

◇ 综述 ◇

# 过氧化物酶体增植物激活受体 $\alpha$ 在对乙酰氨基酚肝损伤的研究进展

张真真<sup>1</sup>, 曲爱娟<sup>2</sup>, 王艳<sup>1</sup>(1. 北京大学第一医院感染疾病科, 北京 100034; 2. 首都医科大学基础医学院  
生理学与病理生理学系, 重塑相关心血管疾病教育部重点实验室, 北京 100069)

**摘要:** 对乙酰氨基酚 (Acetaminophen, APAP) 药物过量是我国及欧美国家急性肝衰竭的常见原因之一。正常剂量的 APAP 约 90% 以上经过肝内 II 相代谢酶 UDP-葡萄糖醛酸转移酶 (UGT) 和磺基转移酶 (SULT) 转化为无毒的葡萄糖醛酸盐或硫酸盐从肾脏和胆汁排泄, 10% 以下通过肝内 I 相代谢酶细胞色素 P450 酶转化为活性代谢产物 N-乙酰基-对-苯醌亚胺 (NAPQI), NAPQI 随后在谷胱甘肽-S-转移酶 (GST) 的作用下转化为无毒的化合物。当 APAP 过量时, NAPQI 蓄积, 继而引起肝损伤。代谢性核受体过氧化物酶体增植物激活受体  $\alpha$  (Peroxisome proliferator activated receptor, PPAR $\alpha$ ), 作为核受体超家族成员之一, 参与肝脏脂质代谢及多种生物转化过程, 多个研究表明 PPAR $\alpha$  激动剂可保护 APAP 引起的肝损伤, 该文将对 PPAR $\alpha$  在 APAP 引起的肝损伤中的作用及机制进行综述, 以期对 APAP 诱导的肝损伤提供潜在的治疗靶点。

**关键词:** 对乙酰氨基酚; 肝毒性; 过氧化物酶体增植物激活受体  $\alpha$ ; 氧化应激; 炎症

**doi:** 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.001

## Recent advance in the role of peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$ in acetaminophen-induced hepatotoxicity

ZHANG Zhenzhen<sup>1</sup>, QU Aijuan<sup>2</sup>, WANG Yan<sup>1</sup>(1. Department of Infectious Diseases, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China;  
2. Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Key Laboratory of Remodeling-Related Cardiovascular Diseases, Ministry of Education, Beijing 100069, China)

**Abstract:** Acetaminophen (APAP) overdose is one of the main causes for acute liver failure. Most of the drugs are catalyzed by UDP-glucuronosyltransferases (UGT) and sulfotransferases (SULT) and then excreted in the urine. A small percentage is converted by cytochrome P450 enzymes to a reactive intermediate N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), which can bind to proteins and deplete glutathione (GSH), leading to hepatotoxicity. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR  $\alpha$ ) belongs to nuclear receptor superfamily. Activation of PPAR  $\alpha$  by its ligands controls fatty acid metabolism and regulates many biological transformation processes. Increasing evidence shows that PPAR  $\alpha$  activation may protect against APAP-induced liver toxicity. In this review, we will summarize the role of PPAR  $\alpha$  in APAP-induced hepatotoxicity and the underlying mechanisms, thus providing potential therapeutic target for this disease.

**Key words:** Acetaminophen; Hepatotoxicity; PPAR  $\alpha$ ; Oxidative stress; Inflammation

对乙酰氨基酚 (acetaminophen, APAP) 是一种常见的解热镇痛药物, 正常剂量情况下发挥解热镇痛作用, 然而 APAP 过量时常常引起急性肝损伤甚至诱导肝衰竭, 死亡率较高。1966 年, Davidson 等首次报道了 2 例由于 APAP 引起肝坏死的病例<sup>[1]</sup>。1973 年 Mitchell 等通过 APAP 动物模型系列研究

