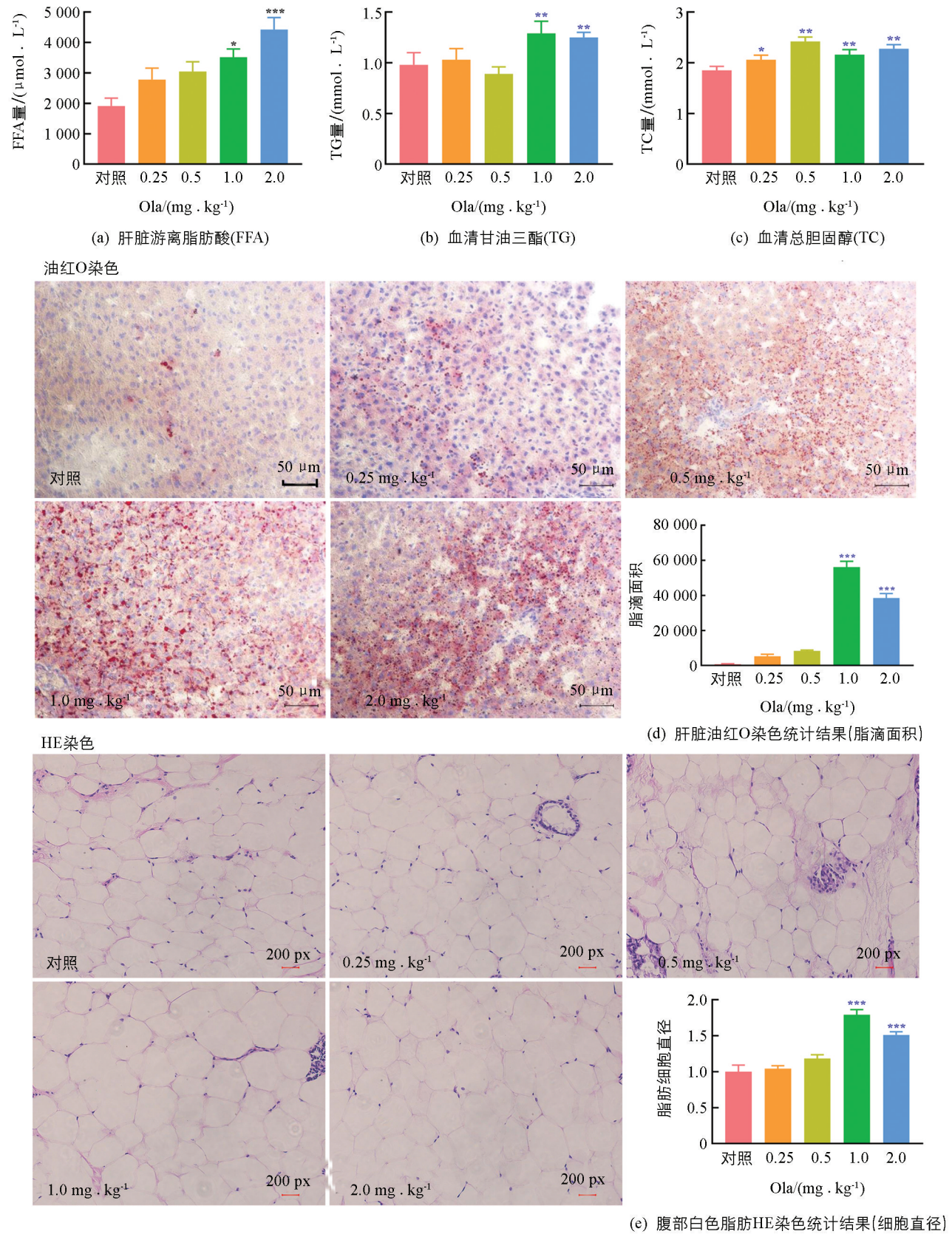
3.3 奥氮平上调大鼠脂肪酸合成相关因子

脂质的堆积可能是由于脂肪合成增多, 肝脏是脂代谢的重要场所, 因此需要对肝脏中脂肪合成相关因子进行探究(图 3). 实时荧光定量 PCR 实验结果表明: 在给药 2 周后, 与对照组相比, 脂肪合成相关因子 *Srebp1*, *Scd1*, *Fasn* 和 *Acc1* mRNA 水平显著上调, 不同给药剂量上调程度有所不同; 总蛋白中 SREBP1 蛋白表达水平与对照相比变化无统计学意义, 药物干预后胞质蛋白中 SREBP1 蛋白表达水平下降, 核蛋白中的 SREBP1 显著增加($p < 0.001$), 肝细胞免疫荧光结果也显示细胞核中的 SREBP1 表达水平随 Ola 剂量增加而增加.

