

doi: 10.3969/j.issn.2095-0411.2023.01.011

苯扎贝特联合维甲酸对 APPswe M17 细胞分化的影响

王祯莲¹, 宋国强², 祝雄伟³

(1. 温州大学 化学与材料工程学院, 浙江 温州 325035; 2. 常州大学 药学院, 江苏 常州 213164; 3. 凯斯西方储备大学 病理系, 俄亥俄州 克利夫兰 44106)

摘要: 通过 Western blot 法、细胞形态检测等方法研究联合运用苯扎贝特 (Bezafibrate, Beza) 和维甲酸 (Retinoic acid, RA) 诱导 APPswe M17 细胞向神经元样细胞分化的作用和机制。结果发现, Vector M17 细胞几乎不表达 APP, APPswe M17 细胞表达高水平的 APP。10 $\mu\text{mol/L}$ RA 可以诱导 Vector M17 分化为神经元样细胞, 联合运用 250 $\mu\text{mol/L}$ Beza 和 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 可以诱导 APPswe M17 细胞分化为神经元样细胞, 其作用机制是通过上调 APPswe M17 细胞中的 DLP1 的表达恢复 APPswe M17 细胞的分化潜能。

关键词: 苯扎贝特; 全反式维甲酸; APPswe M17 细胞; 细胞分化

中图分类号: R 741.02

文献标志码: A

文章编号: 2095-0411(2023)01-0086-07

Synergistic effect of bezafibrate and retinoic acid on differentiation of APPswe M17 cells

WANG Zhenlian¹, SONG Guoqiang², ZHU Xiongwei³

(1. College of Chemistry & Materials Engineering, Wenzhou University, Wenzhou 325035, China; 2. School of Pharmacy, Changzhou University, Changzhou 213164, China; 3. Department of Pathology, Case Western Reserve University, Cleveland 44106, USA)

Abstract: The paper studied the effect and mechanism of combined use of bezafibrate (Beza) and retinoic acid (RA) to induce the differentiation of APPswe M17 cells into neuron like cells by Western blot and cell morphology detection. The results showed that vector M17 cells hardly expressed APP, while APPswe M17 cell line expressed high levels of APP. 10 $\mu\text{mol/L}$ RA could induce vector M17 to differentiate into neuron like cells, 250 $\mu\text{mol/L}$ Beza and 10 $\mu\text{mol/L}$ RA could induce the differentiation of APPswe M17 cells into neuron like cells. Its mechanism is to restore the differentiation potential of

收稿日期: 2022-06-23。

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(81201657)。

作者简介: 王祯莲 (1980—), 女, 山西阳泉人, 硕士, 讲师。E-mail: 401269787@qq.com

引用本文: 王祯莲, 宋国强, 祝雄伟. 苯扎贝特联合维甲酸对 APPswe M17 细胞分化的影响[J]. 常州大学学报(自然科学版), 2023, 35(1): 86-92.

APPswe M17 cells by up-regulating the expression of DLP1 in APPswe M17 cells.

Key words: bezafibrate; retinoic acid; APPswe M17 cells; cell differentiation

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经退行性疾病, 病理表现以老年斑、神经纤维缠结为主。老年斑的主要组成物质是 β -淀粉样蛋白 (Amyloid β -protein, A β), 而神经纤维缠结主要由过度磷酸化的 Tau 蛋白组成。1991 年, HARDY 等^[1]提出了淀粉样蛋白级联假说, 认为 A β 是 AD 的致病物质, A β 在脑内过度产生和沉积, 引起神经元突触功能障碍、Tau 蛋白过度磷酸化和继发性炎症反应, 导致神经元变性死亡, 最终导致痴呆。APP (Amyloid protein precursor) 是 A β 肽的前体蛋白, 在家族性 AD 患者体内以瑞典型 APPswe 较为常见, 它能比野生型 APP 产生更多的 A β 或更易聚集, 形成神经毒性, 导致 AD 的发生^[2]。