APAP 肝损伤机制, 表明 APAP 经过 I 相代谢酶细胞色素 P450 酶代谢形成活性产物 N-乙酰基-对-苯醌亚胺 (N-acetyl-p-benzoquinone imine, NAPQI), 谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 耗竭, NAPQI 蓄积与大分子蛋白质结合形成共价化合物, 从而造成肝细胞损伤, 也称为代谢阶段损伤<sup>[2]</sup>。2005 年 Reid 等研究表明 APAP 诱导的肝损伤不仅引起代谢阶段损伤, 进一步引起肝细胞内线粒体损伤, 氧化应激形成<sup>[3]</sup>, 随后大量研究表明 APAP 经过代谢阶段以及氧化应激阶段两次打击学说以后触发多条信号通路, 最终引起肝细胞损伤<sup>[4-5]</sup>。其中过氧化物酶体

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81300312, 81370521 和 81302157); 中国肝炎防治基金资助项目 (CFHPC20132028)

通信作者: 王艳, 女, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为药物性肝损伤机制, E-mail: wangyanwang@bjmu.edu.cn

增殖物激活受体  $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor alpha, PPAR $\alpha$ ) 是核受体超家族成员之一, 参与肝脏代谢酶的调节, 本文将综述 PPAR $\alpha$  在 APAP 肝损伤的作用机制以及研究进展。

## 1 APAP 肝损伤的发病机制

过量的 APAP 引起肝损伤在体内经历两次打击学说(代谢损伤以及氧化应激引起的损伤放大)。造成肝细胞坏死, 释放损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs), 最终引起肝内无菌性炎症反应, 对肝损伤和修复发挥双重调节作用。

**1.1 APAP 的代谢** 治疗剂量 APAP 大多数通过肝内 II 相代谢酶 UDP-葡萄糖醛酸转移酶(UDP-glucuronosyltransferase, UGT) 和磺基转移酶(sulfotransferase, SULT) 转化为无毒的葡萄糖醛酸盐或硫酸盐从肾脏排泄, 其中 UGT 酶包括 UGT1A1, UGT1A6, SULT 酶包括 SULT1A1, SULT1A3/3, SULT1E1, 少部分通过 I 相代谢酶细胞色素 P450 酶系(主要为 CYP2E1) 转化为活性代谢产物 NAPQI, NAPQI 随后在谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione S-transferase, GST) 的作用下与肝内 GSH 结合, 转化为无毒的 APAP-GSH, 从胆汁排泄; 当 APAP 过量时, 将引起 NAPQI 在体内蓄积, GSH 耗竭, 过多的 NAPQI 与肝细胞线粒体内大分子蛋白质共价结合, 形成蛋白质共价化合物, 抑制线粒体氧化呼吸, 引起线粒体氧化应激, 活性氧(reactive oxygen species, ROS) 产生, 造成线粒体第一次打击<sup>[6]</sup>。

**1.2 线粒体氧化应激引起损伤放大** APAP 代谢损伤仅占很小一部分, 当活性代谢产物 NAPQI 与线粒体大分子蛋白质结合, 引起线粒体氧化应激, ROS 产生, 激活腺苷酸活化蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK] 信号通路, 早期(0 ~ 2 h) 引起糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ) 以及 MAP3k 混合谱系酶 3 (mixed lineage kinase 3, MLK3) 的激活, 而在晚期(2 ~ 4 h) 则促进凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal regulating kinase 1, ASK1) 激活, 两者均能引起丝裂原活化蛋白激酶激酶 4/7 (mitogen-activated protein kinase Kinases 4/7, MKK4/7) 激活, 最终引起 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK) 磷酸化, 磷酸化的 JNK 与线粒体外膜蛋白 Sab 结合, 进一步抑制线粒体氧化呼吸, 引起第二次打击, ROS 持续产生, 最终引起线粒体膜通透性孔开放 (mitochondria permeability transition, MPT), 膜势能下降, 继而肝细胞坏死<sup>[4]</sup>。

