

DOI: 10.13376/j.cbls/2017063

文章编号: 1004-0374(2017)05-0479-06

PPAR α 在肝脏相关疾病中作用的研究进展

朱书彤¹, 赵越^{2*}

(1 中国医科大学七年制, 沈阳110122; 2 中国医科大学基础医学院, 卫生部细胞生物学重点实验室, 教育部医学细胞生物学重点实验室, 染色质生物学研究室, 沈阳 110122)

摘要: 过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferation-activated receptor alpha, PPAR α) 是核受体超家族成员, 是参与肝脏 β 氧化的主要调控蛋白, 通过诱导下游靶基因转录, 从而发挥其重要的生物学功能。近年来, 肝脏相关疾病的研究备受关注, 肝癌(主要以肝细胞性肝癌为主)也呈年轻化趋势。PPAR α 的活化能够降低高脂喂养小鼠肝脏中甘油三酯的含量或脂肪的生成量。此外, PPAR α 通过调控细胞增殖与凋亡进程等多种机制参与肝癌进程。现综述 PPAR α 在非酒精性脂肪肝、酒精性脂肪肝和肝细胞性肝癌进程中的作用。

关键词: PPAR α ; 转录调控; 非酒精性脂肪肝; 酒精性脂肪肝; 肝细胞性肝癌

中图分类号: R329; R575.5; R735.7 **文献标志码:** A

Research process of PPAR α in liver diseases

ZHU Shu-Tong¹, ZHAO Yue^{2*}

(1 Seven-year Postgraduate, China Medical University, Shenyang 110122, China; 2 Laboratory of Chromatin Biology, Department of Cell Biology, Key Laboratory of Public Health of China, Department of Medical Cell Biology of Ministry of Education, China Medical University, Shenyang 110122, China)

Abstract: Peroxisome proliferation-activated receptor alpha (PPAR α) belongs to nuclear receptor superfamily, and acts as the major regulator of liver β -oxidation. PPAR α exerts its important biological functions through inducing the transcription of its downstream target genes. In recent years, researches concerning liver diseases gain lots of attention, and patients with liver cancer (mainly refers to hepatocellular carcinoma) become younger in average age. The activation of PPAR α reduces the level of liver triglyceride or liver fat in mice feeding with high-fat diet. Moreover, PPAR α participates in the progression of hepatocellular carcinoma via modulating cell proliferation and apoptosis. Here, we review the roles of PPAR α in the progression of non-alcoholic fatty liver, alcoholic fatty liver and hepatocellular carcinoma.

Key words: PPAR α ; regulation of transcription; non-alcoholic fatty liver; alcoholic fatty liver; hepatocellular carcinoma

肝脏疾病包括肝炎、酒精肝、脂肪肝、肝硬化以及由各种病原体感染引起的病毒性肝炎、肺结核等, 还包括先天性或遗传性肝病和占位性疾病。

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是慢性肝脏疾病。作为全球性主要肝脏疾病, 非酒精性脂肪肝是由甘油三酯在肝脏中累积所导致, 在非酒精性脂肪肝的发生发展中, 脂代谢酶发挥重要的作用^[1]。长期酒精积累能够抑制肝脏中沉默信息调节器 1 (silent information regulator 1) 的

表达, 进而增强叉头框转录因子 O1 (forkhead box transcription factor O1) 的乙酰化水平, 最终通过影

收稿日期: 2016-12-27; 修回日期: 2017-01-11

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2013CB945200); 国家自然科学基金项目(31171259, 31271364, 31401115); 教育部科学技术研究项目(213-008a)

*通信作者: E-mail: zhaoyue@mail.cmu.edu.cn; Tel: 024-31939077

响脂联素信号转导途径,合成低密度脂蛋白,导致肝脏中脂代谢紊乱和甘油三酯累积,最终促进脂肪性肝脏疾病的发生^[2]。关于肝癌的发生,有研究指明肝硬化是肝细胞癌发生的主要风险因子^[3]。

过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α)作为受配体活化的转录因子,是核激素受体 (nuclear-hormone receptor, NR) 超家族成员。人类 PPAR α 基因长 93.2 kb,位于 22 号染色体 22q12-q13.1 的位置,编码含有 468 个氨基酸的蛋白质。PPAR α 具有 5 个不同的结构域,分别为 A/B、C、D、E 和 F。PPAR α N 末端的 A/B 结构域包含一个 AF-1 区,此区域转录活性低。紧靠 A/B 结构域的是 DNA 结合结构域 (C),此结构域包含两个高度保守的锌指结构和能够与 DNA 序列特异性结合的结构单元。紧靠 DNA 结合结构域的是柔性铰链结构域 (D),此结构域连接 DNA 结合结构域和配体结合结构域 (E)。