神经母细胞瘤是婴幼儿最常见的颅外实体瘤。神经母细胞瘤的短期培养最初用于临床诊断, 长期体外培养多用于神经生物学研究, 这在很大程度上是由于它们对分化的易感性, 神经母细胞瘤细胞在维甲酸 (Retinoic acid, RA) 诱导下可以分化为神经元样表型的细胞^[3]。人神经母细胞瘤细胞系 M17, 在 10 μ mol/L RA 的诱导下可以分化为更成熟的神经元样表型细胞^[4]。转染了瑞典型 APPswe 质粒的 M17 细胞 (APPswe M17 细胞) 是研究 AD 致病机理常用的细胞模型^[5], 但 APPswe M17 细胞在 RA 的诱导下处于未分化状态^[2]。

WANG 等^[2]发现 RA 诱导细胞后, 有 80% 的 Vector M17 细胞发生了分化, 而 APPswe M17 细胞几乎没有分化。动力素相关蛋白-1 (Dynamin-related protein1, DLP1) 是调节线粒体分裂的关键蛋白, 主要分布于胞浆中, 通过被招募到线粒体外膜引起线粒体分裂。与 Vector M17 细胞相比, APPswe M17 细胞中 DLP1 表达减少, 稳定转染了 DLP1 的 APPswe M17 细胞在 RA 诱导后有 50% 发生了分化, 这表明 DLP1 的过表达可以恢复 APPswe M17 细胞在 RA 诱导条件下的分化潜能^[2]。

贝特类调脂药如苯扎贝特 (Bezafibrate, Beza) 是人工合成的过氧化物酶体增殖剂激活受体 (Peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs) 的配体, 其主要作用是降脂, 另外还有促进细胞分化的作用。Beza 可以促进成骨细胞的分化^[6], 可以使牛骨髓间充质细胞向肌源性细胞分化^[7]。AUGUSTYNIAK 等^[8]发现 Beza 可以促进人多能干细胞来源的神经细胞分化。另外有研究报道, 给亨廷顿病 (Huntington disease, HD)^[9] 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD)^[10] 动物模型饲喂 Beza 可以起到神经保护作用^[11]。目前 Beza 在 AD 中的作用及机制研究还未有报道。

有研究表明 Beza 饲喂大鼠, 可以上调大鼠肝脏细胞过氧化物酶体中 DLP1 的表达^[12]。Vector M17 细胞和 APPswe M17 细胞在相同的 RA 诱导条件下, 细胞分化存在差异。文章寻找能够使 APPswe M17 细胞分化的药物和最佳诱导分化条件。拟选择 Vector M17 细胞及 APPswe M17 细胞, 观察这两种细胞诱导分化条件的差异, 并研究 Beza 是否通过上调 DLP1 的表达恢复 APPswe M17 细胞在 RA 诱导下的分化潜能, 为 AD 的研究和防治提供理论依据。

1 实验材料与方法

1.1 主要试剂

Beza、多聚赖氨酸 (Poly-D-Lysine, PDL)、RA 购自 Sigma 公司; OPTI-MEM 培养基、胎牛血清 (FBS) 均购自 Gibco 公司; 青霉素-链霉素溶液 (100 \times)、Western blot 试剂盒购自碧云天生物技术有限公司; 鼠单抗 DLP1 购自 BD 公司; 鼠单抗 β -actin 购自 Chemicon 公司; 鼠抗 APP 购自 Sigma 公司; 抗兔二抗、抗鼠二抗购自 Cell signaling 公司。

1.2 细 胞

稳定表达载体 Mito-DsRed2 Vector 的 M17 神经母细胞瘤细胞系 (Vector M17) 和稳定表达 Swedish 家族突变基因的 M17 神经母细胞瘤细胞系 (APPswe M17) 由美国凯斯西储大学祝雄伟教授实验室建立并惠赠。冻存细胞快速 37 °C 融解, 常规复苏和传代。细胞用含 50 mL/L 胎牛血清 (Fetal Bovine Serum, FBS) 的 Opti-MEM®I 减血清培养基, 置于 37 °C、5% 二氧化碳、100% 湿度的培养箱中孵育培养, 每 2~3 d 换液 1 次, 当细胞覆盖瓶底面积 80% 以上时传代。

