

文章编号: 1004-0374(2009)03-0425-05

核受体与脂质代谢

董琳, 吴涛, 杨志秋, 傅正伟*

(浙江工业大学生物与环境工程学院, 杭州 310014)

摘要: 核受体是配体活化的转录因子, 能调控大量的靶基因。近年来核受体调节脂质代谢的研究已成为国内外研究的热点。由于核受体在调节脂质代谢、糖代谢以及炎症反应方面发挥重要作用, 它们是治疗心血管疾病理想的靶标。本文简要地介绍了核受体在调节脂质代谢方面的研究进展。

关键词: 胆汁酸; 胆固醇; 核受体; 脂肪酸; 动脉粥样硬化

中图分类号: Q493.5 **文献标识码:** A

Nuclear receptors and lipid metabolism

DONG Lin, WU Tao, YANG Zhi-qiu, FU Zheng-wei*

(College of Biological and Environmental Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

Abstract: Nuclear receptors (NRs) are ligand-activated transcription factors that regulate the activation of a variety of important target genes. Recently, studies focusing on the regulation of lipid metabolism by nuclear receptors have gained increasing attention home and abroad. As NRs play major roles in the regulation of lipid metabolism, glucose homeostasis, and inflammatory processes, they are considered as ideal targets for the treatment of cardiovascular diseases. This paper briefly reviews the researches on the regulation of lipid metabolism by nuclear receptors.

Key words: bile acid; cholesterol; nuclear receptors; fatty acid; atherosclerosis

核受体是多细胞生物体内含量最丰富的几大类转录因子超家族成员之一。在调节靶基因表达时, 它会与一系列转录所必需的活化因子或阻遏因子发生相互作用, 调节不同靶基因的启动子, 参与多种生理过程。核受体本身或靶基因的表达紊乱是糖尿病、肥胖症、生殖系统疾病、炎症、心血管疾病、前列腺癌和乳腺癌等病理过程的重要因素之一。典型的核受体通常包括以下结构: 氨基端配体非依赖的转录活化域(AF1)、DNA结合域(DBD)、铰链区(hinge region)、配体结合域(LBD)、羧基端配体依赖的转录活化域(AF2)。由于其在代谢途径中的重要作用, 核受体在新药研发中受到越来越多的关注。

1 肝X受体(LXR)

肝X受体(LXR)是核受体家族成员之一。LXR分为LXR α 和LXR β 两种, 它们有77%的同源性,

并且有相同的内源性配体。LXR α 主要存在于肝、肠、脂肪组织和巨噬细胞中, 而LXR β 分布广泛^[1]。

LXR能与维甲酸X受体(RXR)结合形成异质二聚体LXR/RXR, 能识别靶基因上特异的DNA序列(liver X receptor response element, LXRE), 从而调节许多涉及胆固醇合成、吸收以及逆转运的基因表达途径。同时, LXR/RXR还与脂肪合成和肝脏的糖代谢有关。

LXR能影响胆固醇的逆转运过程, 这对动脉粥样硬化的发展起着重要作用。胆固醇逆转运是指肝外组织胆固醇返回肝脏, 在肝脏通过生成胆汁酸排出的过程。胆固醇的转运需要ABC转运体(ATP-binding cassette transporter)蛋白家族的参与。ABC

收稿日期: 2008-12-30; 修回日期: 2009-02-12

*通讯作者: E-mail: azwfu2003@yahoo.com.cn

蛋白家族是一类依赖ATP的跨膜转移蛋白,家族的成员包括ABCA1、ABCG1等。ABCA1在体内分布广泛,在巨噬细胞和单核细胞中表达量最大。在巨噬细胞中,ABCA1可以转移细胞内的胆固醇到胞外的蛋白受体上,形成高密度脂蛋白(HDL)。Tangier综合征患者细胞内缺失跨膜的ABCA1,容易造成细胞内胆固醇的积累,患者易出现心血管疾病^[2]。巨噬细胞胆固醇外排的第二个途径依赖于ABCG1。巨噬细胞ABCG1缺陷,减少胆固醇外流入HDL,导致巨噬细胞脂质积累,胆固醇逆转运受阻^[3]。ABCA1和ABCG1的表达受LXR调控。LXR α 和LXR β 的双缺陷会导致动脉泡沫细胞的形成,将LXR α /LXR β 双敲除鼠骨髓移植到ApoE和LDLR敲除鼠,动脉粥样硬化情况加剧^[4]。氧化固醇和人工合成的LXR配体上调ABCA1和ABCG1转录^[4,5],许多鼠类模型研究都表明LXR的配体能改善动脉粥样硬化,包括载脂蛋白E(ApoE)和低密度脂蛋白受体(LDLR)缺陷鼠^[6-8]。