**1.3 肝细胞坏死** APAP 引起的肝细胞坏死主要为程序性坏死, 程序性坏死是受体相互作用蛋白(receptor interacting protein, RIP) 家族所介导的, RIP1 和 RIP3 相互结合, 促进细胞由凋亡转换至坏死, 引起细胞程序性坏死<sup>[7]</sup>。有研究表明 RIPK1<sup>[8]</sup> 以及 RIPK3<sup>[9]</sup> 参与 APAP 诱导的肝坏死, 同时研究表明 APAP 通过活化 RIPK1 进一步激活 JNK 引起肝细胞坏死<sup>[8]</sup>, 然而 RIPK1 通过什么机制激活 JNK 并不清楚, 并且 RIPK1 以及 RIPK3 是否参与 APAP 肝损伤目前仍然存在争议<sup>[8-9]</sup>。

**1.4 无菌性炎症** 坏死的肝细胞释放 DAMP, 包括高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1)、核 DNA、热休克蛋白(heat shock protein, HSPs)、角蛋白 18 (keratin 18, K18), 激活先天固有免疫系统, 引起肝内无菌性炎症反应, 释放细胞因子和趋化因子, 趋化单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞到达损伤部位, 加重损伤并促进再生修复<sup>[10-11]</sup>。而炎症小体在 APAP 肝损伤的作用机制目前还存在争议<sup>[12]</sup>, 尚需进一步研究。

## 2 PPAR $\alpha$ 在 APAP 肝损伤的作用

PPAR $\alpha$  是配体激活的核受体, 在代谢调节方面发挥重要的作用。PPAR $\alpha$  主要表达于脂肪酸氧化代谢速率较高的组织如肝脏、心脏、骨骼肌、棕色脂肪组织以及肾脏, 也可表达于免疫细胞如单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞。PPAR $\alpha$  调节脂代谢相关基因的表达, 促进脂肪酸氧化, 维持脂代谢平衡<sup>[13]</sup>; 并具有抗炎和抗增殖效应<sup>[14]</sup>。临床上 PPAR $\alpha$  激动剂用于治疗高三酰甘油血症和低密度脂蛋白胆固醇的血脂异常<sup>[15]</sup>。

**2.1 PPAR $\alpha$  并不参与调节 APAP 肝脏代谢活化** 利用 PPAR $\alpha$  激动剂研究证实 PPAR $\alpha$  促进多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated protein) Mrp3 和 Mrp4 的表达从而保护 APAP 肝损伤, 但并不影响 APAP 代谢, NAD(P)H: 醌氧还酶 1 (NQO1)、NAPQI 以及 UGT 酶的活性均无显著改变<sup>[16]</sup>。PPAR $\alpha$  全基因敲除小鼠动物实验的结果亦证实 PPAR $\alpha$  并不通过影响 APAP 代谢活化而保护肝脏<sup>[17]</sup>。

**2.2 PPAR $\alpha$  是否通过磷酸化参与调节 APAP 诱导的氧化应激尚需验证** 通过液相色谱质谱技术(liquid chromatograph mass Spectrometer, LC-MS) 代谢组学研究以及动物实验结果证实 PPAR $\alpha$  通过诱导靶基因线粒体解耦联蛋白 2 (Uncoupling protein 2, UCP2) 的表达, 降低 JNK, c-jun、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的水平, 同时增加线粒体 GSH 水平, 进而抑制 APAP 诱导的线

粒体脂肪酸  $\beta$  氧化即氧化应激水平,从而保护肝细胞<sup>[18]</sup>。但也有其他机制研究结果显示 APAP 模型抗氧化基因的表达下调,氧化应激增加,但 PPAR $\alpha$  及其靶基因 *Angptl4* 以及 *Mcad* 的表达没有变化<sup>[19]</sup>。以上研究结果并不统一,PPAR $\alpha$  在蛋白水平如何调节 APAP 肝损伤亦需进一步研究证实。

