

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 2 月 8 日 第 31 卷 第 3 期 (Volume 31 Number 3)



3 / 2023

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



文献综述

- 85 circRNA影响胃癌发生发展及其机制的研究进展
吴雨林, 楼晓军, 范依静
- 92 慢性胰腺炎患者营养不良的发病原因及诊治进展
曾祥鹏, 曾静慧, 王蓉, 王雯
- 98 老年起病的炎症性肠病临床特征的研究现况
林珏, 张敏, 鄧敏
- 105 影响结肠镜检查中盲肠插管时间的相关因素
王珂, 许文涛, 寇文静, 祁兴顺

基础研究

- 113 PPAR α 保护小鼠胃黏膜免于乙醇诱导的氧化应激损伤的作用研究
胡晓, 郭然, 张旭光

临床研究

- 121 老年胃癌术后发生呼吸机相关性肺炎的病原学特点、炎症水平的变化及危险因素分析
占路娟, 朱丽燕, 刘艺超

消 息

- 104 《世界华人消化杂志》栏目设置
112 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯
128 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

王荣福, 医学和理学博士, 主任医师、二级教授, 博导. 1982年毕业于福建医科大学获医学学士学位, 1992年获法国巴黎五大医学博士学位, 1995年获法国图卢兹三大药理学博士. 以第一作者及通讯作者发表SCI及国内核心期刊论文500多篇, 其中SCI论文60篇. 先后主持国家自然科学基金7项, 国家重点基础研究发展计划(973计划)、国家重大科研设备开发项目、国家十一五和十二五支撑项目子课题各1项. 获北京市住培优秀指导教师、国家优秀住培基地主任、北京大学优秀教学奖、北京大学优秀教材奖和中华医学会核医学分会卓越成就奖. 教育部“核技术应用”重点学科学术带头人, 北京大学核医学系主任, 北京核学会核医学与分子影像专业委员会主任委员, 北京市住院医师规范化培训核医学专业委员会主任委员.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-02-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 31 Number 3 February 8, 2023

REVIEW

- 85 Role of circRNAs in gastric cancer
Wu YL, Lou XJ, Fan YJ
- 92 Pathogenesis, diagnosis, and treatment of malnutrition in patients with chronic pancreatitis
Zeng XP, Zeng JH, Wang R, Wang W
- 98 Clinical characteristics of elderly-onset inflammatory bowel disease
Lin J, Zhang M, Zhi M
- 105 Factors affecting cecal intubation time during colonoscopy
Wang K, Xu WT, Kou WJ, Qi XS

BASIC RESEARCH

- 113 Effects of PPAR α against ethanol-induced oxidative stress in mouse gastric mucosa
Hu X, Guo R, Zhang XG

CLINICAL RESEARCH

- 121 Pathogen characteristics, changes in inflammation levels, and risk factors for ventilator-associated pneumonia in elderly patients with gastric cancer after surgery
Zhan LJ, Zhu LY, Liu YC

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 3 February 8, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Rong-Fu Wang, Professor, Chief Physician, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, No. 8 Xishiku Street, Xicheng District, Beijing 100034, China. rongfu_wang@163.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 8, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

PPAR α 保护小鼠胃黏膜免于乙醇诱导的氧化应激损伤的作用研究

胡晓, 郭然, 张旭光

胡晓, 河北医科大学病理生理学教研室 河北省石家庄市 050017

Hebei Province, China. huhuxiao521@126.com

郭然, 河北医科大学第二医院普外三科 河北省石家庄市 050004

张旭光, 日本信州大学医学部代谢调控学研究室 日本长野县松本市 390-0803

Received: 2022-11-04

Revised: 2022-11-27

Accepted: 2023-01-17

Published online: 2023-02-08

胡晓, 博士, 副教授, 主要从事消化系统疾病的基础研究.

基金项目: 河北省自然科学基金青年基金资助项目, No. H2020206330.

作者贡献分布: 此研究课题由胡晓与郭然设计; 研究过程由胡晓和张旭光完成; 研究所用试剂及分析工具由胡晓和张旭光提供; 数据分析由郭然完成; 本论文写作由胡晓完成.

通讯作者: 胡晓, 副教授, 050017, 河北省石家庄市长安区中山东路361号, 河北医科大学基础医学院病理生理学教研室. huhuxiao521@126.com

收稿日期: 2022-11-04

修回日期: 2022-11-27

接受日期: 2023-01-17

在线出版日期: 2023-02-08

Effects of PPAR α against ethanol-induced oxidative stress in mouse gastric mucosa

Xiao Hu, Ran Guo, Xu-Guang Zhang

Xiao Hu, Department of Pathophysiology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Ran Guo, The Third General Surgery Department, The Second Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050004, Hebei Province, China

Xu-Guang Zhang, Department of Metabolic Regulation, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390-0803, Nagano, Japan

Supported by: Science Foundation for Young Scholars of Hebei Province, No. H2020206330.

Corresponding author: Xiao Hu, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017,

Abstract

BACKGROUND

Ethanol as an exogenous invasive factor, when persistently contacting with the gastric mucosa, can result in the generation of large amounts of reactive oxygen species in the gastric mucosa and cause oxidative stress damage. PPAR α has an important regulatory effect on oxidative stress and plays a preventive role in multiple related disease models.

AIM

To investigate whether PPAR α has an effect against ethanol-induced chronic gastric mucosal injury.

METHODS

Mice were randomly divided into three groups: Wild-type mice given an ethanol diet (WT-EtOH), PPAR α -knockout mice given an ethanol diet (KO-EtOH), and PPAR α -knockout mice given an ethanol diet plus vitamin E (KO-EtOH+VE). After feeding 16 wk, gastric histopathological changes were observed. The contents of reduced glutathione (GSH), oxidized glutathione (GSSG), and malondialdehyde (MDA) in serum and gastric tissue, the expression of 4-hydroxynonenal (4-HNE) in gastric tissue, and the activity and mRNA relative expression levels of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) in gastric tissue, were detected.