PPAR α 受许多生理因素的调节,如压力、生长激素、糖皮质激素、胰岛素和瘦素。PPAR α 的表达同时与年龄相关,受棕色脂肪组织分化的诱导。在人类肝脏中,个体间 PPAR α 的 mRNA 水平也存在显著差异。PPAR α 配体包括外源性物质和内源性物质 (如生物分子)^[4],当其受到各类脂质配体活化时,能够刺激脂肪酸 β 氧化途径中 PPAR α 靶基因发生转录。脂肪酸 β 氧化途径的 DNA 去甲基化过程具有年龄阶段特异性。出生前,葡萄糖作为胎儿时期的主要能量来源,由脐带血提供。因为无法获得 PPAR α 配体,脂肪酸 β 氧化基因可能受到依赖于 DNA 甲基化的转录抑制。出生后,肝脏 PPAR α 可能通过 DNA 去甲基化机制使脂肪酸 β 氧化途径活化,此过程的配体为牛奶脂质配体^[5]。

1 PPAR α 与非酒精性脂肪肝

非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 是指除酒精和其他明确的损肝因素所导致的肝细胞内脂肪过度沉积而引起的疾病。PPAR α 与肝脂代谢相关,与 NAFLD 有着密切关系。PPAR α 是肝脏 β 氧化和微粒体 ω 氧化的主要调控者,摄入大量脂肪时 PPAR α 表达量会明显下调。PPAR α 兴奋剂通过增强线粒体 β 氧化过程导致肝脂肪变性相关物质表达量下降。PPAR α 在参与线粒体脂肪酸 β 氧化过程中,以肉毒碱棕榈酰转移酶-1 (carnitine palmitoyl transterase-1, CPT-1) 作为关键酶,使脂肪酸通过线粒体内膜到达线粒体基质然后被代谢。因此,在缺乏 PPAR α 的

肝脏中,CPT-1 相关基因转录受损,从而产生过量脂肪酸,这些脂肪酸通常来源于脂解作用,并被运输到肝脏以甘油三酯形式累积,最终导致肥胖^[6]。PPAR α 作为基因转录调节者参与过氧化物酶体 β 氧化、线粒体 β 氧化、脂肪酸转运以及肝葡萄糖生成。PPAR α 通过识别并结合位于靶基因启动子区域的过氧化物酶体增殖物反应元件 (peroxisome proliferator response elements, PPRES) 发挥作用,与脂肪酸氧化相关的 PPAR α 靶基因主要受 PPRES 结合依赖性调控。PPAR α 缺失导致肝脏中脂质过量累积,活化 PPAR α 可以增强脂肪酸氧化基因表达,从而降低肝脏脂肪变性的发生机率。此外,PPAR α 对与前炎症反应相关的信号途径有负调节作用,这种作用可以通过 PPRES 结合依赖性机制或者 PPRES 结合非依赖性机制来完成^[7]。

激动剂是指通过与某生物活性物质的受体结合,促进其受体活性的物质或药品。WY14643 作为 PPAR α 激动剂^[8],在食源性肥胖鼠的耐糖性肝脂代谢调节方面有一定作用。实验过程将鼠分成五组,分别为 SC (对照组)、HF (高脂饮食)、HF-BZ (高脂饮食+PPAR 总激动剂苯扎贝特)、HF-WY (高脂饮食+PPAR α 激动剂 WY14643)、HF-GW (高脂饮食+PPAR γ 激动剂 GW1929)。通过血糖测定、血浆分析和免疫荧光技术进行数据分析发现,HF 组小鼠 PPAR α 的 mRNA 水平下降,HF-WY 组则上升,同时,HF-BZ 组 PPAR α 含量相对较高。当 PPAR α 和 PPAR γ 比值固定时,HF-WY 组小鼠和 HF-BZ 组小鼠肝脏 β 氧化能力加强。根据实验结果分析证明,WY14643 可以明显减少脂肪变性从而降低血脂,采用 WY14643 治疗可以降低 PPAR γ 和 SREBP-C 在肝脏中的表达水平,从而减少脂肪生成。WY14643 治疗作为最有效的方法可以明显改善肥胖导致的代谢不良以及肥胖对肝脏的影响^[9]。