PPAR $\alpha$  蛋白活性受磷酸化调节,而 ERK、p38-MAPK、PKA、PKC 以及 GSK3 等均可调节 PPAR $\alpha$  磷酸化<sup>[20]</sup>。研究表明在 APAP 肝损伤中,NAPQI 诱导早期氧化应激,激活 GSK3 $\beta$  以及 MLK3,随后通过 MKK4/7 激活 JNK,激活的 pJNK 随后转位入线粒体,引起线粒体膜通透性转换 MPT,线粒体外膜肿胀裂解,促进凋亡诱导因子 AIF 以及 EndoG 释放,随后 EndoG 入核,促进肝损伤<sup>[21-22]</sup>。2016 年 Christian Trautwein 等<sup>[23]</sup> 证实在小鼠和人类急性及慢性毒性肝损伤模型以及小鼠 APAP 诱导急性肝损伤模型(APAP 500 mg · kg<sup>-1</sup>, IP, 8h)中,肝细胞中 JNK1 和 JNK2 联合作用,通过 JNK-JunD 依赖性通路、MAPK 通路保护肝损伤。但是否上述激酶通过磷酸化 PPAR $\alpha$  发挥作用以及 PPAR $\alpha$  是否通过抑制线粒体氧化应激干扰线粒体膜势能,从而干扰 JNK1 以及 JNK2 的作用,最终调节 APAP 肝损伤仍旧需要进一步研究来阐明。

**2.3 PPAR $\alpha$  是否参与调节 APAP 肝脏炎症尚无定论** 炎症细胞明确参与了 APAP 肝炎症损伤过程,但炎症细胞中表达的 PPAR $\alpha$  是否参与 APAP 损伤过程目前尚不清楚。Holland, Ricky D 等采用基因表达谱分析方法证实 Vanin1 在 APAP 诱导的肝脏炎症中发挥重要作用<sup>[24]</sup>。随后有研究发现 Vanin1 敲除 C57BL/6 鼠肝细胞增殖减少(PCNA 阳性肝细胞减少),F4/80 阳性巨噬细胞浸润减少和异常分布,同时炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ 、CCl<sub>2</sub>、iNOS 以及 IL-4 的表达降低,肝脏局部 Gr1 以及 CD11b 阳性的炎性细胞减少,从而坏死细胞清除减少,APAP 肝损伤加重。但是 Vanin1 对 GSH 含量、APAP 代谢酶以及 APAP 生物解毒并没有影响<sup>[25]</sup>。因此, Vanin1 与炎症细胞中表达的 PPAR $\alpha$  是否相关、PPAR $\alpha$  是否参与 APAP 诱导的肝脏炎症反应尚无定论。

#### 2.4 PPAR $\alpha$ 参与 APAP 肝损伤晚期再生修复

研究表明 PPAR $\alpha$  敲除鼠给予 PHx 手术后肝再生延迟,同时 PPAR $\alpha$  可以增加细胞增殖以及降低凋亡,促进肝再生<sup>[26-27]</sup>,有助于损伤肝组织的修复。非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)小鼠 APAP 肝损伤模型研究结果也显示 NASH 小鼠通过降低细胞分裂和组织修复,下调

PPAR $\alpha$  的表达从而促进 APAP 肝损伤;给予非诺贝特饮食后减轻 APAP 肝损伤,说明 PPAR $\alpha$  通过促进肝再生从而减轻 NASH 小鼠 APAP 肝损伤<sup>[28]</sup>。美国路易斯安那大学药理毒理学系 Mehendale, HM 等于 2003 年在链脲霉素糖尿病鼠(STZ-DB)模型中也发现 PPAR $\alpha$  敲除小鼠的肝脏 S 期 DNA 合成以及 PCNA 水平明显降低,说明其肝组织再生能力减弱。进一步的基因芯片分析表明与 PPAR $\alpha$  null-DB 鼠相比,WT-DB 鼠细胞氧化/应激/DNA 损伤基因 *Gadd45*、*GADD153*、*EGR1*、*HO-1* 水平明显下调,促进 APAP 排泄的 P450 酶基因 *Cyp4a10*、*4a14* 上调。*CyclinD1*、p38 MAPK、*Cdk6* 的表达上调,NF- $\kappa$ B 明显激活,提示 PPAR $\alpha$  亦可能在参与干细胞再生修复的同时还参与转录后水平的调节<sup>[29]</sup>。

