

二甲双胍通过调节PPAR γ 介导的脂肪酸代谢抑制结直肠癌的肿瘤转移

谢远萍

(深圳市龙华区中心医院 药学部, 广东 深圳 518100)

【摘要】目的 探讨二甲双胍(MET)通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)介导的脂肪酸代谢抑制结直肠癌(CRC)的肿瘤转移。方法 人CRC细胞系LoVo用75和150 μ M的MET处理细胞48 h,作为MET低剂量组和MET高剂量组,溶媒水作为对照组。对于拯救实验,MET+GW9662组细胞用PPAR γ 拮抗剂GW9662持续处理24 h,再用150 μ M MET处理48 h。通过试剂盒测定游离脂肪酸(FFA)、ATP和NADPH水平,和克隆形成试验、伤口愈合试验、Transwell侵袭试验检测细胞存活、迁移和侵袭。免疫印迹分析MET对FAO相关蛋白(CPT1A、PPAR α 、PPAR γ)表达影响。通过皮下移植LoVo细胞建立了一个皮下异种移植小鼠模型,以进一步评估MET对CRC细胞体内生长的影响。结果 与对照组相比,MET低剂量组和MET高剂量组中FFA、ATP和NADPH水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),而NADP+NADPH比率显著增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。MET低剂量组和MET高剂量组的细胞克隆数、迁移率和侵袭细胞数显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在经MET处理的LoVo细胞中,PPAR γ 在蛋白水平上的表达有强烈的上调,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ELISA分析显示,与对照组相比,高剂量组LoVo细胞中PPAR γ DNA结合活性增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与MET组相比,MET+GW9662组细胞克隆数(32.5 ± 3.0 vs. 94.6 ± 4.2)、迁移($39.5 \pm 4.2\%$ vs. $77.5 \pm 3.3\%$)、侵袭(113.5 ± 11.4 vs. 249.8 ± 23.6)显著增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。体内分析显示,与对照组相比,MET组显著抑制肿瘤生长($P < 0.001$),并且肿瘤组织中PPAR γ 蛋白表达显著增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 MET通过调节PPAR γ 介导的脂肪酸代谢抑制CRC的肿瘤转移。

【关键词】二甲双胍;过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ;结直肠癌;转移

中图分类号: R735.3

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2023)04-0392-06

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)作为全球常见的恶性肿瘤之一,在发病率和病死率方面排名第二和第三^[1]。近年来,CRC的发病率逐年增加,尤其是在50岁以下的年轻人中^[1]。因此,进一步揭示CRC发生发展的发病机制和关键因素变得越来越重要。能量代谢的重新编程被认为是癌症的标志^[2]。研究表明^[3],脂质代谢的改变与CRC的发生有关。一项代谢组学图谱分析显示,可能存在活性脂肪酸 β -氧化促进CRC的发展^[4]。最近的研究强调了脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)在提供三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)和癌细胞中其他重要合成代谢物质方面的关键作用^[5]。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)是FAO最重要的调节因子,由三种亚型

PPAR α 、PPAR β/δ 和PPAR γ 组成。其中,PPAR γ 调节基因表达和与脂质代谢相关的生物过程,对调节FAO至关重要^[6]。二甲双胍(metformin, MET)作为治疗2型糖尿病的一线药物,近年来研究发现其具有抗肿瘤的功效^[7]。值得注意的是,脂肪酸转运到线粒体进行后续 β -氧化的部分过程存在MET的抑制位点^[7]。然而,目前尚不清楚MET是否通过调节脂肪酸代谢参与CRC的迁移和侵袭。在本研究中,我们探讨了MET在体外和体内对LoVo结肠癌细胞的作用,并讨论了PPAR γ 介导的脂肪酸代谢是否与MET作用机制有关。