3.4 奥氮平下调大鼠脂肪酸氧化相关因子

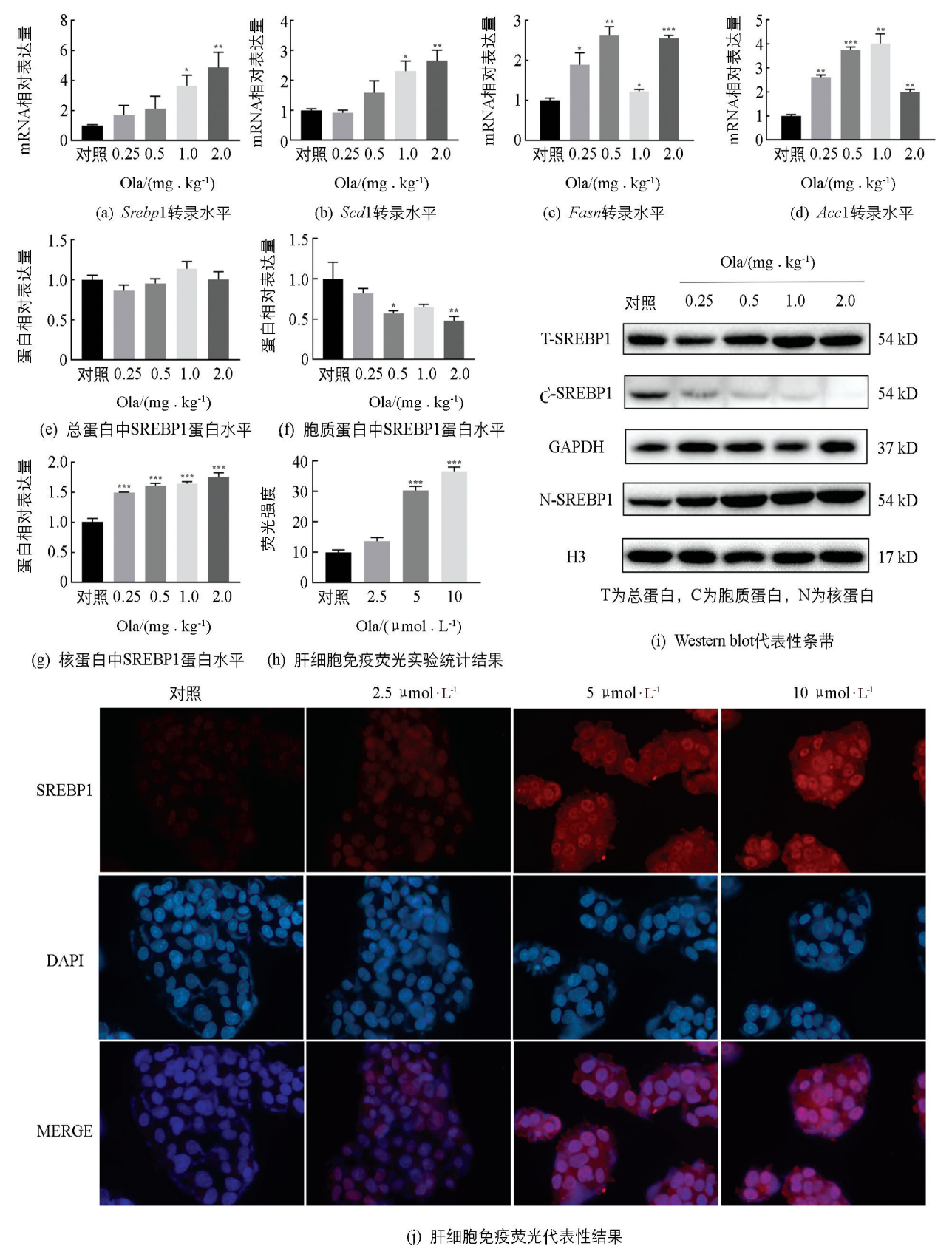
检测 Ola 对肝脏中脂肪酸氧化相关因子的影响(图 4), 结果显示: Ola 给药 2 周后, 0.5, 1.0 和 2.0 mg/kg 剂量组肝脏中脂肪酸氧化相关因子 CPT1A 和总蛋白中 PPAR α 显著下调, 同时核蛋白中 PPAR α 也显著下调, 且随 Ola 剂量增加下调程度增大, 胞质蛋白中 PPAR α 变化无统计学意义; 细胞免疫荧光实验结果显示细胞核