既往大量研究证实 P38 应激激活蛋白激酶参与调节细胞生长、分化、增殖、凋亡以及炎症和应激反应;而 P38 可以磷酸化 PPAR $\alpha$  A/B 结构域中的 Ser 6, 12 和/或 21,活化 PPAR $\alpha$ ;动物实验结果显示 PPAR $\alpha$  敲除小鼠检测 p38 MAPK 表达降低<sup>[30]</sup>。但是否 APAP 通过下调 P38 AMPK,从而抑制 PPAR $\alpha$  磷酸化,抑制细胞增殖,促进肝损伤仍需要进一步研究。PPAR $\alpha$  调节 APAP 肝再生的具体机制尚不十分清楚。

### 3 总结与展望

PPAR $\alpha$  是关键代谢调控因子,在转录水平作为核受体转录因子,具有调节脂肪酸代谢、细胞周期及炎症基因表达的作用,在蛋白水平还可受磷酸化调节。由于目前应用的是 PPAR $\alpha$  全基因敲除小鼠模型,可能存在机体脂质代谢紊乱继发氧化应激的混杂因素存在,影响研究结果的准确性,也造成目前相关研究结果不一致的原因之一。另外,由于 PPAR $\alpha$  激动剂非诺贝特可引起急性以及持续的血肌酐水平的升高,且药物蓄积引起肌病的风险较高,临床需要更安全的靶向 PPAR $\alpha$  的药物研发。未来希望能够采用细胞特异性 PPAR $\alpha$  敲除模型,明确 PPAR $\alpha$  对于 APAP 肝损伤的特异性作用机制,帮助研发有效的靶向药物,挽救并逆转临床药物性肝损伤患者疾病进程。

#### 参考文献

- [1] DAVIDSON DG, EASTHAM WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol[J]. *Br Med J*, 1966, 2(5512): 497-499.
- [2] MITCHELL JR, JOLLOW DJ, POTTER WZ, et al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1973, 187(1): 185-194.