芹菜素是天然抗氧化剂,具有抗病毒、抗氧化、抗炎、抗癌等作用。实验通过对胰岛素敏感性的测定和大鼠肝组织生物化学指标的检测,分析大鼠肝指数和胰岛素指数的变化,发现芹菜素对大鼠非酒精性脂肪肝性肝炎具有保护作用,推断芹菜素可能是 PPAR α 和 PPAR γ 双重激动剂^[10]。

2 PPAR α 与酒精性脂肪肝

近几年,非酒精性脂肪肝是研究的热门话题,然而,由长期大量饮酒导致的酒精性脂肪肝 (alcoholic fatty liver disease, AFLD) 也不可忽视。PPAR α 在酒

精性脂肪肝的发生和防治方面也有一定的作用。

长期和大量饮酒是慢性肝疾病的主要风险因子。酒精性肝病在酒精相关疾病中占据最高的发病率和死亡率^[11]。维甲酸X受体 α (retinoic X receptor α , RXR α) 是异质二聚体的成分之一, 维甲酸通过与其受体, 包括维甲酸受体和维甲酸X受体结合调控靶基因表达, 在胚胎发育和细胞生长及分化过程中发挥重要作用。PPAR α 与维甲酸X受体 α 表达相关, 能够增加或者维持维甲酸X受体 α 在肝脏中的表达, 导致乙醛脱氢酶 (aldehyde dehydrogenase, ALDH) 表达增加, 从而降低肝脏乙醛水平, 防止肝损伤^[12-13]。PPAR α 可以作为转录因子诱导一系列靶基因转录, 从而发挥其生物学功能。PPAR α 与脂肪酸传递、线粒体脂肪酸氧化代谢、炎症应答和纤维发生相关^[14]。脂肪酸氧化的关键酶受 PPAR α 的调控, 包括长链乙酰辅酶脱氢酶 (long chain acetyl CoA dehydrogenase, LCAD)、乙酰辅酶 A 氧化酶 (acetyl coenzyme A oxidase, ACOX) 等^[15]。所以, PPAR α 可能是抑制肝脂合成和氧化应激的关键因子, 采用 PPAR α 激动剂进行治疗可以作为酒精性脂肪肝的有效治疗策略^[16]。

3 PPAR α 与肝癌

肝脏作为人体最大的实质性器官, 具有重要的代谢功能。肝癌是指发生于肝脏的恶性肿瘤, 是我国最高发的恶性肿瘤之一, 其发病率高, 死亡率也高。肝脏是 PPAR α 代谢活动的主要靶器官。受到刺激后, PPAR α 可以增强脂肪酸跨细胞转运相关基因、细胞内脂质转运相关基因、线粒体脂肪酸吸收相关基因和 β 氧化相关基因的转录。PPAR α 不仅可以增强脂肪酸代谢酶的表达, 而且可促进肝过氧化物酶体的增生和肝癌的发展^[17] (图 1)。

PPAR α 在肝脏细胞中的活化能够诱导乙酰辅酶 A 合成酶 (acyl-CoA synthase, ACS)、脂肪酸 β 氧化系统限速酶 (如 CPT1A8) 的表达, 促进脂肪酸运输到线粒体所必需的蛋白质的表达^[18-19]。相比于非癌细胞组织, PPAR α 的 mRNA 在肝癌细胞组织中表达上调。过氧化物酶体增殖物在小鼠体内的长期应用会导致肝细胞癌的发生^[20]。

3.1 PPAR α 通过调控下游靶基因表达参与肝癌发生

Gadd45b 是感应分子, 可受内外压力调控。信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 是 Gadd45b 转录抑制因子, PPAR α 下游靶基因脂酰辅酶 A 氧化酶 1 (fatty acyl-coenzyme A oxidase 1, ACOX1) 的过度表达可以诱