RESULTS

Loss of PPAR α aggravated ethanol-induced gastric

mucosal pathological injury in mice, significantly decreased GSH and GSH/GSSG ratio in serum and gastric tissue, increased the content of MDA and the positive expression of 4-HNE, and significantly reduced the activity of SOD and CAT and the relative expression level of SOD mRNA in gastric tissues. Treatment with vitamin E improved gastric mucosal histopathological changes, and the activity and relative expression level of CAT mRNA.

CONCLUSION

Deficiency of PPAR α worsens ethanol-induced oxidative stress injury in the gastric mucosa of mice.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: PPAR α ; Ethanol; Oxidative stress; Gastric mucosal injury

Citation: Hu X, Guo R, Zhang XG. Effects of PPAR α against ethanol-induced oxidative stress in mouse gastric mucosa. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(3): 113-120
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/113.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i3.113>

摘要

背景

乙醇作为外源性侵袭因素,若持续与胃黏膜接触可引起胃内大量活性氧物质产生进而造成氧化应激损伤。而过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α)对氧化应激具有重要调控效应,在多种相关疾病模型中发挥防治作用。

目的

探究PPAR α 对乙醇诱导的慢性胃黏膜损伤是否具有保护作用。

方法

将小鼠随机分为野生型单纯乙醇饮食(wild-type with ethanol diet, WT-EtOH)组、PPAR α 敲除型单纯乙醇饮食(PPAR α -knockout with ethanol diet, KO-EtOH)组、PPAR α 敲除型乙醇饮食联合维生素E(PPAR α -knockout with ethanol diet combined vitamin E, KO-EtOH+VE)组。喂养16 wk后,观察小鼠胃组织病理学改变,检测血清和胃组织中还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)、氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量,胃组织中4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)的表达,胃组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)的活性和mRNA相对表达水平。

结果

PPAR α 的缺失加重了乙醇诱导的小鼠胃黏膜病理学损伤,引起血中和胃组织中GSH和GSH/GSSG比值的显著降低,血清和胃组织中MDA的含量及4-HNE的阳性表达上升,并导致胃组织中SOD和CAT的活性以及SOD的mRNA相对表达水平显著降低。应用维生素E后改善了组织病理改变以及CAT的活性和mRNA相对表达水平。

结论

PPAR α 缺失引起乙醇诱导的胃黏膜氧化应激损伤加重。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: PPAR α ; 乙醇; 氧化应激; 胃黏膜损伤

核心提要: 本研究发现乙醇诱导的慢性胃黏膜损伤小鼠模型中,缺失过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α)能引起更严重的胃黏膜损伤,胃内氧化应激水平明显增强,超氧化物歧化酶的含量和活性显著降低。PPAR α 对乙醇所致小鼠胃黏膜损伤具有一定的保护作用,其机制可能是抑制脂质过氧化,提高胃内抗氧化酶的效应。

文献来源: 胡晓, 郭然, 张旭光. PPAR α 保护小鼠胃黏膜免于乙醇诱导的氧化应激损伤的作用研究. *世界华人消化杂志* 2023; 31(3): 113-120

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i3/113.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i3.113>

0 引言

饮酒行为在当今社会是普遍现象,但流行病学研究结果指出,长期饮酒会导致胃黏膜慢性损伤,引起胃溃疡等胃部疾病。在已知的发病机制中,长期摄入酒精可破坏胃黏膜的防御能力,诱导胃内活性氧产生增多,引起胃黏膜的氧化应激损伤^[1,2]。目前,治疗酒精性胃黏膜损伤的药物主要是胃酸抑制剂,但长期应用会引起药物性肝损伤、肠道菌群失调等不良反应^[3,4]。因此,探寻对胃黏膜发挥保护作用的生物活性物质具有重要的意义。

过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α)是核内受体转录因子超家族成员之一,其活化后可以调控多种核内靶基因的表达,具有促进脂肪细胞分化、调控脂质代谢、抑制炎症和氧化应激反应等生物学效应^[5-7]。PPAR α 在胃黏膜内也有广泛表达,但其在胃黏膜损伤相关疾病中发挥何种效应至今还未见报道。本研究采用sv129品系的野生

型和PPAR α 基因敲除小鼠, 长期投喂含4%乙醇的Lieber-DeCarli液体饲料, 并选择其中一组联合应用维生素E投喂PPAR α 敲除小鼠作为抗氧化效应对照, 检测小鼠胃黏膜的表型变化, 探究PPAR α 缺失是否会引起更严重的胃黏膜损伤, 应用抗氧化剂能否减轻损伤的程度, 以期阐明PPAR α 对乙醇诱导的胃黏膜损伤是否具有保护作用, 其作用机制是否与改善胃内氧化应激水平有关。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 动物分组、造模: 6 wk龄野生型小鼠($n = 6$)和课题组前期使用的PPAR α 敲除型小鼠($n = 14$)均维持在Sv129品系^[5], PPAR α 敲除型小鼠整体缺乏PPAR α 蛋白的表达, 但生长过程中未见其他器官的功能和形态异常, 并且成熟后具有生育功能。小鼠随机分为3组, 分别为野生型单纯乙醇饮食(wild-type with ethanol diet, WT-EtOH)组、PPAR α 敲除型单纯乙醇饮食(PPAR α -knockout with ethanol diet, KO-EtOH)组、PPAR α 敲除型乙醇饮食联合维生素E(PPAR α -knockout with ethanol diet combined vitamin E, KO-EtOH+VE)组。WT-EtOH组和KO-EtOH组给予含4%乙醇的Lieber-DeCarli液体饲料; KO-EtOH+VE组则给予额外添加了维生素E(40 mg/kg)^[8]的含4%乙醇Lieber-DeCarli液体饲料。对于小鼠的饲养和实验方式遵循美国国立卫生研究院颁布的《实验动物护理和使用指南》, 经日本信州大学医学部动物实验指导方针研究委员会批准。小鼠自由摄食, 饲养期间各组小鼠无其他疾病和死亡情况。饲养16 wk后, 麻醉并处死小鼠, 打开腹腔, 摘除胃脏。