LXR调控体内胆固醇分解代谢。胆固醇在肝脏中转化成胆汁酸是体内胆固醇分解的一个主要途径。胆固醇7 α -羟化酶(CYP7A1)是体内胆固醇合成胆汁酸经典途径的限速酶,其编码基因是LXR的靶基因之一。

LXR促进脂肪酸合成。尽管长期摄入LXR配体有助于降低血中胆固醇水平,但也可能会促进脂肪酸合成,引起肝脏脂肪堆积和高甘油三酯血症。这可能与甾醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)有关。SREBP-1c是脂肪酸和脂肪合成中至关重要的调控因子,调控包括ATP柠檬酸裂解酶、乙酰CoA羧化酶、脂肪酸合成酶(FAS)、硬脂酰CoA去饱和酶等脂肪酸合成途径中关键酶的基因。

LXR α 能直接或间接地诱导生脂基因的表达。LXR α 激活促进SREBP-1c表达,进而诱导生脂靶基因的表达,提高脂肪酸生成速率^[9]。然而,有证据表明LXR α 能直接诱导一些生脂基因的表达,这说明LXR α 调节FAS表达不完全依靠调控SREBP-1c。在FAS启动子区域处存在一个与LXR/RXR的结合位点,因此,LXR不仅能通过调控SREBP-1c间接增加FAS基因的表达,而且能以LXR/RXR的形式直接调节FAS启动子而增加FAS表达。

LXR α 和LXR β 对靶基因的调节能力不同。在LXR α 缺陷小鼠的肝脏中,胆固醇和脂肪酸代谢的相关基因(如SREBP-1c和FAS等)表达受限,然而,

LXR β 缺陷鼠没有该现象,提示LXR α 和LXR β 对这些酶的调节能力不同^[10]。

2 类法尼醇X受体(FXR)

类法尼醇X受体(FXR)因其转录活性可被超生理浓度的法尼酯增强而命名。生理水平的胆汁酸是FXR的内源性配体,FXR也因此称为胆汁酸受体。FXR在肝脏、小肠、肾和肾上腺具有高水平表达,在脂肪和心脏中表达量较低。在哺乳动物中,目前已知FXR基因包括FXR α 和FXR β 两种亚型。由于启动子和hnRNA选择性的剪切,人和小鼠的FXR α 含4个同工型,即FXR α 1、FXR α 2、FXR α 3和FXR α 4^[11]。

FXR作为胆汁酸的感受器,在肝细胞中激活后,可抑制胆汁酸的合成,增进胆汁的分泌,抑制肝脏对胆汁酸的吸收,从而调节胆汁酸的代谢。不同胆汁酸激活FXR的效率不同。鹅去氧胆酸是FXR最强的激活剂,后依次为去氧胆酸、胆酸和熊去氧胆酸。

FXR影响胆汁酸合成。涉及到分子机制至少有三种:SHp、成纤维细胞生长因子15(FGF-15)和JNK。胆汁酸激活FXR与RXR结合形成二聚体,可诱导小异质二聚体伴侣(SHP)的表达,而SHP表达的增加可与肝受体同源物1(LRH-1)结合来下调CYP7A1的转录。此外,胆汁酸能抑制SHP敲除小鼠的CYP7A1表达,这说明可能存在其他不依赖SHP途径的胆汁酸抑制作用。最近发现的第二条途径涉及到FGF-15。FXR激活可以增强FGF-15的转录和分泌,FGF-15与跨膜酪氨酸激酶受体成纤维细胞生长因子受体4结合,激活C-Jun氨基端激酶(JNK)通路,抑制CYP7A1和甾醇12 α -羟化酶(CYP8B1)的活性。另外,胆汁酸也能直接激活JNK通路,抑制CYP7A1。这三条途径主要通过调节CYP7A1表达进而调控胆固醇合成胆汁酸的途径^[12,13]。