1 材料与方法

1.1 CRC细胞系

人CRC细胞系LoVo购自中国科学院上海生物

收稿日期:2022-11-11;修回日期:2023-04-25

作者简介:谢远萍(1986—),女,本科,主管药师。研究方向:高警示药品。E-mail:descent1995@163.com

科学研究所。LoVo细胞维持在补充有10%胎牛血清(FBS)的RPMI-1640培养基(美国Gibco公司)中,培养在37℃的湿润环境中。

1.2 MET治疗的MTT分析

将3000个LoVo细胞移液到96孔板中生长24 h,然后用不同浓度MET(美国Sigma-Aldrich公司,0 μM、25 μM、50 μM、75 μM、100 μM、150 μM和200 μM,在纯水中稀释)处理24 h、48 h、72 h。在每个孔中加入20 μL MTT后,在37℃下孵育4 h,弃培养基并将沉淀物溶解在150 μL DMSO中,通过酶标仪(美国Molecular Devices公司)检测490 nm处的吸光度。

对于拯救实验中PPAR γ 拮抗剂的预处理,LoVo细胞首先孵育24 h,然后用PPAR γ 拮抗剂GW9662(美国Sigma-Aldrich公司,终浓度为40 μM,在DMSO中稀释),持续处理24 h。接下来,将细胞用150 μM MET再处理48 h,然后收集细胞用于以下实验。

1.3 游离脂肪酸、ATP和NADPH测定

通过游离脂肪酸定量试剂盒(美国Sigma-Aldrich公司)测定细胞的游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)水平。分别使用ATP测定试剂盒(上海Beyotime公司)和NADP/NADPH定量比色试剂盒[安诺伦(北京)生物科技有限公司]测定细胞的ATP和NADPH水平。

1.4 气相色谱-火焰离子化检测脂肪酸

细胞样品分别用5%浓硫酸甲醇和0.2%丁基化羟基甲苯甲醇在冰水浴中超声15 min进行匀浆。混合后,在90~95℃的恒温水浴中提取1.5 h,冷却至室温,加入饱和NaCl和正己烷涡旋1 min。然后进行以下步骤:在4℃和3500 rpm下离心5 min,将上清液转移到新的离心管中,并与十九烷酸甲酯涡旋10 s。然后用Agilent DB-225毛细管柱(10 m × 0.1 mm内径,0.1 μm膜厚度)在7890A GC-5975C FID气相色谱仪(美国安捷伦公司)上鉴定和定量脂肪酸。载气为氦气。柱的初始温度设定为50℃,然后以30℃/min的速率升至205℃,保持1 min,再次升至230℃,然后保持恒温。入口和FID温度为250℃,分流比为1:15。

1.5 细胞克隆存活试验

将总共800个LoVo细胞/孔加到六孔板中,生长7~10 d以形成集落。除去培养基,用4%多聚甲醛溶液固定细胞,然后用结晶紫染色30 min,接着照相和计数。

1.6 伤口愈合试验

细胞在六孔板中培养,用尖刮和PBS洗涤。加

入含有不同浓度的MET的培养基,通过显微镜在0 h和48 h拍摄结果。对迁移率进行统计分析。

1.7 Transwell分析

将200 μL无血清培养基(含 1×10^5 LoVo细胞)接种在预涂ECM基质凝胶溶液的上部Transwell室(美国Corning公司)中,在下部室中含有10% FBS的600 μL培养基以诱导细胞迁移。在37℃下孵育24 h后,用棉签擦去上室中的非跨膜细胞,用PBS轻轻冲洗Transwell室并用4%多聚甲醛固定30 min,用1%结晶紫染色膜底部的细胞,然后通过显微镜对侵袭的细胞进行拍照和计数。

1.8 蛋白质分析

LoVo细胞或肿瘤组织在包括蛋白酶抑制剂(Sigma-Aldrich)和磷酸酶抑制剂的RIPA缓冲液中被裂解并在冰上超声处理约30 min。然后在12000 × g下离心10~15 min后,收集上清液。蛋白质用7.5%~12.5%的SDS/PAGE凝胶分离,并转移到PVDF膜(美国Millipore公司)上,然后用5%的无脂牛奶(美国BD Biosciences公司)阻断,将膜与针对CPT1A(1:1000)、PPAR α (1:500)、PPAR γ (1:1000)和GAPDH(1:2000,均购自英国Abcam公司)一抗在4℃下孵育过夜。在室温下将印迹在辣根过氧化物酶偶联的兔IgG(1:5000;美国Proteintech公司)二抗中孵育2 h。通过ECL试剂盒[安诺伦(北京)生物科技有限公司]的化学发光试剂对膜进行显影并用VersaDoc 4000MP系统(美国Bio-Rad公司)可视化。