1.1.2 材料与试剂: Lieber-DeCarli液体饲料购自于日本东方酵母工业株式会社; 维生素E购自于日本Alfresa株式会社; 还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)含量检测试剂盒和氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)含量检测试剂盒购自于日本和光纯药工业株式会社; 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性检测试剂盒、过氧化氢酶(catalase, CAT)活性检测试剂盒、丙二醛(malondialdehyde, MDA)比色法定量检测试剂盒购自于美国OxisResearch公司; 总RNA提取试剂盒、cDNA第一链合成试剂盒和RT-PCR(SYBR Green)Pre-Mix试剂购自于日本Takara(宝)生物株式会社; 4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)抗体购自于英国Abcam公司。

1.2 方法

1.2.1 胃组织病理学检测: 将小鼠胃组织转移至5%多聚甲醛溶液固定24 h后, 流水冲洗, 使用梯度乙醇脱水。二甲苯透明处理后浸蜡包埋, 制作石蜡切片。采用常规HE染色, 经过二甲苯脱蜡、下降梯度乙醇水化、苏木素和

伊红染色、上升梯度乙醇脱水、二甲苯透明, 最后使用中性胶封片, 制成病理切片。在光学显微镜下观察小鼠的胃组织形态学病理变化。

1.2.2 生化法检测血清中GSH、GSSG、MDA的含量: 采用腹主动脉取血法, 收集小鼠血液样本1.5 mL/只, 在4 °C、3000 r/min离心15 min, 取上清液。按照制造商的试剂盒说明严格操作, 使用生化试剂盒测定血清中GSH、GSSG和MDA的含量。GSH、GSSG和MDA在血清中的含量表示为 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.2.3 生化法检测胃组织中MDA、GSH、GSSG的含量和SOD、CAT的活性: 取小鼠胃组织称重, 按质量(g): 体积(mL) = 1:9加入预冷生理盐水, 机械匀浆后, 3500 r/min离心15 min, 吸取上清液制备成组织匀浆。根据制造商的试剂盒说明严格操作, 测定胃组织匀浆中MDA、GSH、GSSG的含量以及SOD、CAT的活性水平。GSH和GSSG在胃组织中的含量表示为 $\mu\text{mol/g}$, MDA在胃组织中的含量表示为nmol/g, SOD和CAT在胃组织中的水平表示为U/g。

1.2.4 免疫组化法检测胃组织中4-HNE的水平: 采用免疫组织化学染色法分析胃组织中4-HNE的表达。制成的石蜡切片脱蜡水化, 使用柠檬酸盐缓冲液进行抗原修复, 在过氧化氢中室温孵育15 min, 胎牛血清中37 °C封闭20 min。加入鼠源4-HNE抗体, 4 °C孵育过夜。经PBS洗涤3次, 加入生物素化的山羊抗鼠二抗, 37 °C孵育1 h。经PBS洗涤3次, 加入HRP标记的链霉卵白素工作液, 37 °C孵育20 min。经PBS洗涤3次, DAB显色, 在光学显微镜下观察结果。

1.2.5 实时荧光定量PCR检测胃组织内氧化应激相关基因的表达: 取小鼠胃组织在液氮条件下研磨成组织匀浆。采用TRIzol法提取组织匀浆内总RNA, 并测定RNA浓度和纯度。按照逆转录试剂盒的说明书严格操作, 进行逆转录PCR反应合成cDNA。实时荧光定量PCR反应严格按照SYBR Green PCR试剂说明书配置反应体系, 充分混匀放入实时荧光定量PCR仪, 扩增条件为: 95 °C变性15秒, 60 °C退火/延伸30秒, 延伸阶段采取荧光值, 于40个循环后进行熔解曲线分析。采用软件自动计算实时荧光定量PCR相对定量表达的Ct值和阈值, GAPDH作为内参基因, 采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法分析各个检测基因的相对表达量。引物序列如表1所示。

统计学处理 各项实验结果以mean $\pm$ SE表示。所得数据使用SPSS 13.0统计软件进行分析, 采用具有Bonferroni校正或Student's t test检验的one-way ANOVA进行分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PPAR α 缺失加重乙醇饮食组小鼠胃黏膜的损伤程

表 1 PCR引物列表

引物名称	序列(F: 上游引物; R: 下游引物)
<i>Cu · Zn-Sod</i>	F 5'-AAGCGGTGAACCAGTTGTGTT-3'
	R 5'-AGCCTTGTGTATTGTCCCATACT-3'
<i>Mn-Sod</i>	F 5'-TCCCAGACCTGCCTTACGACTAT-3'
	R 5'-GGTGGCGTTGAGATTGTTCA-3'
<i>Catalase</i>	F 5'-CGACCAGGGCATCAAAAATT-3'
	R 5'-AACGTCCAGGACGGGTAATTG-3'

Cu · Zn-Sod: 铜锌超氧化物歧化酶; *Mn-Sod*: 锰超氧化物歧化酶; *Catalase*: 过氧化氢酶.

度 胃组织形态学改变如图1所示, WT-EtOH组小鼠胃黏膜结构较清晰, 腺体排列稍欠规则整齐, 上皮细胞有轻微破损、脱落, 固有层和黏膜肌层偶尔可见炎性细胞浸润; 而KO-EtOH组小鼠的胃黏膜和腺体结构明显损伤, 固有层和黏膜肌层内可见出血、变性坏死, 并有大量炎性细胞浸润和纤维组织增生, 黏膜下层明显水肿; KO-EtOH+VE组小鼠的胃黏膜情况有所改善, 结构尚清晰, 腺体排列尚规整但间隙稍有增宽, 可见轻度炎性细胞浸润, 较为接近WT-EtOH组.