肝脏胆汁酸分泌受FXR调节。分泌前,胆汁酸首先与牛磺酸或甘氨酸共价结合。这个过程需要胆汁酸辅酶A合成酶(BACS)和胆汁酸辅酶A氨基酸N-乙酰转移酶(BAT),FXR能直接调节这两个酶的编码基因。此外,FXR能调节尿苷二磷酸葡萄糖醛转移酶2B4(UGT2B4)和脱氢表雄酮磺基转移酶(SULT2A1)。后两者编码的蛋白也是共价修饰酶。上调BACS、BAT、UGT2B4和SULT2A1表明FXR激活能促进大量涉及胆汁酸分泌前的共价修饰酶。

激活的 FXR 能促进三种肝脏转运体转录:胆盐输出泵、多药物抵抗相关性蛋白 2 和多药耐药性 P-糖蛋白 3, 将胆汁酸从肝脏泵入胆总管^[11-13]。

肠吸收胆汁酸受 FXR 调节。在进食状态下, 胆囊收缩使胆汁酸随胆汁流入小肠。胆汁酸通过顶端钠依赖性胆盐转运体 (ASBT) 被主动重吸收入小肠黏膜细胞。随后胆汁酸与胆汁酸结合蛋白 (IBABP) 结合, 经有机溶质转运体 (OST α/β) 重吸收入门静脉, 大量研究发现 ASBT、IBABP 和 OST 都可为 FXR 所直接诱导^[11,14]。

FXR 在脂质代谢中具有重要的调控作用。FXR 能影响多种基因转录, 包括脂肪酸、甘油三酯合成。FXR 缺陷增加血清中甘油三酯、胆固醇和游离脂肪酸 (FFA) 水平, 加速动脉粥样硬化。正常小鼠摄入 FXR 配体能减少血清甘油三酯水平和胆固醇水平, 下调 SREBP-1c 表达, 减少肝脏脂质合成。但是抑制效果并没有出现在 SHP 敲除小鼠中, 表明该过程需要 SHP 参与^[15]。由于 SREBP-1c 能调节众多涉及脂肪酸、甘油三酯合成基因, 所以 FXR 可能通过抑制 SREBP-1c, 减少肝脏甘油三酯 (TG) 合成和分泌。研究发现 FXR 可诱导过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 的表达。PPAR α 主要调控脂肪酸 β 氧化相关基因的表达, 减少组织中脂质含量, 并可改善胰岛素抵抗。FXR 配体能抑制微粒体甘油三酯转运蛋白表达, 而后者在极低密度脂蛋白的组装和分泌中起重要作用。同时, FXR 的靶基因调控 TG 的清除。活化的 FXR 能促进载脂蛋白 C II 的表达并抑制载脂蛋白 C III 的表达, 载脂蛋白 C II 是脂蛋白酯酶 (LPL) 的激活物, 而载脂蛋白 C III 对 LPL 起抑制作用。总之, 以上这些结果都表明激活 FXR 能促进血清中 TG 的清除^[16]。

Hanniman 等^[17]发现, FXR 和 apoE 双敲除鼠比 apoE 敲除鼠的动脉粥样硬化损伤更严重。这可能和 CD36 有关, FXR 缺陷鼠 CD36 表达量减少, 导致吸收氧化低密度脂蛋白胆固醇 (oxLDL-c) 能力下降^[18], 而 SR-B1 表达不受影响。胆汁酸可能通过 FXR/SHP/LRH-1 途径下调 SR-B1^[19]。

3 过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR)

过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 因能被过氧化物酶体增殖物激活而得名, PPAR 还能被内源性脂肪酸及其代谢产物激活。研究发现 PPAR 有三种亚型: PPAR α 、 β 、 γ 。PPAR 的三种亚型分别由三种不同的基因编码。PPAR 组织分布不同:

PPAR α 在分解脂肪酸较多的组织细胞, 如肝细胞、骨骼肌细胞、心肌细胞呈高水平表达, 另外, 还表达于肠细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞、单核-巨噬细胞及粥样硬化的斑块中; PPAR β 在组织中分布广泛, 在脂质代谢的器官, 如小肠、心脏和脂肪组织以及脑、结肠和皮肤中表达相对较高; PPAR γ 则主要在棕色和白色脂肪细胞中表达^[1]。