1.9 酶联免疫吸附试验

根据制造商的说明,使用PPAR γ 转录因子检测试剂盒(美国Thermo Scientific公司)独立检测PPAR γ DNA结合活性。使用核和细胞质提取试剂从LoVo细胞中制备核部分。然后,根据说明书进行一级和二级抗体的耦合。用酶标仪检测450 nm处的吸光度。

1.10 小鼠异种移植研究

BALB/c裸鼠(雄性;年龄范围4~6周)购自上海SLAC实验动物有限公司。将小鼠饲养在标准的无病原体环境中。将BALB/c裸鼠皮下注射悬浮在200 μL磷酸盐缓冲盐水中的 5×10^6 个LoVo细胞,12 d后,将具有大约3 mm × 3 mm肿瘤的小鼠按随机数表法分配到对照组和MET组(每组6只小鼠),并开始治疗。对照组每隔一天腹腔内注射载体和MET组每隔一天腹腔内MET(200 mg/kg)^[8],连续治疗42 d。定期监测小鼠,用数字游标卡尺测量皮下肿瘤,计算肿瘤体积:肿瘤体积(mm³) = 0.5 × 长 ×

宽²。治疗后6周,对小鼠实施安乐死并收集肿瘤。用4%多聚甲醛固定肿瘤,用于进一步的苏木精-伊红(H&E)染色和蛋白质分析。

1.11 数据处理

通过SPSS 18.0软件进行所有的统计学分析。所有数据均以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。细胞研究的结果至少重复了3次,而动物实验每组至少有6个重复。单向方差分析(ANOVA)和双尾t检验用于评估亚组间差异的统计学意义。检验水准为 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MET抑制FAO,减少CRC细胞的增殖

用不同浓度(分别为0 μM 、25 μM 、50 μM 、75 μM 、100 μM 、150 μM 、200 μM)的MET处理LoVo细胞24 h、48 h、72 h,发现MET可以以剂量依赖性方式抑制LoVo细胞的活力(见图1A)。基于MTT测定,在以下实验中,用75 μM 和150 μM 的MET处理细胞48 h,作为MET低剂量组和MET高剂量组,溶媒水作为对照组。MET治疗增加了LoVo细胞中的FFA水平(见图1B)。与对照组相比,MET低剂量组和MET高剂量组中ATP和NADPH水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$) (见图1C、D),而NADP+/NADPH比率显著增加,差异有统计学意义($P < 0.05$) (见图1E)。克隆形成存活试验显示,MET低剂量组和MET高剂量组的细胞克隆数显著

低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$) (见图1F)。通过气相色谱-火焰离子化检测器(GC-FID)与脂肪酸标准品进行比较,在经MET处理的LoVo细胞中对脂肪酸组成进行定量分析(见表1)。三组的脂肪酸变化存在显著差异,与对照组相比,MET高剂量组C16:0、C18:0、C18:2n6t、C20:2和C20:3n3显著增加,差异有统计学意义($P < 0.05$),和C12:0和C20:4n6显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