中 PPAR α 剂量下调; OCTN2 也出现了下调的结果, 其中 2.0 mg/kg 剂量组变化有统计学意义($p<0.05$).



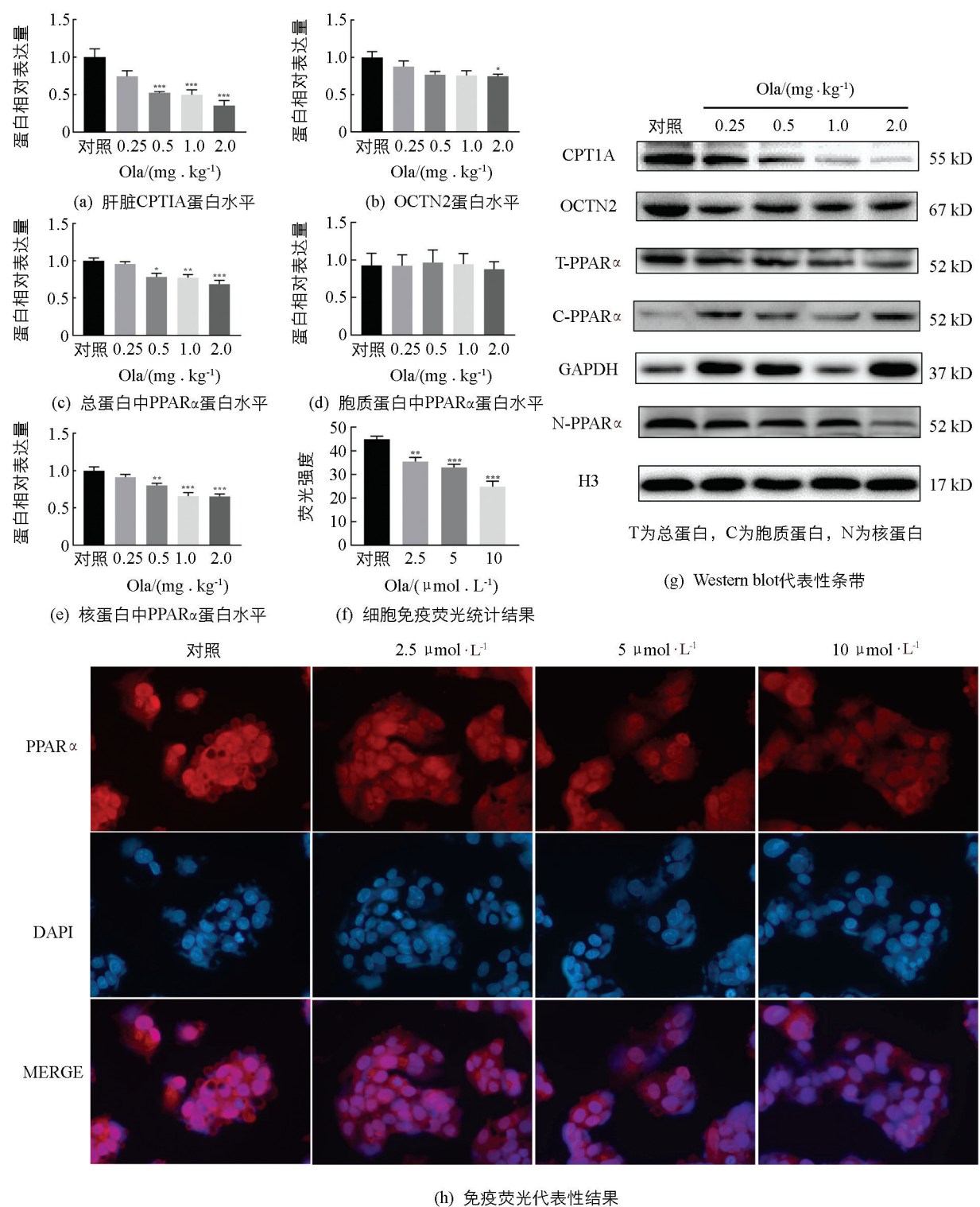
* 表示 $p<0.05$, ** 表示 $p<0.01$, *** 表示 $p<0.001$, 差异有统计学意义.