2.2 PPAR α 缺失影响乙醇饮食组小鼠血清和胃组织内GSH和GSSG的水平 小鼠的血清和胃组织中GSH及GSSG的含量变化如图2所示, KO-EtOH组在血清(图2A)和胃组织(图2B)中的GSH含量和GSH/GSSG比值均显著低于WT-EtOH组($P<0.01$; $P<0.05$); 而相较于KO-EtOH组, KO-EtOH+VE组的血清GSH含量显著上升($P<0.05$), 血清GSH/GSSG比值也有上升趋势($P=0.053$).

2.3 PPAR α 缺失引起乙醇饮食组小鼠血清和胃组织内MDA的含量增多 小鼠血清和胃组织中的MDA含量变化如图3所示, 与WT-EtOH组相比, KO-EtOH组血清和胃组织中的MDA含量均显著增多($P<0.01$; $P<0.05$); 而相较于KO-EtOH组, KO-EtOH+VE组的血清和胃组织中MDA含量均得到显著降低的改善($P<0.05$).

2.4 PPAR α 缺失导致乙醇饮食组小鼠胃黏膜4-HNE的阳性表达上升 如图4所示, 相较于WT-EtOH组, KO-EtOH组小鼠胃黏膜内可见大片的褐色着色区域, 提示在胃组织内4-HNE阳性表达的细胞明显增多; 而KO-EtOH+VE组内未见明显的阳性着色区域.

2.5 PPAR α 缺失引起乙醇饮食组小鼠胃组织内SOD和CAT的活性降低 小鼠胃组织内的SOD和CAT的活性表达变化如图5所示, 与WT-EtOH组相比, KO-EtOH组胃组织中SOD的活性显著降低($P<0.01$), CAT活性亦有降低趋势($P=0.055$); 而相较KO-EtOH组, KO-EtOH+VE组小鼠胃组织中CAT的活性显著提高($P<0.05$).

2.6 PPAR α 缺失改变乙醇饮食组小鼠胃内抗氧化酶类

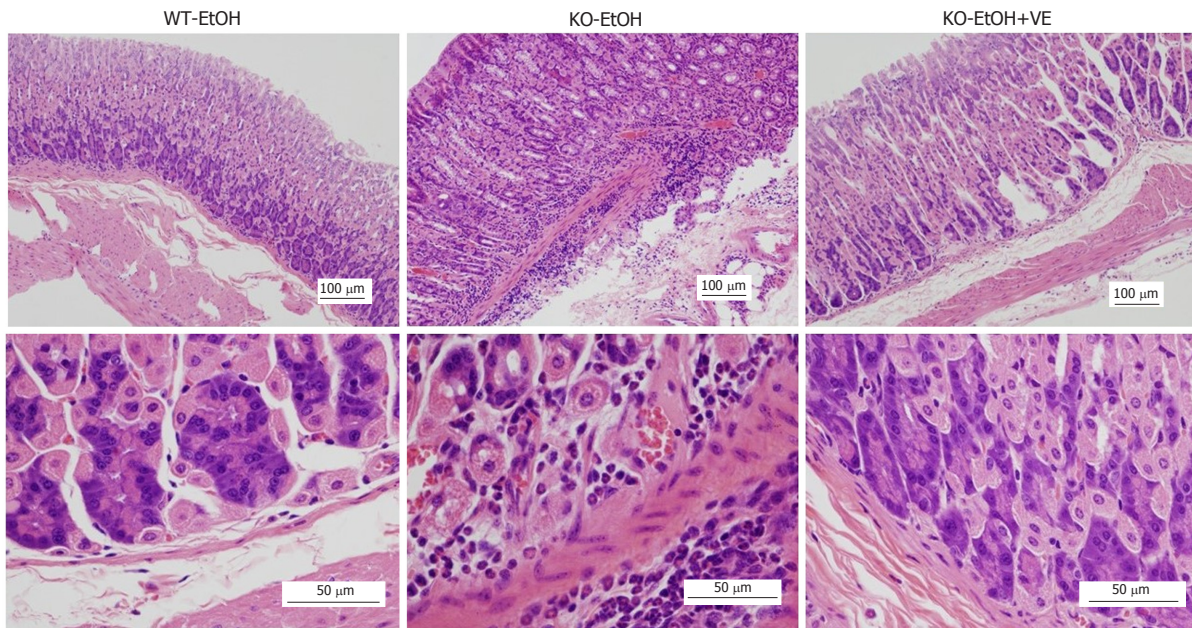
的mRNA相对表达水平 实时荧光定量PCR结果如图6所示, 与WT-EtOH组相比, KO-EtOH组小鼠胃组织内编码Cu, Zn-SOD的mRNA相对表达水平明显下降($P<0.01$), 但是编码Mn-SOD的mRNA相对表达水平无显著改变; 而相较于KO-EtOH组, KO-EtOH+VE组小鼠胃内编码CAT的mRNA相对表达水平明显上调($P<0.05$).

3 讨论

本项研究结果显示了在长期摄入乙醇的情况下, PPAR α 的缺失会造成更为严重的胃黏膜损伤, 而应用抗氧化剂维生素E可缓解病理损伤程度. 这些结果提示PPAR α 缺失引起更为严重的乙醇诱导性胃黏膜损伤, 其发生机制可能和胃内氧化应激反应加剧有关. 上述结果表明PPAR α 对于乙醇诱导的胃黏膜氧化应激损伤具有一定的保护作用.