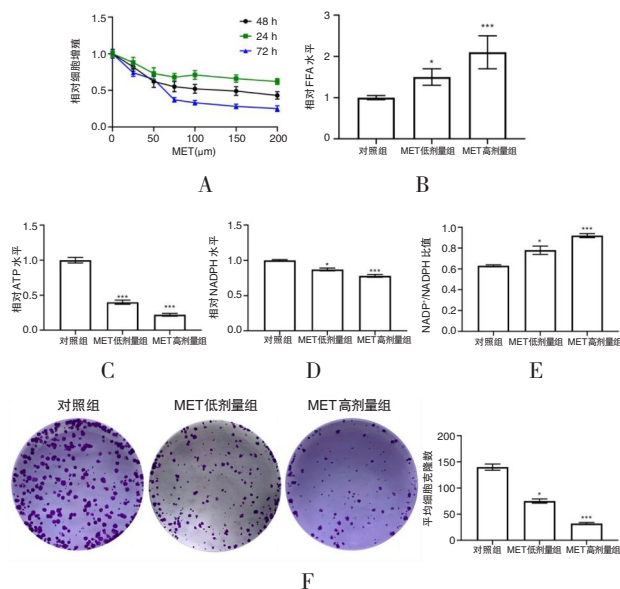


图1 MET抑制FAO减少LoVo细胞的增殖

A、使用MTT测定不同浓度MET处理的细胞的存活力;B、MET导致LoVo细胞中的FFA水平升高;C-E、LoVo细胞中ATP(C)、NADPH(D)和NADP+/NADPH比值(E);F、通过克隆形成试验检测MET对细胞存活的影响。与对照组相比,* $P < 0.05$ 、*** $P < 0.001$ 。

表1 通过GC-FID检测脂肪酸含量的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	脂肪酸($\mu\text{g}/\text{mg}$ 细胞)						
	C12:0	C16:0	C18:0	C18:2n6t	C20:0	C20:3n3	C20:4n6
对照组	0.22 ± 0.02	15.42 ± 0.84	14.06 ± 0.77	0.58 ± 0.05	0.41 ± 0.03	0.72 ± 0.04	1.82 ± 0.11
MET低剂量组	0.06 ± 0.01**	17.73 ± 1.56	18.51 ± 1.22	0.96 ± 0.11	0.82 ± 0.08*	0.93 ± 0.15	1.44 ± 0.09*
MET高剂量组	0.05 ± 0.01**	23.46 ± 1.13*	24.82 ± 1.15*	1.28 ± 0.10*	1.04 ± 0.12**	1.13 ± 0.10*	1.35 ± 0.08*
F	8.742	3.716	3.809	3.506	7.536	3.277	5.462
P	< 0.001	0.036	0.033	0.038	< 0.001	0.041	0.001

2.2 MET抑制LoVo细胞迁移、侵袭

通过伤口愈合和Transwell迁移试验检测细胞迁移、侵袭。孵育48 h后,在LoVo细胞中计算伤口愈合的迁移率(见图2A),发现MET低剂量组($50.2 \pm 5.5\%$)和MET高剂量组($37.4 \pm 4.2\%$)的迁移率显著低于对照组($68.5 \pm 6.2\%$),差异有统计学意义($P < 0.05$)。Transwell侵袭试验表明(见图2B),MET低剂量组(213.8 ± 22.7)和MET高剂量组(107.5 ± 10.8)的侵袭细胞数显著低于对照组(326.3 ± 34.6),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 PPAR γ 拮抗剂挽救了MET诱导的细胞克隆数、迁移和侵袭

接下来,研究考察了MET是否改变了LoVo细胞中FAO相关蛋白表达。我们没有观察到CPT1A、PPAR α 在蛋白质水平上的显著变化。在经MET处理的LoVo细胞中,PPAR γ 在蛋白水平上的表达有强烈的上调(见图3A)。ELISA分析显示,与对照组相比,高剂量组LoVo细胞中PPAR γ DNA结合活性增加(见图3B)。为了进一步确认MET是否通过PPAR γ 抑制细胞克隆、迁移、侵袭,我们采用PPAR γ 拮抗剂

GW9662 阻断了 PPAR γ 活性。与 MET 组相比, MET+GW9662 组细胞克隆数 (32.5 ± 3.0 vs. 94.6 ± 4.2)、迁移 ($39.5 \pm 4.2\%$ vs. $77.5 \pm 3.3\%$)、侵袭 (113.5 ± 11.4 vs. 249.8 ± 23.6) 显著增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见图 3C-E)。