1.3 诱导分化

取对数生长期细胞, 将 Vector M17 和 APPswe M17 细胞用含 5% FBS 的培养基, 以每孔 2×10^4 个细胞的密度接种到已用 PDL 包被的 12 孔培养板中, 次日换成含 1% FBS 的诱导分化培养基, 置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中进行培养 9 d, 每 3 d 换液 1 次。诱导分化培养基由仅加培养液的对照组, 含 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 的处理组, 分别含 100, 250, 500 $\mu\text{mol/L}$ Beza 的处理组及同时含 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 和 100, 250, 500 $\mu\text{mol/L}$ Beza 的处理组组成。

1.4 图像定量分析

在每个时间点 (4, 7, 9 d), 每个诱导组进行 3 次生物学重复, 每次重复在显微镜下拍摄 5 个区域用于计数。使用 Image-Pro Plus (IPP) 图像处理分析软件测量神经元突起的长度。

1.5 蛋白免疫印迹实验

检测 APP, DLP1, α -tubulin, β -actin 蛋白的表达, 分别用 10 $\mu\text{mol/L}$ RA, 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 和 250 $\mu\text{mol/L}$ Beza 混合液诱导分化 Vector M17 和 APPswe M17 细胞, 9 d 后用全蛋白提取试剂盒分别提取各组细胞蛋白。BCA 法测定细胞浓度后, 蛋白免疫印迹实验 (Western blot) 分别测定 APP, DLP1, α -tubulin, β -actin 的蛋白表达水平, 实验重复 3 次。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 18.0 进行统计学分析, 所有数据均以平均数 \pm 标准差表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 Vector M17 细胞和 APPswe M17 细胞培养及鉴定

如图 1 所示, Western blot 结果显示, Vector M17 细胞几乎不表达 APP, APPswe M17 细胞株的 6 个稳定克隆均表达高水平的 APP。

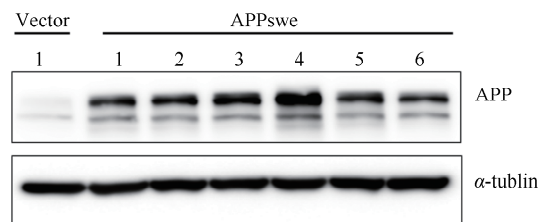


图 1 Vector M17 细胞和 APPswe M17 细胞中 APP 的表达水平

Fig.1 Representative immunoblot of APP in Vector M17 and APPswe M17 cells

2.2 RA 和 Beza 对 Vector M17 细胞和 APPswe M17 细胞分化的影响

如图 2 所示, 未分化的细胞呈典型的圆形细胞形态, 胞体上轴突较少, 分化细胞呈现出不同程度的轴突长度和数目。分别单独运用 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 及 250 $\mu\text{mol/L}$ Beza 或联合运用 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 和 100, 250, 500 $\mu\text{mol/L}$ Beza 诱导细胞 9 d。与正常组比较, 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 作用于 Vector M17 细胞,

细胞呈现出清晰的神经元样形态,细胞轴突明显延长。与正常组比较,10 $\mu\text{mol/L}$ RA 作用 APPswe M17 细胞,细胞形态和突起长度改变不明显,呈现未分化状态。250 $\mu\text{mol/L}$ Beza 单独诱导不能使 Vector M17 细胞和 APPswe M17 细胞分化。100 $\mu\text{mol/L}$ Beza 和 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 共同作用 9 d, Vector M17 细胞的分化程度与 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 单独作用时的细胞分化程度相似。与 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 单独作用比较,100 $\mu\text{mol/L}$ Beza 和 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 共同作用 9 d 后, APPswe M17 细胞处于未分化状态。与 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 单独作用比较,250 $\mu\text{mol/L}$ Beza 和 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 共同作用 9 d 后, APPswe M17 细胞突触明显伸长,出现典型神经元特征。与 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 单独作用比较,500 $\mu\text{mol/L}$ Beza 和 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 共同作用 9 d 后, Vector M17 细胞和 APPswe M17 细胞状态较差。研究最终确定 250 $\mu\text{mol/L}$ Beza 和 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 连续处理 9 d 用于诱导 APPswe M17 细胞分化为神经元样细胞。