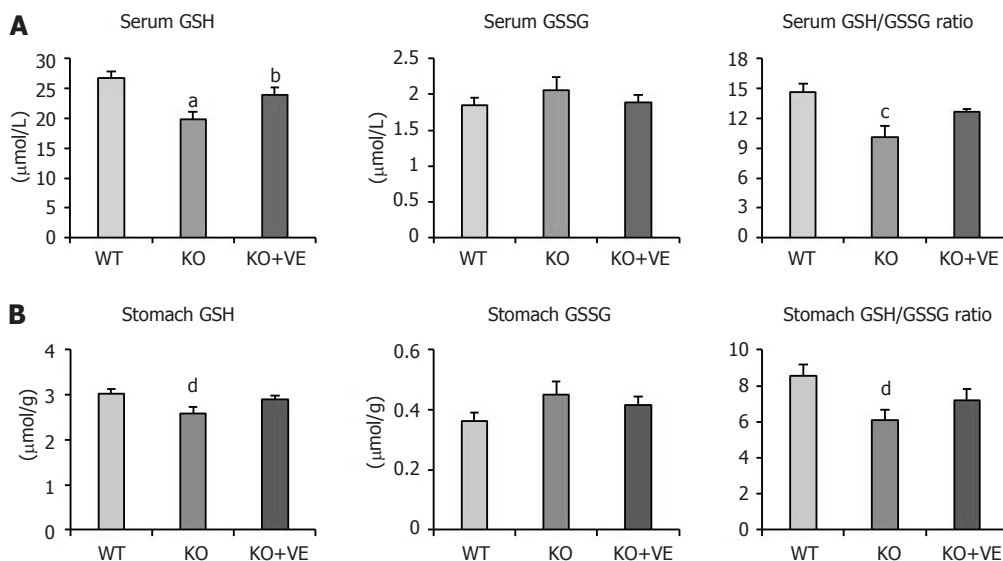
血中谷胱甘肽氧化还原对, GSH和GSSG, 是机体内非常重要的氧化还原对. GSH在酶的催化作用下能够清除过氧化氢或其他氧自由基, 同时生成GSSG; 在还原酶的作用下, GSSG又能还原为GSH. GSH与GSSG的比值(GSH/GSSG)是机体氧化还原状态的主要动态指标^[9]. 有研究指出, 低水平的氧化应激反应即可诱导GSH升高, 从而使比值上升; 但细胞毒性物质若持续存在, GSH/GSSG的比值下降, 则表明细胞内氧化还原状态失衡并向氧化方向偏移, 进而造成氧化应激损伤^[10,11]. 在本实验中, PPAR α 的缺失使KO-EtOH组小鼠血清中GSH水平显著下降, GSSG水平升高, 两者比值相较于WT-EtOH组明显下降, 而经过维生素E处理后GSH含量和GSH/GSSG比值稍有改善. 这些结果表明在长期摄入乙醇的情况下, 缺少PPAR α 会引起小鼠机体的氧化还原状态向氧化反应进一步偏移, 加剧氧化应激反应. PPAR α 可能通过改变机体的氧化还原状态, 使其避免向氧化方向发展, 从而起到抗氧化的保护作用.

乙醇作为外源性侵袭因素, 与胃黏膜的接触时间过长可以削弱黏膜屏障功能, 并在代谢过程中通过脱氢和



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.113 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 小鼠胃组织病理学改变 WT-EtOH组小鼠胃黏膜结构较清晰,固有层和黏膜肌层偶尔可见炎性细胞浸润;KO-EtOH组小鼠的腺体结构紊乱,固有层和黏膜肌层可见大量炎性细胞浸润和纤维组织增生,黏膜下层明显水肿;KO-EtOH+VE组小鼠的胃腺体排列尚规整但间隙稍有增宽,固有层和黏膜肌层可见轻度炎性细胞浸润,较为接近WT-EtOH组。WT-EtOH:乙醇饮食喂养的野生型小鼠组;KO-EtOH:乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠;KO-EtOH+VE:乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组。



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i3.113 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 小鼠血清和胃组织的GSH、GSSG的含量变化 A: 各组小鼠血清中的GSH、GSSG的含量变化及两者的比值。^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$,乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组 vs 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; ^c $P < 0.05$,乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组 vs 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组; B: 各组小鼠胃组织中的GSH、GSSG的含量变化及两者的比值。^d $P < 0.05$,乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组 vs 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组。GSH: 还原性谷胱甘肽; GSSG: 氧化型谷胱甘肽; WT: 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; KO: 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组; KO+VE: 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组。

氧化反应、吸引中性粒细胞浸润等方式引起胃内氧自由基生成增加^[1,12,13]。氧自由基引起黏膜细胞脂质过氧化程度越剧烈,胃组织中的MDA、4-HNE等脂质过氧化物含量越多^[14,15]。近年来研究发现,PPAR α 及其配体对脂质过氧化和氧自由基的清除具有重要调控作用,在

多种相关疾病模型中均有防治作用。在肾组织中,激活PPAR α 能够下调脂质过氧化水平,减轻足细胞损伤,从而起到改善糖尿病肾病的作用^[16]。Ibarra-Lara等^[17]发现激活PPAR α 后能够增加大鼠心肌缺血模型SOD和CAT的活性,减轻了再灌注过程中的氧化应激损伤。SOD和CAT

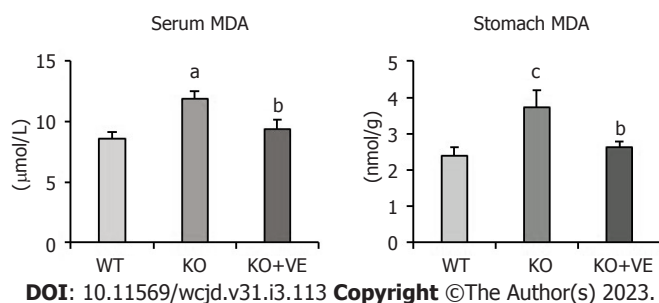


图 3 小鼠血清和胃组织MDA的含量变化. ^a $P < 0.01$, ^c $P < 0.05$, 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组 vs 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; ^b $P < 0.05$, 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组 vs 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组. MDA: 丙二醛; WT: 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; KO: 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组; KO+VE: 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组.