PPAR 三种亚型有一些共同的配体, 如过氧化物酶体增殖物、多不饱和脂肪酸、胰岛素、非甾体类抗炎药。PPAR α 配体包括长链不饱和脂肪酸、支链、聚合和氧化型脂肪酸、二十烷类化合物、白三烯 B₄、贝特类降脂药物。内源性花生四烯酸环氧化酶代谢产物前列环素和亚油酸 15 脂氧酶代谢产物, 人工合成的复合物包括 L-165041 和 GW2433 是 PPAR β 的选择性配体。PPAR γ 的配体包括某些前列腺素、花生四烯酸的代谢产物。新型抗糖尿病药噻唑烷二酮类 (TZDs)、BRL49653 是 PPAR γ 高亲和力合成配体, 其最有效的天然配体是前列腺素 J₂ 的代谢产物 15-脱氧- δ (12, 14) 前列腺素 J₂。

PPAR α 能与配体结合而活化, 从而增强与脂质代谢有关的酶和基因转录, 如酰基辅酶 A 合成酶、酰基辅酶 A 氧化酶等, 使肝脏氧化脂肪酸能力加强。PPAR α 缺乏可以引起血与肝脏中 FFA 含量明显增加, 肝脏脂变明显增多。PPAR α 激活能预防肝脏 TG 浸润, 促进 FA 分解, 降低 TG 水平^[20]。

此外, PPAR α 还通过参与调节编码肝脂肪酸结合蛋白、载脂蛋白 A1、A II、LPL、apoA V 等基因的转录、活化, 影响脂肪酸的摄取、结合及脂质转运^[21-23]。

PPAR α 活性在啮齿类动物和人类中有巨大差异, 这限制了对于人类非酒精性脂肪肝的理解。人肝细胞的 PPAR α 的 DNA 结合活性以及调控能力比小鼠低 10 倍, 而且很多啮齿动物模型中发现的 PPAR 调控基因不受 PPAR 配体的影响, 比如乙酰辅酶 A 氧化酶^[24]。

PPAR β 可能也是调节脂质代谢的关键因子, PPAR β 对骨骼肌和脂肪组织的脂肪酸 (FA) 氧化起作用。Sprecher 等^[25]发现健康人群摄入 PPAR β 配体 GW501516 明显影响 HDL-c 和 TG 水平, 提高外周组织脂肪利用率和脂质氧化。PPAR β 也可以通过间接途径影响脂质代谢。PPAR β 激活竞争性结合 RXR α , 干扰 LXR α 的结合, 抑制小鼠血管生成素样蛋白 3 (ANGPTL3) 启动子活性^[26]。ANGPTL3 能

抑制 LPL 的活性, 提高 VLDL 中甘油三酯。

PPAR γ 作为脂肪细胞基因表达和胰岛素细胞间信号传递的主要调节者, 参与脂肪细胞分化调节。PPAR γ 被其配体激活后, 能提高胰岛素敏感性和促进脂肪细胞分化, 增加脂肪组织摄取 FFA, 并能抑制这些细胞因子的表达和活性。PPAR γ 对脂肪细胞的分化起正向调节作用, 抑制 PPAR γ 能阻断脂肪细胞分化效应。

PPAR γ 除了在脂肪细胞分化中起关键作用外, 还在介导脂肪酸氧化及脂质代谢中起重要的作用。PPAR γ 表达升高可以诱导生脂基因转录增多, 从而促进脂肪合成。PPAR γ 同时可以通过诱导肝细胞表达载脂蛋白、脂肪酸氧化酶系与脂蛋白脂酶等增加脂肪酸转运蛋白和脂肪酸转运酶的表达, 刺激细胞对脂肪酸的摄入, 从而促进脂质的氧化代谢, 降低血脂浓度。PPAR γ 还通过下调脂肪组织中脂蛋白脂酶活性, 减少中心脂肪组织释放 FFA, 增加外周脂肪蓄积, 防止脂肪在肌肉、肝脏和胰异位沉积^[27]。TZDs 能促进氧化低密度脂蛋白(oxLDL)、FFA 摄取, 提高脂肪细胞内总胆固醇水平、脂联素水平, 从而降低血清 oxLDL 水平, 增加胰岛素敏感性。TZDs 同样能增强 AMP 激活的蛋白激酶(AMPK) 途径, 促进脂肪酸氧化, 降低脂质合成。

4 维甲酸 X 受体(RXR)