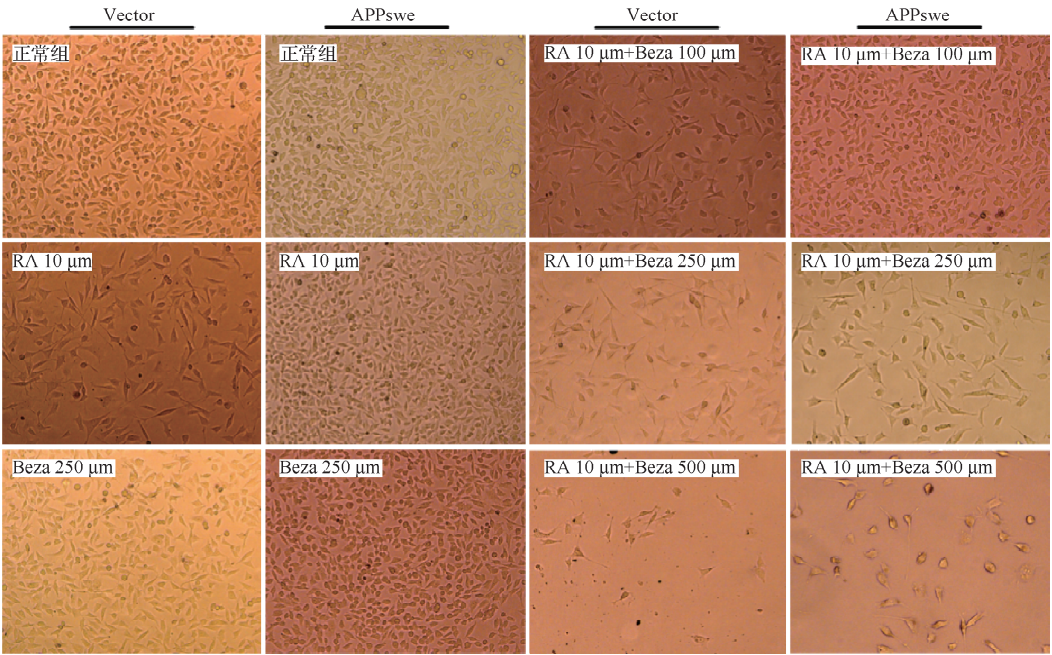


图 2 RA 和 Beza 作用 9 d 后 Vector M17 和 APPswe M17 细胞形态

Fig.2 Effect of RA and Beza on cellular morphology of vector M17 and APPswe M17 cells after 9 d

2.3 250 $\mu\text{mol/L}$ Beza 和 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 对细胞神经元突起生长的影响

如图 3 所示,为检测 Beza 和 RA 作用对细胞神经元突起生长的影响,在诱导分化第 4, 7, 9 d 时测量单个细胞平均神经元突起长度。结果显示,10 $\mu\text{mol/L}$ RA 诱导第 4, 7, 9 d 时, Vector M17 细胞神经元突起的长度与 APPswe M17 细胞比较明显增长 (** $P<0.01$, *** $P<0.001$)。250 $\mu\text{mol/L}$ Beza 和 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 共同诱导第 4 d 时, Vector M17 细胞神经元突起的长度与 APPswe M17 细胞比较明显增长 (** $P<0.01$)。250 $\mu\text{mol/L}$ Beza 和 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 共同诱导第 7 d 和第 9 d 时, Vector M17 细胞神经元突起的长度与 APPswe M17 细胞比较增加不明显 ($P>0.05$)。诱导分化 Vector M17 细胞第 4, 7, 9 d 时, 250 $\mu\text{mol/L}$ Beza 和 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 共同诱导组的细胞神经元突起长度与 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 组比较增加不明显 ($P>0.05$)。诱导分化 APPswe M17 细胞第 4, 7, 9 d 时, 250 $\mu\text{mol/L}$ Beza 和 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 共同诱导组的细胞神经元突起长度与 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 诱导组比较明显增长 (## $P<0.01$)。这说明 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 单独作用不能诱导 APPswe M17 细胞神经元突起生长, 250 $\mu\text{mol/L}$ Beza 和 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 共同作用 7 d 和 9 d 可以诱导 APPswe M17 细胞神经元突起生长。