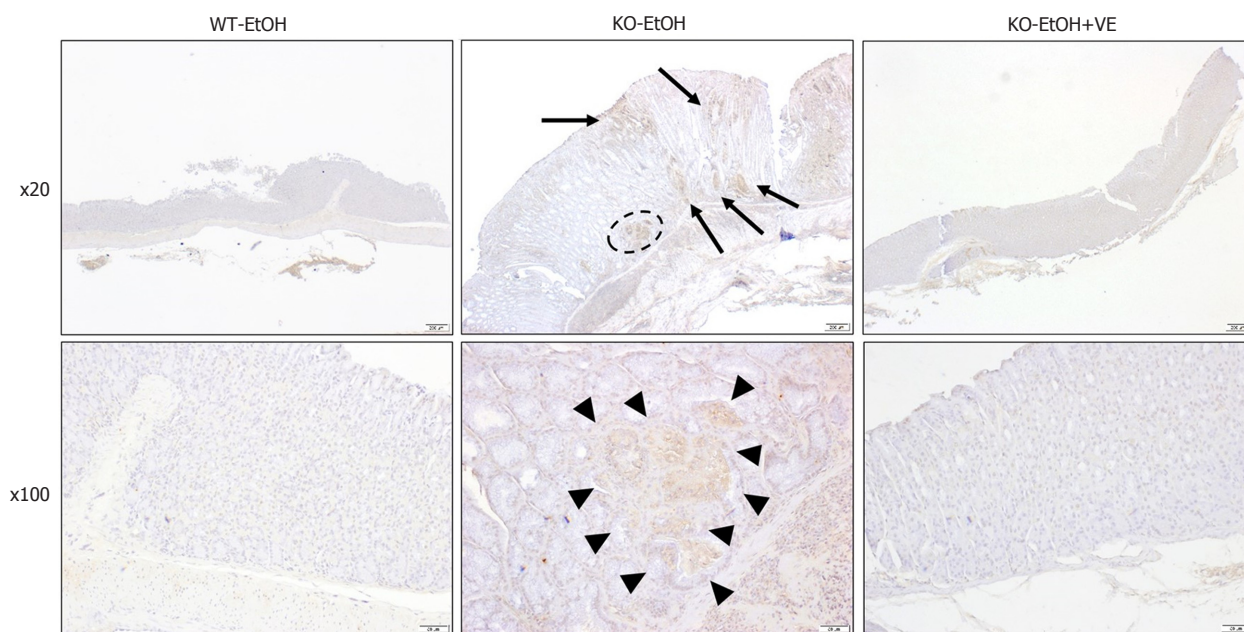


图 4 小鼠胃组织4-HNE的表达情况. KO-EtOH组的胃组织内可见大量4-HNE阳性细胞(左侧箭头和虚线所示区域, 右侧三角箭头所示区域). 4-HNE: 4-羟基壬烯醛; WT-EtOH: 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; KO-EtOH: 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠; KO-EtOH+VE: 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组.

是体内重要的氧自由基清除酶类, 其活力高低可以反映机体清除氧自由基的能力^[18]. 本实验中, 对比WT-EtOH组, KO-EtOH组小鼠胃组织中抗氧化酶类SOD和CAT的活性降低, 同时MDA的含量和4-HNE的阳性表达水平均明显升高, 说明在PPAR α 缺失的情况下, 小鼠胃内氧自由基的清除水平下降, 加剧了乙醇诱导的脂质过氧化损伤. 而在PPAR α 敲除组中, 小鼠经维生素E处理后胃内脂质过氧化产物的形成明显减少, 也进一步证实缺少PPAR α 可引起小鼠胃内氧自由基生成增多, 表明PPAR α 在胃组织中具有促进氧自由基清除, 减轻脂质过氧化损伤的作用. 值得注意的是, KO-EtOH组小鼠胃组织内Cu, Zn-SOD的mRNA相对表达水平出现显著下调, 应用维生素E后也未能明显提升其表达量, 而Mn-SOD的表达水平并未出现显著差异; CAT的mRNA相对表达水平在KO-

EtOH组仅呈现上调的趋势, 但应用维生素E后显著增加了CAT的活性. 在酒精性肝损伤的研究中发现, PPAR α 缺陷小鼠肝内SOD的表达明显下降, 并且肝内Cu, Zn-SOD的表达和PPAR α 的表达水平呈正相关^[19]; 而在心功能不全模型小鼠的研究中发现, PPAR α 缺陷可引起心肌的Mn-SOD表达和活性显著降低, 引起心肌收缩功能紊乱^[20]; 也有研究证实, 长期摄入乙醇后大鼠胃内的CAT主要发挥氧化代谢作用, 当大鼠胃黏膜处于低pH值环境时, CAT的表达和活化情况主要与乙醇脱氢形成乙醛的过程有关^[21]. 本实验中, KO-EtOH组对比其他组别在SOD和CAT的活性和mRNA表达结果呈现不同的变化趋势, 这说明在乙醇诱导的小鼠慢性胃黏膜损伤过程中, PPAR α 的缺乏可能更倾向于导致胃内Cu, Zn-SOD的表达与活化受到抑制.