1990 年, 用人视黄酸受体 α 的 DNA 结合区域的 cDNA 筛选人肝和肾细胞中的 cDNA 文库, 发现了一种新的 cDNA, 其翻译产物的结构与视黄酸受体有很大区别, 对视黄酸的反应也比视黄酸受体低, 因此被命名为人维甲酸 X 受体 α (hRXR α)。同时还发现了与 hRXR α 相似的另一受体 hRXR β 。随后的研究发现 RXR 存在于其他动物中, RXR 由三种不同的基因(α 、 β 、 γ) 编码, 三个亚型在组织中的表达不同。RXR α 广泛表达于肝、肾、脾脏、胎盘、上皮组织以及众多的内脏组织; RXR β 则广泛表达于几乎所有的组织中; RXR γ 只在肌肉和脑等组织中表达。RXR 参与细胞内的许多生物学功能调控, 如调节细胞增殖、分化和凋亡等。

一般认为, RXR 通过与其他核受体结合形成二聚体, 参与基因调控。RXR 可以和众多的核受体形成异源二聚体, 包括视黄酸受体 RAR、甲状腺激素受体(TR)、维生素 D 受体(VDR)、PPAR 以及 LXR 等, 以此调控不同的内分泌信号途径。研究表明, 对于 RAR/RXR、VDR/RXR 和 TR/RXR 异源

二聚体, RXR 激动剂必须和异源受体的相应配体同时作用, 才能激活异源二聚体; 在 RXR/PPAR、RXR/LXR 等异源二聚体中, 单一的 RXR 或其他受体的配体即可激活这些二聚复合物, 而两者的共同参与则能对异源二聚体的激活起到协同增效作用^[28]。Claude1 等^[29]报道 RXR α 配体 LG1000364 能显著减轻 apoE 缺陷小鼠动脉粥样硬化损伤, 主要是通过激活 RXR/LXR 二聚体, 增加 ABCA1 表达, 刺激巨噬细胞胆固醇外流。

另外, RXR 自身还可以形成同源二聚体。最近的研究认为 RXR 同源二聚体能结合到 PPRE, 同时能招募辅激活物转录中介因子 2 和类固醇受体辅活化子-1, 通过该信号途径, 调节相应的靶基因^[30]。用各种配体(吡格列酮、T0901317、TTNPB、GW0742、9-顺式维甲酸) 处理小鼠脂肪前体细胞, 结果发现只有 RXR 配体 9-顺式维甲酸使 apoC-III 表达量增加 1.5 倍。类似的结果也出现在 PA024 处理的结果中, PA024 也是 RXR 配体。随后的研究认为 RXR α 激活 apoC-III 途径部分是由 DR-1 元件介导的。这些结果表明 RXR α 不需要与其他核受体结合, 直接调节小鼠脂肪细胞相关基因, 如 apoC-III 对脂肪分化产生影响^[31]。

5 结语与展望

核受体在脂质调控中扮演着重要的角色, 对胆固醇、脂肪酸、脂蛋白等物质的代谢过程有重要的调节的作用。对核受体及其配体功能的研究, 在脂代谢紊乱相关疾病的治疗上具有潜在的积极意义。因此, 核受体已经成为目前药物研究的新靶点, 特别是在各种脂肪代谢病症预防和治疗方面已经取得了很大的进展。PPAR γ 激动剂罗格列酮和吡格列酮已经成功上市, PPAR α 激动剂氯贝丁酯类药物和非诺贝特也已被证明有减少血清脂质功能。更多的药物还在实验中, 如 FXR 合成激动剂 GW4064 和 6-ECDCA。然而, 实验发现许多核受体激动剂有不良反应, 因此, 全面、长期地观察药物的副作用是必需的。

[参 考 文 献]

- [1] Hong C, Tontonoz P. Coordination of inflammation and metabolism by PPAR and LXR nuclear receptors. *Curr Opin Genet Dev*, 2008, 18(5): 461-7
- [2] Matsuura F, Hirano KI, Ikegami C, et al. Senescent phenotypes of skin fibroblasts from patients with Tangier disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 357(2): 493-8