图 2 奥氮平处理对雌性 SD 大鼠脂质代谢的影响($n=6$)



* 表示 $p < 0.05$, ** 表示 $p < 0.01$, *** 表示 $p < 0.001$, 差异有统计学意义。

图 3 奥氮平处理对肝脏中脂肪合成相关因子的影响 ($n = 6$)



* 表示 $p < 0.05$, ** 表示 $p < 0.01$, *** 表示 $p < 0.001$, 差异有统计学意义。

图 4 奥氮平处理对肝脏中脂肪酸氧化相关因子的影响($n=6$)

4 讨 论

根据《精神分裂症防治指南》(2 版), 本实验模拟临床上急性期患者诊疗方案, 设计了 0.25, 0.5, 1.0 和 2.0 mg/kg 奥氮平 4 个剂量组(等同于临床每 60 kg 用药 5~20 mg)每 14 d 的药物处理实验. 实验结果显示, 在临床剂量范围内, Ola 剂量与脂代谢副反应程度之间相关联, 不同剂量 Ola 会介导不同程度的代谢

副反应. 1.0 mg/kg 和 2.0 mg/kg(等同于临床常用的每 60 kg 用药 10 mg 和 20 mg)剂量组的各项检测指标最为显著. 因此, 在这类药物的使用过程中, 临床监测是非常必要的.

实验过程中, 为了尽量减少大鼠因灌胃、注射等给药方式而产生的应激反应, 我们采用了主动口服给药, 使之更接近临床病人用药的方式^[12-13]. 此外, 在药物作用时间上, 因临床研究发现, 抗精神病药导致体质量增加及糖脂代谢变化不同于单纯性肥胖, 其糖脂代谢有其自身的特点, 尤其在治疗干预前 2~4 周, 体型指标及血脂指标出现显著变化^[14-15]. 因此, 本研究选择了 14 d 的给药时间, 等同于临床 4~6 周治疗时间. 结果发现, 药物处理 14 d 后, 动物出现显著的体质量增加和脂代谢变化, 尤其是 1.0 mg/kg 和 2.0 mg/kg 剂量组. 因此, 我们认为 SD 大鼠能较好地模拟药源性代谢紊乱, 这为进一步分子机制的探析提供了稳定的动物模型.

SREBP1 是调节肝脏脂代谢的关键因子^[16-17], 与脂肪合成密切相关^[18-20], 本实验结果表明, Ola 通过增加肝脏中 SREBP1 入核, 激活下游脂肪合成相关靶基因 *Fasn*, *Acc1* 和 *Scd1* 的转录, 增加脂质合成. PPAR α , CPT1A, OCTN2 与肝脏脂肪酸氧化相关^[20-24], CPT1A 是脂肪酸 β 氧化的限速酶; OCTN2 作为最主要的肉碱转运蛋白^[21], 负责肉碱的摄取转运, 也是脂肪酸 β 氧化的关键因子, 已经发现补充肉碱可以在一定程度上减轻抗精神分裂症药介导的肝脏脂质积聚^[22], 进一步说明 OCTN2 在抗精神分裂症药介导的脂代谢紊乱中的关键作用; PPAR α 是脂肪分解过程中的关键转录调控因子, 参与 CPT1A 和 OCTN2 的转录调控^[25-26]. 我们发现奥氮平通过减少 PPAR α 的入核, 下调下游脂肪酸氧化关键因子 CPT1A 和 OCTN2 的蛋白表达, 抑制脂肪酸的 β 氧化, 脂质分解减弱. Ola 介导的脂代谢紊乱是脂质合成增多及分解减小共同作用的结果.