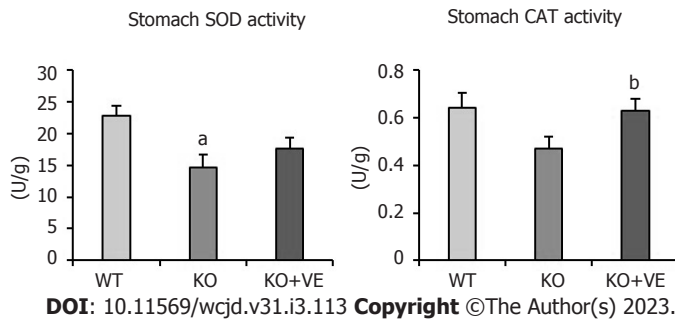


图5 小鼠胃组织的SOD、CAT的活性变化. 各组小鼠胃组织中的抗氧化酶SOD及CAT的活性变化. ^a $P < 0.01$, 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组 vs 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; ^b $P < 0.05$, 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组 vs 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组. SOD: 超氧化物歧化酶; CAT: 过氧化氢酶; WT: 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; KO: 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组; KO+VE: 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组.

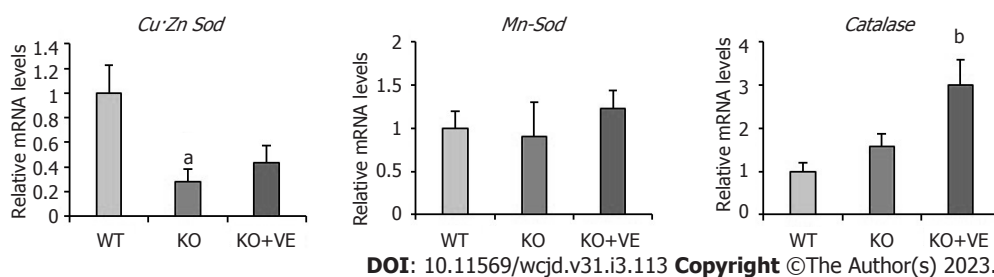


图6 小鼠胃组织内抗氧化酶类的mRNA相对表达水平变化. 各组小鼠胃组织内的编码Cu/Zn-SOD、Mn-SOD和CAT的mRNA相对表达情况. ^a $P < 0.01$, 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组 vs 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; ^b $P < 0.05$, 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组 vs 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组. Cu/Zn SOD: 铜锌超氧化物歧化酶; Mn-SOD: 锰超氧化物歧化酶; WT: 乙醇饮食喂养的野生型小鼠组; KO: 乙醇饮食喂养的PPAR α 敲除型小鼠组; KO+VE: 乙醇饮食联合维生素E喂养的PPAR α 敲除型小鼠组.

4 结论

综上所述, PPAR α 的缺失引起小鼠体内氧化还原状态失衡, 加剧胃内脂质过氧化反应, 抗氧化酶SOD和CAT的活性及SOD的表达受到抑制, 从而加重了乙醇诱导的胃黏膜氧化应激损伤. 从酒精性胃黏膜损伤的发病机制出发, 探寻具有抑制氧化应激水平的生物活性物质可起到保护胃黏膜作用的同时, 还可以减少临床不良反应. PPAR α 作为重要的生物活性转录因子, 已有研究证实其激动剂可以作为酒精性肝病的有效治疗策略^[22]. 本实验证实了长期摄入乙醇的情况下, PPAR α 对于胃黏膜氧化应激损伤具有一定的保护作用, 未来将进一步研究PPAR α 激动剂是否具有改善酒精性胃黏膜损伤的药理效应, 为临床治疗提供新的理论依据和作用靶点.

文章亮点

实验背景

长期饮酒使乙醇持续与胃黏膜接触, 引起胃内活性氧物质生成增多, 黏膜屏障功能持续受损, 进而造成慢性胃黏膜氧化应激损伤. 目前酒精性胃黏膜损伤多以抑酸治

疗为主, 但长期应用后会产生不同程度的不良反应, 且停药后复发率较高.

实验动机

探究对于胃黏膜具有保护作用的新型治疗药物, 为酒精性胃黏膜损伤的防治提供新的思路和靶点.

实验目标

探究过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α)在乙醇诱导的慢性胃黏膜损伤过程中的作用及分子机制, 验证PPAR α 在胃黏膜内具有抗氧化效应.

实验方法

使用野生型和PPAR α 敲除型小鼠, 通过乙醇诱导慢性胃黏膜损伤病理模型, 辅以维生素E作为抗氧化对照. 通过HE染色法观察小鼠胃黏膜组织病理学改变, 通过生化法检测小鼠血清和胃组织中的还原型谷胱甘肽、氧化型谷胱甘肽和丙二醛的含量以及胃组织中的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)的活性, 通过免疫组化法检测小鼠胃组织中4-羟基

壬烯醛的表达水平, 通过实时荧光定量PCR法检测小鼠胃组织中SOD和CAT的mRNA相对表达水平。

实验结果

缺少PPAR α 加剧了乙醇诱导的小鼠胃黏膜病理损伤, 引起小鼠机体内氧化还原状态失衡并向着氧化方向发展。缺少PPAR α 激活了胃黏膜内脂质过氧化反应, 并降低了胃内抗氧化酶SOD的活性和mRNA表达水平。

实验结论

缺少PPAR α 可导致乙醇诱导的胃黏膜氧化应激损伤进一步加重, 提示PPAR α 可通过抑制脂质过氧化和提高抗氧化酶的表达及活性, 对乙醇诱导的慢性胃黏膜损伤起到一定的保护作用。

展望前景

本研究验证了PPAR α 作为生物活性转录因子, 在胃黏膜内具有抗氧化的生物学效应, 为防治慢性酒精性胃黏膜损伤提供了新思路和新策略。在未来的临床治疗手段研究中, 将通过使用外源性激动剂, 解析PPAR α 激活后对酒精性胃黏膜损伤是否具有疗效, 明确外源性PPAR α 激动类药物在酒精性胃黏膜损伤的防治中可能具有的重要临床意义和开发价值。