- [3] Kennedy MA, Barrera GC, Nakamura K, et al. ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation. *Cell Metab*, 2005, 1(2): 121-31
- [4] Tangirala RK, Bischoff ED, Joseph SB, et al. Identification of macrophage liver X receptors as inhibitors of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(18): 11896-901
- [5] Peng D, Hiipakka RA, Reardon CA, et al. Differential anti-atherosclerotic effects in the innominate artery and aortic sinus by the liver X receptor agonist T0901317. *Atherosclerosis*, 2009, 203(1): 59-66
- [6] Hu B, Collini M, Unwalla R, et al. Discovery of phenyl acetic acid substituted quinolines as novel liver X receptor agonists for the treatment of atherosclerosis. *J Med Chem*, 2006, 49(21): 6151-4
- [7] Peng D, Hiipakka RA, Dai Q, et al. Antiatherosclerotic effects of a novel synthetic tissue-selective steroidal liver X receptor agonist in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 327(2): 332-42
- [8] Kratzer A, Buchebner M, Pfeifer T, et al. Synthetic LXR agonist attenuates plaque formation in apoE-deficient mice without inducing liver steatosis and hypertriglyceridemia. *J Lipid Res*, 2009, 50(2): 312-26
- [9] Qin Y, Dalen KT, Gustafsson JÅ, et al. Regulation of hepatic fatty acid elongase 5 by LXR α -SREBP-1c. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1791(2): 140-7
- [10] Lund EG, Peterson LB, Adams AD, et al. Different roles of liver X receptor α and β in lipid metabolism: Effects of an α -selective and a dual agonist in mice deficient in each subtype. *Biochem Pharmacol*, 2006, 71(4): 453-63
- [11] Lee FY, Lee H, Hubbert ML, et al. FXR, a multipurpose nuclear receptor. *Trends Biochem Sci*, 2006, 31(10): 572-80
- [12] Zhang YQ, Edwards PA. FXR signaling in metabolic disease. *FEBS Lett*, 2008, 582(1): 10-8
- [13] Nguyen A, Bouscarel B. Bile acids and signal transduction: Role in glucose homeostasis. *Cell Signal*, 2008, 20(12): 2180-97
- [14] Houten SM, Watanabe M, Auwerx J. Endocrine functions of bile acids. *EMBO J*, 2006, 25(7): 1419-25
- [15] Watanabe M, Houten SM, Wang L, et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest*, 2004, 113(10): 1408-18
- [16] Cariou B, Staels B. FXR: a promising target for the metabolic syndrome? *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28(5): 236-43
- [17] Hanniman EA, Lambert G, McCarthy TC, et al. Loss of functional farnesoid X receptor increases atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *J Lipid Res*, 2005, 46(12): 2595-604
- [18] Guo GL, Santamarina-Fojo S, Akiyama TE, et al. Effects of FXR in foam-cell formation and atherosclerosis development. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1761(12): 1401-9
- [19] Malerød L, Sporstø IM, Juvet LK, et al. Bile acids reduce SR-BI expression in hepatocytes by a pathway involving FXR/RXR, SHP, and LRH-1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 336(4): 1096-105
- [20] Chen XL, Matthews J, Zhou LB, et al. Improvement of dyslipidemia, insulin sensitivity, and energy balance by a peroxisome proliferator-activated receptor α agonist. *Metabolism*, 2008, 57(11): 1516-25
- [21] Brown JD, Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptors as transcriptional nodal points and therapeutic targets. *Circulation*, 2007, 115(4): 518-33
- [22] Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes*, 2005, 54(8): 2460-70
- [23] Chinetti-Gbaguidi G, Rigamonti E, Helin L, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α controls cellular cholesterol trafficking in macrophages. *J Lipid Res*, 2005, 46(12): 2717-25
- [24] Musso G, Gambino G, Cassader G. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Prog Lipid Res*, 2009, 48(1): 1-26
- [25] Sprecher DL, Massien C, Pearce G, et al. Triglyceride: high-density lipoprotein cholesterol effects in healthy subjects administered a peroxisome proliferator activated receptor delta agonist. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(2): 359-65
- [26] Matsusue K, Miyoshi K, Yamanoc S, et al. Ligand-activated PPAR β efficiently represses the induction of LXR-dependent promoter activity through competition with RXR. *Mol Cell Endocrinol*, 2006, 256(2): 23-33
- [27] Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Drug Insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3(2): 145-56
- [28] Nishimaki-Mogami T, Tamehiro N, Sato Y, et al. The RXR agonists PA024 and HX630 have different abilities to activate LXR/RXR and to induce ABCA1 expression in macrophage cell lines. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(8): 1006-13
- [29] Claudel T, Leibowitz MD, Fiévet C, et al. Reduction of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice by activation of the retinoid X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(5): 2610-26
- [30] Qin S, Okawa Y, Atangan LI, et al. Integrities of A/B and C domains of RXR are required for rexinoid-induced caspase activations and apoptosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 112(1-3): 25-31
- [31] Takahashi Y, Inoue J, Kagechika H, et al. ApoC-III gene expression is sharply increased during adipogenesis and is augmented by retinoid X receptor (RXR) agonists. *FEBS Lett*, 2009, 583(2): 493-7