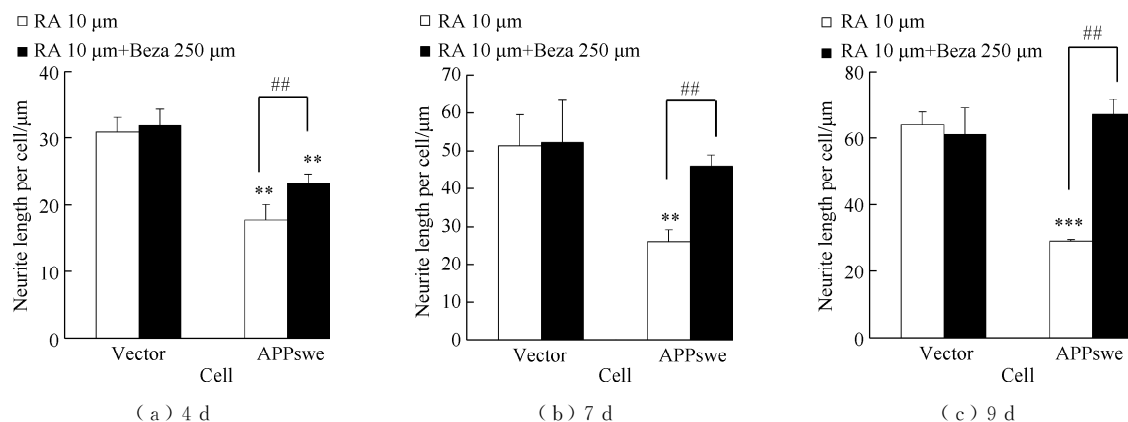


图 3 RA 和 Beza 作用 Vector M17 和 APPswe M17 细胞神经突起长度变化

Fig.3 Neurite length detection with RA and/or Beza on Vector M17 and APPswe M17 cells in different culture time

2.4 Beza 和 RA 共同作用对 APPswe M17 细胞分化的影响

WANG 等^[2]发现 DLP1 的过表达可以恢复 RA 作用下 APPswe M17 细胞的分化潜能。因此,课题组进一步验证 Beza 和 RA 共同作用诱导 APPswe M17 细胞分化是否上调 DLP1 的表达。收集 10 μmol/L RA 和 250 μmol/L Beza 诱导分化第 9 d 的细胞,进行 Western blot 检测,如图 4 所示。结果发现 RA 单独诱导下,APPswe M17 细胞中 DLP1 的水平低于 Vector M17 细胞。同时观察到 RA 和 Beza 共同作用可以上调 APPswe M17 细胞中 DLP1 的表达,但不影响 Vector M17 细胞中 DLP1 的表达,这与其分化表型一致。

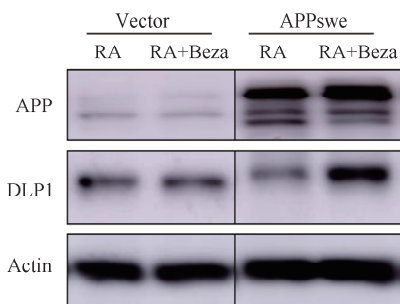


图 4 RA 和 Beza 作用 9 d 后 Vector M17 和 APPswe M17 细胞中 APP 和 DLP1 的表达

Fig.4 Effect of RA and Beza on the expression of APP and DLP1 in Vector M17 and APPswe M17 cells after 9 d of differentiation

3 讨论

人神经母细胞瘤 M17 细胞作为神经干细胞的细胞研究模型,常用于神经分化方面的研究。人神经母细胞瘤细胞 APPswe M17 是通过稳定转染的方式过表达瑞典突变型 APP695 基因的 AD 细胞模型。人神经母细胞瘤细胞 Vector M17 是稳定转染了 Mito-DsRed2 Vector 的对照细胞。WANG 等^[2]研究发现 10 μmol/L RA 作用 2 周可以诱导 Vector M17 细胞分化,而不能诱导 APPswe M17 细胞分化。在细胞中稳定转染 DLP1 蛋白可以恢复 RA 作用下 APPswe M17 细胞分化。有研究表明 Beza 可以上调 DLP1 的表达^[12]。Beza 给药 HD 和 PD 动物模型发挥了神经保护作用^[9-10]。实验在 AD 细胞模型中研究 Beza 是否可以恢复 APPswe M17 细胞在 RA 诱导条件下的分化潜能,首次发现了联合运用 Beza 和 RA 可以诱导 APPswe M17 细胞分化的现象和机制。