5 参考文献

- 1 孙伟龙, 王思平, 陈昊, 王芙蓉, 张鹏, 杨金伟, 李玉民. 富氢水对乙醇诱导急性胃损伤的保护作用及其机制. 中华消化外科杂志 2018; 17: 89-97 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.01.020]
- 2 张雷, 符萌, 张伟, 冯婷玉, 薛长湖, 王静凤. 海藻提取物对小鼠酒精性胃溃疡的保护作用. 中国海洋药物 2021; 40: 28-34 [DOI: 10.13400/j.cnki.cjmd.2021.02.005]
- 3 Nugent CC, Falkson SR, Terrell JM. H2 Blockers. 2022 Feb 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan- [PMID: 30252250]
- 4 刘政和, 李利安. 质子泵抑制剂相关不良反应的研究进展. 胃肠病学 2019; 24: 4 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.04.014]
- 5 Okiyama W, Tanaka N, Nakajima T, Tanaka E, Kiyosawa K, Gonzalez FJ, Aoyama T. Polyene phosphatidylcholine prevents alcoholic liver disease in PPAR α -null mice through attenuation of increases in oxidative stress. J Hepatol 2009; 50: 1236-1246 [PMID: 19398233 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.01.025]
- 6 Mirza AZ, Althagafi IL, Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. Eur J Med Chem 2019; 166: 502-513 [PMID: 30739829 DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.01.067]
- 7 杨亚维, 袁杰. PPAR α 抗氧化应激作用的研究进展. 东南大学学报(医学版) 2016; 35: 147-150 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2016.01.034]
- 8 Dallner G, Bentinger M, Hussain S, Sinha I, Yang J, Schwank-Xu C,

- Zheng X, Swiezewska E, Brismar K, Valladolid-Acebes I, Tekle M. Dehydro-Tocotrienol- β Counteracts Oxidative-Stress-Induced Diabetes Complications in db/db Mice. Antioxidants (Basel) 2021; 10 [PMID: 34356303 DOI: 10.3390/antiox10071070]
- 9 王婷, 郑云云, 查建生, 童莉. 还原型和氧化型谷胱甘肽在化妆品领域的应用比较研究. 中国化妆品 2021; 9: 92-97
- 10 高苏祥, 杨娟, 谢梅林, 薛洁. 过量扑热息痛减少小鼠肝中GSH的机制探讨. 毒理学杂志 2013; 27: 213-215 [DOI: 10.16421/j.cnki.1002-3127.2013.03.024]
- 11 Sun L, Wang H, Yu S, Zhang L, Jiang J, Zhou Q. Herceptin induces ferroptosis and mitochondrial dysfunction in H9c2 cells. Int J Mol Med 2022; 49 [PMID: 34935058 DOI: 10.3892/ijmm.2021.5072]
- 12 Lebda MA, El-Far AH, Noreldin AE, Elewa YHA, Al Jaouni SK, Mousa SA. Protective Effects of Miswak (Salvadora persica) against Experimentally Induced Gastric Ulcers in Rats. Oxid Med Cell Longev 2018; 2018: 6703296 [PMID: 30116487 DOI: 10.1155/2018/6703296]
- 13 Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. Physiol Rev 2014; 94: 329-354 [PMID: 24692350 DOI: 10.1152/physrev.00040.2012]
- 14 王婷, 林佳. 二甲基砒对乙醇诱导的小鼠胃溃疡作用的评价. 世界华人消化杂志 2019; 27: 1118-1124 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i18.1118]
- 15 陈娟, 冉丕鑫. 4-羟基壬烯醛在疾病发生机制方面的研究进展. 国际呼吸杂志 2006; 26: 4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2006.11.006]
- 16 Zhou Y, Lin S, Zhang L, Li Y. Resveratrol prevents renal lipotoxicity in high-fat diet-treated mouse model through regulating PPAR- α pathway. Mol Cell Biochem 2016; 411: 143-150 [PMID: 26423427 DOI: 10.1007/s11010-015-2576-y]
- 17 Ibarra-Lara L, Hong E, Soria-Castro E, Torres-Narváez JC, Pérez-Severiano F, Del Valle-Mondragón L, Cervantes-Pérez LG, Ramírez-Ortega M, Pastelín-Hernández GS, Sánchez-Mendoza A. Clofibrate PPAR α activation reduces oxidative stress and improves ultrastructure and ventricular hemodynamics in no-flow myocardial ischemia. J Cardiovasc Pharmacol 2012; 60: 323-334 [PMID: 22691880 DOI: 10.1097/FJC.0b013e31826216ed]
- 18 He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. Cell Physiol Biochem 2017; 44: 532-553 [PMID: 29145191 DOI: 10.1159/000485089]
- 19 Nan YM, Wang RQ, Fu N. Peroxisome proliferator-activated receptor α , a potential therapeutic target for alcoholic liver disease. World J Gastroenterol 2014; 20: 8055-8060 [PMID: 25009377 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8055]
- 20 Guellich A, Damy T, Conti M, Claes V, Samuel JL, Pineau T, Lecarpentier Y, Coirault C. Tempol prevents cardiac oxidative damage and left ventricular dysfunction in the PPAR- α KO mouse. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2013; 304: H1505-H1512 [PMID: 23542920 DOI: 10.1152/ajpheart.00669]
- 21 Li NS, Luo XJ, Zhang YS, He L, Liu YZ, Peng J. Phloroglucinol protects gastric mucosa against ethanol-induced injury through regulating myeloperoxidase and catalase activities. Fundam Clin Pharmacol 2011; 25: 462-468 [PMID: 20880383 DOI: 10.1111/j.1472-8206]
- 22 张丹, 马岚青. 过氧化物酶体增殖激活受体 α 在肝脏疾病中的作用及机制. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2351-2354 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.10.049]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