5 结 论

实验结果显示: 2 周 Ola 给药处理后, SD 大鼠出现脂质代谢紊乱, 该效应与 Ola 剂量存在显著相关, 尤其是临床常用剂量 (1.0 mg/kg 和 2.0 mg/kg) 存在较大的诱发脂代谢紊乱的风险. 该副反应可能与 Ola 上调脂肪合成因子 SREBP1 及其下游靶标基因 *Fasn*, *Acc1*, *Scd1* 和下调脂肪酸氧化相关因子 PPAR α , CPT1A 和 OCTN2 有关(图 5).

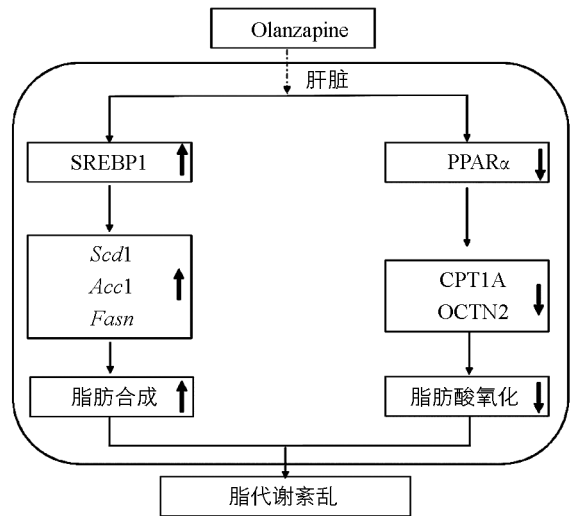


图 5 奥氮平介导肝脏脂代谢紊乱的可能通路

参考文献:

- [1] LIN C H, LIN S C, HUANG Y H, et al. Early Prediction of Olanzapine-Induced Weight Gain for Schizophrenia Patients [J]. Psychiatry Research, 2018, 263: 207-211.
- [2] 刘雪梅, 王伯初, 邓 超, 等. 二代抗精神病药物介导脂代谢紊乱的机制研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51(3): 172-176.
- [3] SPERTUS J, HORVITZ-LENNON M, ABING H, et al. Risk of Weight Gain for Specific Antipsychotic Drugs: a Meta-Analysis [J]. Npj Schizophrenia, 2018, 4(1): 1794-1796.
- [4] SCHNEIDER M, PAUWELS P, TOTO S, et al. Severe Weight Gain as an Adverse Drug Reaction of Psychotropics: Data from the AMSP Project between 2001 and 2016 [J]. European Neuropsychopharmacology, 2020, 36: 60-71.
- [5] LIU X M, DENG C, CAO S, et al. Acute Effects of Oral Olanzapine Treatment on the Expression of Fatty Acid and Cholesterol Metabolism-Related Gene in Rats [J]. Life Sciences, 2015, 128: 72-78.
- [6] ARJONA AA, ZHANG S X, ADAMSON B, et al. An Animal Model of Antipsychotic-Induced Weight Gain [J]. Behavioural Brain Research, 2004, 152(1): 121-127.