研究 AD 相关疾病的细胞模型多是将人 Aβ 肽的前体蛋白全长或部分基因转染到神经胶质瘤细胞中。文章细胞模型是将瑞典突变型 APP695 基因转染到神经母细胞瘤细胞 M17 中,该模型已在多篇 AD 相关疾病的报道中被采用^[2,13]。实验应用 Western blot 技术检测模型组细胞 APPswe M17 和对照组细胞 Vector M17 中 APP 蛋白的表达,结果证实 APPswe M17 细胞 APP 蛋白高表达,而 Vector M17 细胞几乎不表达 APP。

实验研究 Beza 和 RA 共同作用对 APPswe M17 细胞分化的影响,首先要明确的是不同浓度 Beza 和 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 共同作用对 APPswe M17 细胞分化的影响,以确定该细胞的 Beza 最佳使用浓度。实验中,选取 100, 250, 500 $\mu\text{mol/L}$ 这 3 个浓度^[14],作用 9 d。形态检测结果发现 Beza 单独作用于 APPswe M17 细胞,不影响其分化能力。100 $\mu\text{mol/L}$ Beza 和 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 共同作用不影响细胞形态改变。250 $\mu\text{mol/L}$ Beza 和 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 共同作用后,细胞呈现出神经元样细胞形态,突触增长。500 $\mu\text{mol/L}$ Beza 和 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 共同作用后,细胞状态差。所以实验确定 250 $\mu\text{mol/L}$ Beza 和 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 是 APPswe M17 细胞的最佳诱导分化浓度。

研究发现,在 APPswe M17 细胞中与 RA 单独作用比较,RA 和 Beza 共同作用后,可以上调细胞中 DLP1 的表达。WANG 等^[2]发现 RA 可以诱导稳定转染了 DLP1 的 APPswe M17 细胞发生分化。因此,认为 Beza 和 RA 共同诱导使 APPswe M17 细胞分化,其作用机制是通过上调 APPswe M17 细胞中 DLP1 的表达。AUGUSTYNIAK 等^[8]发现 Beza 可以诱导人多能干细胞向神经细胞分化,其机制是 Beza 激活其配体 PPARs,PPARs 与维甲类 X 受体(Retinoid X receptor, RXR)形成异源二聚体结合到编码 PGC-1 α 蛋白的基因启动子上,上调 PGC-1 α 蛋白表达。PGC-1 α 表达增加,可以促进 PPARs 激活,形成了正反馈的自我调节回路 PPAR-PGC-1 α 轴^[8]。SHENG 等^[13]发现 APPswe M17 细胞中存在线粒体生物合成障碍,与 Vector M17 细胞相比,APPswe M17 细胞核中 PGC-1 α 蛋白表达明显降低。有研究报道在鱼藤酮处理的 PC12 细胞中,随着鱼藤酮浓度的增加,PGC-1 α 蛋白和 DLP1 蛋白的表达呈剂量依赖性下降。在 PC12 细胞中过表达 PGC-1 α 蛋白后,可以上调 DLP1 蛋白的表达。用鱼藤酮处理过表达 PGC-1 α 蛋白的 PC12 细胞,可以下调 DLP1 蛋白的表达。鱼藤酮可以通过下调 PGC-1 α 蛋白表达,而降低 DLP1 蛋白的表达^[15]。那么在 APPswe M17 细胞中,Beza 和 RA 是否通过激活 PPAR-PGC-1 α 上调 DLP1 的表达还需要进一步研究。

实验利用过表达人瑞典突变型 APP659 蛋白的神经母细胞瘤细胞作为 AD 的细胞模型,明确在该 AD 模型中 Beza 和 RA 对细胞具有促进其分化为神经样细胞的作用,同时探讨 Beza 促进 RA 作用的 AD 细胞模型细胞发生分化的机制,以此来揭示 Beza 对细胞的保护作用机制,旨在为阿尔茨海默病的进一步预防、治疗及预后提供理论依据。