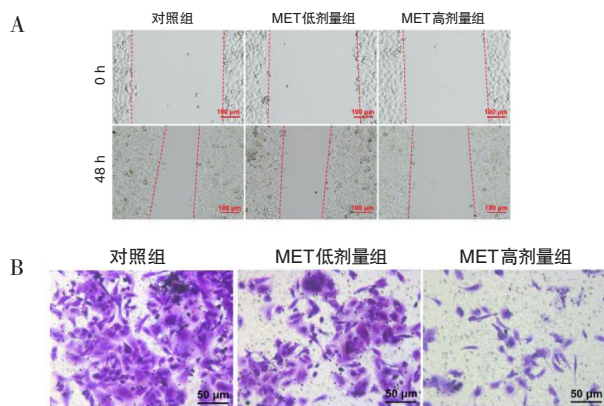


图2 MET抑制LoVo细胞迁移、侵袭
A、通过伤口愈合试验检测MET对细胞迁移的影响;B、通过Transwell侵袭试验检测MET对细胞侵袭的影响。

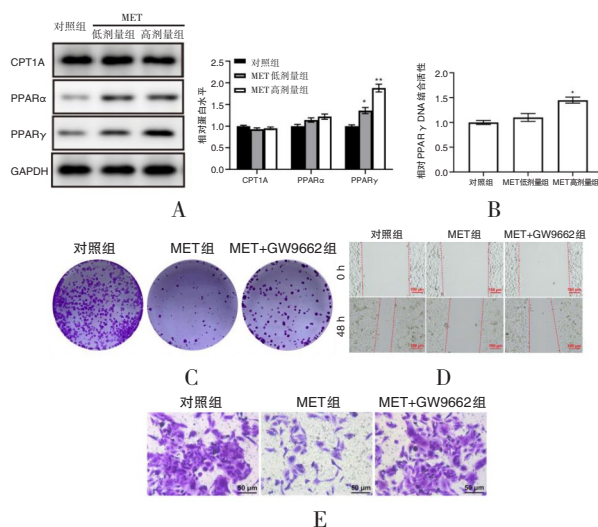


图3 PPAR γ 拮抗剂GW9662挽救了MET诱导的细胞克隆数、迁移和侵袭

A、免疫印迹分析MET对FAO相关蛋白(CPT1A、PPAR α 、PPAR γ)表达影响;B、ELISA分析PPAR γ DNA结合活性;C、通过克隆形成试验检测GW9662挽救MET对细胞存活的影响;D、通过伤口愈合试验检测GW9662挽救MET对细胞迁移的影响;E、通过Transwell侵袭试验检测GW9662挽救MET对细胞侵袭的影响。与对照组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

2.4 MET抑制CRC细胞的体内生长

通过皮下移植LoVo细胞建立了一个皮下异种移植小鼠模型,以进一步评估MET对CRC细胞体内生长的影响。结果表明,与对照组相比,MET组显著抑制肿瘤生长,差异有统计学意义($P < 0.05$) (见图4A)。H&E染色观察肿瘤切片的组织学变化。对照组肿瘤组织结构清晰,细胞排列整齐,出现核裂变。

相反,在MET组中明显检测到组织结构和细胞排列紊乱以及核固缩(见图4B)。此外,免疫印迹显示,MET组肿瘤组织中PPAR γ 蛋白表达较对照组显著增加,差异有统计学意义($P < 0.05$) (见图4C)。

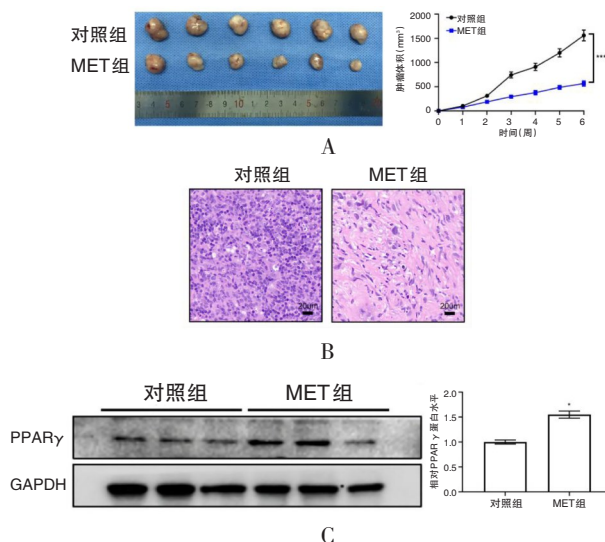


图4 MET抑制CRC细胞的体内生长($n = 6$)