- [3] REID AB, KURTEN RC, MCCULLOUGH SS, et al. Mechanisms of acetaminophen-induced hepatotoxicity: role of oxidative stress and mitochondrial permeability transition in freshly isolated mouse hepatocytes [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312(2):509-516.
- [4] HAN D, DARA L, WIN S, et al. Regulation of drug-induced liver injury by signal transduction pathways: critical role of mitochondria [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34(4):243-253.
- [5] JAESCHKE H, MCGILL MR, RAMACHANDRAN A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity [J]. *Drug Metabolism Reviews*, 2012, 44(1):88-106.
- [6] MCGILL M R, JAESCHKE H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis [J]. *Pharm Res*, 2013, 30(9):2174-2187.
- [7] PASPARAKIS M, VANDENABEELE P. Necroptosis and its role in inflammation [J]. *NATURE*, 2015, 517(7534):311-320.
- [8] YANG X, CHAO XJ, WANG ZT, et al. The end of RIPK1-RIPK3-MLKL-Mediated necroptosis in acetaminophen-induced hepatotoxicity? [J]. *Hepatology*, 2016, 64(1):311-312.
- [9] DEUTSCH M, GRAFFEO C S, ROKOSH R, et al. Divergent effects of RIP1 or RIP3 blockade in murine models of acute liver injury [J]. *Cell Death & Disease*, 2015, 6:e1759. DOI:10.1038/cddis.2015.126.
- [10] MALHI H, GUICCIARDI ME, GORES CJ. Hepatocyte death: a clear and present danger [J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(3):1165-1194.
- [11] JAESCHKE H, WILLIAMS C D, RAMACHANDRAN A, et al. Acetaminophen hepatotoxicity and repair: the role of sterile inflammation and innate immunity [J]. *Liver Int*, 2012, 32(1):8-20.
- [12] WOOLBRIGHT BL, JAESCHKE H. Role of the Inflammasome in acetaminophen-induced liver injury and acute liver failure [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(4):836-848.
- [13] KERSTEN S. Integrated physiology and systems biology of PPARalpha [J]. *Mol Metab*, 2014, 3(4):354-371.
- [14] WAHLI W, MICHALIK L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(7):351-363.
- [15] DUBOIS V, EECKHOUTE J, LEFEBVRE P, et al. Distinct but complementary contributions of PPAR isotypes to energy homeostasis [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(4):1202-1214.
- [16] NGUYEN KA, CARBONE JM, SILVA VM, et al. The PPAR activator docosahexaenoic acid prevents acetaminophen hepatotoxicity in male CD-1 mice [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 1999, 58(3):171-186.
- [17] MOFFIT JS, ALEKSUNES LM, MAHER JM, et al. Induction of hepatic transporters multidrug resistance-associated proteins (Mrp) 3 and 4 by clofibrate is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha [J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2006, 317(2):537-545.
- [18] PATTERSON AD, SHAH YM, MATSUBARA T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha induction of uncoupling protein 2 protects against acetaminophen-induced liver toxicity [J]. *Hepatology*, 2012, 56(1):281-290.
- [19] YE DW, WANG YD, LI HT, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity by potentiating peroxisome proliferator-activated receptor coactivator protein-1 alpha-mediated antioxidant capacity in mice [J]. *Hepatology*, 2014, 60(3):977-989.
- [20] BURNS KA, VANDEN HJ. Modulation of PPAR activity via phosphorylation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1771(8):952-960.
- [21] DU K, XIE Y, MCGILL MR, et al. Pathophysiological significance of c-jun N-terminal kinase in acetaminophen hepatotoxicity [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(11):1769-1779.
- [22] KARTHIVASHAN G, ARULSELVAN P, FAKURAZI S. Pathways involved in acetaminophen hepatotoxicity with specific targets for inhibition/downregulation [J]. *Rsc Advances*, 2015, 5(76):62040-62051.
- [23] CUBERO FJ, ZOUBEK ME, HU W, et al. Combined activities of JNK1 and JNK2 in hepatocytes protect against toxic liver injury [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4):968-981.
- [24] MOFFIT JS, KOZA-TAYLOR PH, HOLLAND RD, et al. Differential gene expression in mouse liver associated with the hepatoprotective effect of clofibrate [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2007, 222(2):169-179.
- [25] FERREIRA DW, GOEDKEN MJ, ROMMELAERE S, et al. Enhanced hepatotoxicity by acetaminophen in Vanin-1 knockout mice is associated with deficient proliferative and immune responses [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(4):662-669.
- [26] ANDERSON SP, YOON L, RICHARD EB, et al. Delayed liver regeneration in peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-null mice [J]. *Hepatology*, 2002, 36(3):544-554.
- [27] ROBERTS RA, CHEVALIER S, HASMALL SC, et al. PPAR alpha and the regulation of cell division and apoptosis [J]. *Toxicology*, 2002, 181-182:167-170.
- [28] DONTAMSETTY S, BHAVE VS, MITRA MS, et al. Nonalcoholic steatohepatitic (NASH) mice are protected from higher hepatotoxicity of acetaminophen upon induction of PPAR alpha with clofibrate [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 230(3):327-337.
- [29] SHANKAR K, VAIDYA VS, CORTON JC, et al. Activation of PPAR-alpha in streptozotocin-induced diabetes is essential for resistance against acetaminophen toxicity [J]. *FASEB J*, 2003, 17(12):1748-1750.
- [30] ONO K, HAN JH. The p38 signal transduction pathway-activation and function [J]. *Cell Signal*, 2000, 12(1):1-13.

(收稿日期:2017-07-31, 修回日期:2017-09-01)