4 结 论

研究首次发现能诱导 APPswe M17 细胞分化的药物和作用机制。首次在 AD 模型中研究神经保护药物 Beza 的作用,发现 Beza 可以通过上调 DLP1 的表达恢复 APPswe M17 细胞在 RA 诱导条件下的分化潜能。研究证实 250 $\mu\text{mol/L}$ Beza 和 10 $\mu\text{mol/L}$ RA 共同作用于 APPswe M17 细胞,通过上调 DLP1 的表达,促进细胞分化,为临床运用 Beza 治疗 AD 等中枢神经系统退行性疾病提供了一定理论依据。

参考文献:

- [1] HARDY J, ALLSOP D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 1991, 12(10): 383-388.
- [2] WANG X L, SU B, SIEDLAK S L, et al. Amyloid-beta overproduction causes abnormal mitochondrial dynamics via differential modulation of mitochondrial fission/fusion proteins[J]. PNAS, 2008, 105(49): 19318-19323.
- [3] MACIAS M P, GONZALES A M, SINIARD A L, et al. A cellular model of amyloid precursor protein processing and amyloid- β peptide production[J]. Journal of Neuroscience Methods, 2014, 223: 114-122.

- [4] ANDRES D, KEYSER B M, PETRALI J, et al. Morphological and functional differentiation in BE(2)-M17 human neuroblastoma cells by treatment with trans-retinoic acid[J]. BMC Neuroscience, 2013, 14: 49.
- [5] WANG X L, SU B, LEE H G, et al. Impaired balance of mitochondrial fission and fusion in Alzheimer's disease[J]. The Journal of Neuroscience, 2009, 29(28): 9090-9103.
- [6] HAN X, NONAKA K, KATO H, et al. Osteoblastic differentiation improved by bezafibrate-induced mitochondrial biogenesis in deciduous tooth-derived pulp stem cells from a child with leigh syndrome[J]. Biochemistry and Biophysics Reports, 2019, 17: 32-37.
- [7] RAMIREZ-ESPINOSA J J, GONZALEZ-DAVALOS L, SHIMADA A, et al. Bovine (bos taurus) bone marrow mesenchymal cell differentiation to adipogenic and myogenic lineages[J]. Cells, Tissues, Organs, 2016, 201(1): 51-64.
- [8] AUGUSTYNIAK J, LENART J, GAJ P, et al. Bezafibrate upregulates mitochondrial biogenesis and influence neural differentiation of human-induced pluripotent stem cells[J]. Molecular Neurobiology, 2019, 56(6): 4346-4363.
- [9] JOHRI A, CALINGASAN N Y, HENNESSEY T M, et al. Pharmacologic activation of mitochondrial biogenesis exerts widespread beneficial effects in a transgenic mouse model of Huntington's disease[J]. Human Molecular Genetics, 2011, 21(5): 1124-1137.
- [10] KREISLER A, DUHAMEL A, VANBESIEN-MAILLIOT C, et al. Differing short-term neuroprotective effects of the fibrates fenofibrate and bezafibrate in MPTP and 6-OHDA experimental models of Parkinson's disease[J]. Behavioural Pharmacology, 2010, 21(3): 194-205.
- [11] AGARWAL S, YADAV A, CHATURVEDI R K. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) as therapeutic target in neurodegenerative disorders[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2017, 483(4): 1166-1177.
- [12] KOCH A, THIEMANN M, GRABENBAUER M, et al. Dynamin-like protein 1 is involved in peroxisomal fission [J]. Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(10): 8597-8605.
- [13] SHENG B Y, WANG X L, SU B, et al. Impaired mitochondrial biogenesis contributes to mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease[J]. Journal of Neurochemistry, 2012, 120(3): 419-429.
- [14] ZHONG X, XIU L L, WEI G H, et al. Bezafibrate enhances proliferation and differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells via AMPK and eNOS activation[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2011, 32(5): 591-600.
- [15] PENG K G, YANG L K, WANG J, et al. The interaction of mitochondrial biogenesis and fission/fusion mediated by PGC-1 α regulates rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity[J]. Molecular Neurobiology, 2017, 54(5): 3783-3797.

(责任编辑:李艳,周安迪)