A、BALB/c裸鼠皮下注射LoVo细胞,使其生长6周。然后每隔一天腹膜内注射MET和载体。6周后,从小鼠身上解剖肿瘤组织(左)和肿瘤生长曲线(右);B、H&E染色的肿瘤组织的组织学检查;C、免疫印迹分析MET对PPAR γ 表达的代表性图像(左)和定量分析(右)。与对照组相比,* $P < 0.05$,*** $P < 0.001$ 。

3 讨论

重新编程能量代谢被认为是癌症的标志^[2]。Ganapathy等^[9]指出,癌细胞转向有氧糖酵解而不是氧化磷酸化来维持能量供应。然而,最近的研究表明^[4,5],其他底物如谷氨酰胺和脂肪酸对癌细胞存活也至关重要。乳腺癌表现出葡萄糖利用率低和脂肪酸摄取率高^[10]。此外,B细胞淋巴瘤和恶性神经胶质瘤的生长和存活高度依赖FAO^[11]。目前还不清楚FAO是否参与了CRC的发展。相关代谢组学分析和研究^[5]表明,脂肪酸代谢失调有望用于CRC的治疗和诊断。因此,在此基础上,我们假设FAO与CRC密切相关。MET是FAO的抑制剂,长期以来被开发用于治疗心脏病和糖尿病^[8]。相关研究^[12]报告称,MET对CPT1A表达有影响。然而,在本研究中,我们没有在CRC细胞中发现CPT1A在蛋白水平的表达有显著变化,这可能是由于酶活性抑制,而不是MET的转录调节。尽管最近一些研究确定了MET的脱靶效应^[13],但我们仍然可以在研究中观察到MET对FAO的抑制作用,包括MET组细胞中FFA水平增加以及ATP、NADPH水平降低。此外,MET

可以抑制长链脂肪酸转运到线粒体进行 β -氧化,从而增加长链脂肪酸的水平。我们还观察到C12:0显著降低,这可能是长链FAO抑制的补偿性结果。

研究^[14]表明,抑制FAO通过减少ATP可以抑制肿瘤细胞增殖。Panina等^[14]报告称,对CPT1A进行药物抑制可能会损害急性髓性白血病的细胞增殖。我们的结果表明,MET通过抑制FAO可以抑制LoVo细胞在体外和体内的生长、转移。此外,研究报告^[15]称,FAO激活是肿瘤细胞产生耐药性的重要机制。Galicia等^[15]报告称,慢性淋巴细胞白血病的伊布替尼耐药细胞对FAO表现出代谢重构,通过抑制FAO可以使耐药细胞重新敏感。化疗药物是CRC的重要辅助治疗方法,但是CRC的5年复发率仍然较高^[1]。因此,MET与化疗药物组合可能有助于改善CRC患者预后。然而,本研究还没有检测MET与化疗药物组合对CRC细胞的抑制作用,我们拟在未来的研究中对二者合用效果进行考察。

代谢核转录因子PPAR γ 在CRC的细胞脂质和葡萄糖代谢中起着关键作用,并介导CRC中的几种抗肿瘤机制^[16]。PPAR γ 被认为是一种肿瘤抑制因子,可作为CRC惰性亚群的标志。一些研究发现,在癌症恶病质的过程中,内脏脂肪组织中PPAR γ 的mRNA和蛋白水平显著降低,证明脂质代谢中PPAR γ 信号通路的紊乱加重了恶病质的发展^[17]。此外,最近的数据显示^[18,19],PPAR γ 在荷瘤小鼠骨骼肌中的表达水平显著降低,表明它参与了肌肉萎缩的过程。在这项研究中,我们注意到在经MET处理的LoVo细胞中,PPAR γ 上调。此外,在用MET处理LoVo细胞后,PPAR γ 的蛋白水平上调,并且PPAR γ 的DNA结合活性也显著增加。因此,我们用PPAR γ 拮抗剂GW9662预处理细胞,发现GW9662可以挽救由MET诱导的细胞克隆数、迁移和侵袭抑制。我们认为MET通过介导PPAR γ 上调可作为CRC防治的一个有希望的药物。