- [7] SHOBO M, YAMADA H, MIHARA T, et al. Two Models for Weight Gain and Hyperphagia as Side Effects of Atypical Antipsychotics in Male Rats: Validation with Olanzapine and Ziprasidone [J]. Behavioural Brain Research, 2011, 216(2): 561-568.
- [8] SHAH R, SUBHAN F, ALI G, et al. Olanzapine Induced Biochemical and Histopathological Changes after Its Chronic Administration in Rats [J]. Saudi Pharm J, 2016, 24(6): 698-704.
- [9] WESTON-GREEN K, HUANG X F, LIAN J M, et al. Effects of Olanzapine on Muscarinic M3 Receptor Binding Density in the Brain Relates to Weight Gain, Plasma Insulin and Metabolic Hormone Levels [J]. European Neuropsychopharmacology, 2012, 22(5): 364-373.
- [10] WESTON-GREEN K, HUANG X F, DENG C. Olanzapine Treatment and Metabolic Dysfunction: a Dose Response Study in Female Sprague Dawley Rats [J]. Behavioural Brain Research, 2011, 217(2): 337-346.
- [11] 陈小英, 曾晏萍, 刘汉儒, 等. 太子参须多糖粗提物对小鼠免疫功能的调节作用 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2020, 42(4): 56-64.
- [12] SCHLEIMER S B, JOHNSTON G A R, HENDERSON J M. Novel Oral Drug Administration in an Animal Model of Neuroleptic Therapy [J]. Journal of Neuroscience Methods, 2005, 146(2): 159-164.
- [13] BALCOMBE J P, BARNARD N D, SANDUSKY C. Laboratory Routines Cause Animal Stress [J]. Contemporary Topics in Laboratory Animal Science, 2004, 43(6): 42-51.
- [14] 李 申. 抗精神病药引发体重和糖脂代谢改变的动态观察及相关基因关联性分析 [D]. 天津: 天津医科大学, 2016.
- [15] 曾晏萍, 胡钟艺, 陈小英, 等. 短期氟哌啶醇、利培酮、阿立哌唑作用对小鼠糖脂代谢及行为学影响 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2019, 41(12): 40-49.
- [16] SHIMANO H, SATO R. SREBP-Regulated Lipid Metabolism: Convergent Physiology-Divergent Pathophysiology [J]. Nature Reviews Endocrinology, 2017, 13(12): 710-730.
- [17] 兰 英, 王继文, 曾 兵, 等. 固醇调节元件结合蛋白-1c 在肝脂肪合成中转录调节 [J]. 安徽农业科学, 2005, 33(3): 499-501, 509.
- [18] WANG Y H, VISCARRA J, KIMS J, et al. Transcriptional Regulation of Hepatic Lipogenesis [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2015, 16(11): 678-689.
- [19] WANG L, ZHU X, SUN X, et al. FoxO3 Regulates Hepatic Triglyceride Metabolism via Modulation of the Expression of Sterol Regulatory-Element Binding Protein 1c [J]. Lipids in Health and Disease, 2019, 18(1): 197.
- [20] REN L Y, SUN D M, ZHOU X, et al. Chronic Treatment with the Modified Longdan Xiegan Tang Attenuates Olanzapine-Induced Fatty Liver in Rats by Regulating Hepatic de Novo Lipogenesis and Fatty Acid Beta-Oxidation-Associated Gene Expression Mediated by *srebp-1c*, *ppar-alpha* and *ampk-alpha* [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2019, 232: 176-187.
- [21] LONGO N, FRIGENI M, PASQUALI M. Carnitine Transport and Fatty Acid Oxidation [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2016, 1863(10): 2422-2435.
- [22] WANG W, BAI M R, JIANG T, et al. Clozapine-Induced Reduction of L-Carnitine Reabsorption via Inhibition/down-Regulation of Renal Carnitine/Organic Cation Transporter 2 Contributes to Liver Lipid Metabolic Disorder in Mice [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2019, 363(15): 47-56.
- [23] OH K J, PARK J, LEE S Y, et al. Atypical Antipsychotic Drugs Perturb AMPK-Dependent Regulation of Hepatic Lipid Metabolism [J]. American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism, 2011, 300(4): E624-E632.
- [24] KERSTEN S, STIENSTRA R. The Role and Regulation of the Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha in Human Liver [J]. Biochimie, 2017, 136: 75-84.
- [25] WEN G P, RINGSEIS R, EDER K. Mouse OCTN2 is Directly Regulated by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α (PPAR α) via a PPRE Located in the First Intron [J]. Biochemical Pharmacology, 2010, 79(5): 768-776.
- [26] WEN G P, KÜHNE H, RAUER C, et al. Mouse Γ -Butyrobetaine Dioxygenase is Regulated by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α through a PPRE Located in the Proximal Promoter [J]. Biochemical Pharmacology, 2011, 82(2): 175-183.