总之,我们的结果表明,MET抑制FAO可以通过PPAR γ 介导的脂肪酸代谢途径抑制CRC细胞增殖、迁移和侵袭。

参考文献

- [1]田传鑫,赵磊.结直肠癌及结直肠癌肝转移流行病学特点[J].中华肿瘤防治杂志,2021,28(13):1033-1038
- [2]Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. Cancer Discov, 2022,12(1):31-46
- [3]Fuhr L, El AR, Scrima R, et al. The circadian clock regulates metabolic phenotype rewiring via HKDC1 and modulates tumor progression and drug response in colorectal cancer[J]. EBioMedicine, 2018,33: 105-121
- [4]Chen H,Zheng X,Zong X,et al. Metabolic syndrome,metabolic comorbid conditions and risk of early-onset colorectal cancer [J]. Gut, 2021,70(6): 1147-1154
- [5]高嘉敏,冯群,许晓燕,等.结直肠癌抗代谢药物及其代谢靶点研究进展[J].中国新药与临床杂志,2020,39(4): 134-140
- [6]Li D, Feng Y, Tian M, et al. Gut microbiota-derived inosine from dietary barley leaf supplementation attenuates colitis through PPAR γ signaling activation[J]. Microbiome, 2021,9(1): 83
- [7]Kamarudin MNA, Sarker M, Rahman M, et al. Metformin in colorectal cancer: molecular mechanism, preclinical and clinical aspects[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019,38(1): 491
- [8]Xia C, Liu C, He Z, et al. Metformin inhibits cervical cancer cell proliferation by modulating PI3K/Akt-induced major histocompatibility complex class I-related chain A gene expression [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020,39(1): 127
- [9]Ganapathy KS. Molecular intricacies of aerobic glycolysis in cancer: current insights into the classic metabolic phenotype[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2018,53(6): 667-682
- [10]Keating E, Martel F. Antimetabolic effects of polyphenols in breast cancer cells: Focus on glucose uptake and metabolism[J]. Front Nutr, 2018,5: 25
- [11]Peeters R, Cuenca EJ, Zaal EA, et al. Fatty acid metabolism in aggressive B-cell lymphoma is inhibited by tetraspanin CD37[J]. Nat Commun, 2022,13(1): 5371
- [12]Yuan T, Li J, Zhao WG, et al. Effects of metformin on metabolism of white and brown adipose tissue in obese C57BL/6J mice[J]. Diabetol Metab Syndr, 2019,11(1): 96
- [13]Özdemir A, Ark M. A novel ROCK inhibitor: off-target effects of metformin[J]. Turk J Biol, 2021, 45(1): 35-45
- [14]Panina SB, Pei J, Kirienko NV. Mitochondrial metabolism as a target for acute myeloid leukemia treatment[J]. Cancer Metab, 2021, 9(1):17
- [15]Galicia VZG, Aloyz R. Ibrutinib resistance is reduced by an inhibitor of fatty acid oxidation in primary CLL lymphocytes[J]. Front Oncol, 2018,8: 411
- [16]Scheurlen KM, Snook DL, Walter MN, et al. Itaconate and leptin affecting PPAR γ in M2 macrophages: a potential link to early-onset colorectal cancer[J]. Surgery, 2022,171(3):650-656
- [17]Zhang Y, Zhang Y, Li Y, et al. Preclinical investigation of alpinetin in the treatment of cancer-induced cachexia via activating PPAR γ [J]. Front Pharmacol, 2021,12: 687491
- [18]Hajipour M, Mokhtari K, Mahdevar M, et al. Identification of a novel interplaying loop of PPAR γ and respective lncRNAs are involved in colorectal cancer progress[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 219: 779-787
- [19]Boeing T, Speca S, Souza P, et al. The PPAR γ -dependent effect of flavonoid luteolin against damage induced by the chemotherapeutic irinotecan in human intestinal cells[J]. Chem Biol Interact, 2022,351: 109712