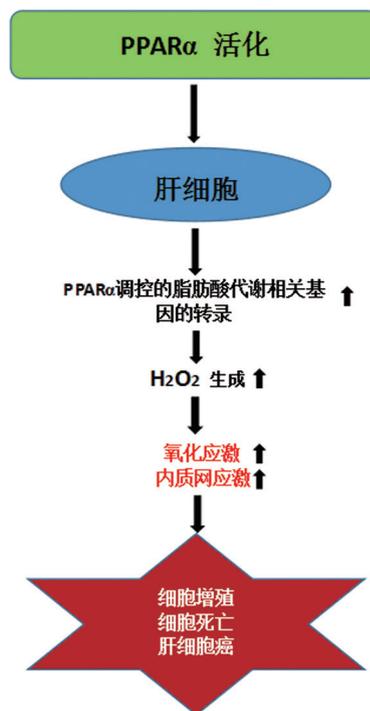


图1 PPAR α 在肝脏疾病中的作用途径

导 STAT3 的降解。STAT3 降解产物可以增加过氧化氢含量, 而过氧化氢可以刺激培养细胞 Gadd45b 的表达。这项研究证实, PPAR α 通过促进抑制因子 STAT3 降解间接增强肝脏 Gadd45b 基因表达^[21]。

基因启动子区域的 DNA 甲基化参与基因转录的调控, 可抑制基因表达。增强 Gadd45b 启动子区的 CpG 岛去甲基化可抑制癌症扩散。表观遗传学实验分析表明, PPAR α 激动剂 Wy-14643 能够通过促进 Gadd45b 启动子区域去甲基化促进 Gadd45b 基因表达上调, 抑制癌症进程^[22]。

脂酰辅酶 A 氧化酶 1 缺失可使小鼠出现精神错乱的症状, 并促进其肝细胞再生、自发性过氧化物增生以及脂肪肝和肝细胞癌的发生。ACOX1 缺失导致此酶的未代谢底物, 主要是脂肪酸和其衍生物, 作为 PPAR α 的配体, 诱导过氧化物酶体持续增生以及 PPAR α 的靶基因表达增加。p8 是 PPAR α 的另一个明确的下游靶基因, PPAR α 可与 p8 启动子区域 PPRE 相互作用, 因此, PPAR α 活化可诱导肝脏 p8 表达增加。脂酰辅酶 A 氧化酶 1 缺失小鼠中的 p8 活化以及与未折叠蛋白应答相关的内质网应激持续活化可促进肝细胞增生, 最终导致肝细胞癌的发生^[23]。

3.2 CD147通过PPAR α 途径调控肝癌细胞脂肪酸代谢途径

CD147 具有特异的跨膜糖蛋白, 在肿瘤生长、

入侵和转移的过程中发挥重要作用^[24]。Xu等^[25]研究表明, CD147在不同的生物进程和细胞系中对PPAR超家族成员具有不同的调节作用。敲除CD147的肝癌细胞中PPAR α 的mRNA和蛋白质水平明显升高, 说明CD147可下调肝癌细胞中PPAR α 的表达。CD147通过下调PPAR α 及其下游靶基因CPT1A和ACOX1的表达抑制脂肪酸氧化, 此过程是肝细胞癌生长和转移的关键因素。^[26]

3.3 PPAR α 通过调控miR-9水平影响肝癌

MiR-9水平与肝细胞癌进展相关, miR-9过度表达会诱导HepG2细胞的生长, 使其具备侵袭力和在软琼脂中聚集的能力。生物信息学和3'UTR荧光素酶分析表明, PPAR α 是miR-9的直接调节因子, 可以激活miR-9致癌作用^[27]。

3.4 PPAR α 的活化和过量的能量燃烧在肝癌发生中的作用

肥胖是促进许多疾病发生的风险因子, 如心血管疾病、非酒精性脂肪肝以及包括肝细胞癌变在内的许多癌症^[28]。过度能量消耗在肝癌发生中有一定作用, 可以通过生成过氧化氢和其他氧化剂, 促进过氧化物酶体增殖物诱导的肝脏肿瘤的发生。过氧化物酶体增殖物可以通过受体介导机制诱发肝脏脂肪酸氧化系统活化, 而PPAR α 能够加强脂肪酸氧化导致肝脏能量过度消耗, 引起肝癌发生。同时, PPAR α 可以通过内源和外源途径活化, 导致能量燃烧增加和过量活性氧的生成, 引发氧化应激反应, 进而导致癌症的发生^[29]。

3.5 PPAR α 在丙型肝炎病毒核心蛋白诱导下活化进而促进癌症发生

丙型肝炎病毒核心蛋白(hepatitis C virus core protein, HCVcp)在丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)相关肝癌发生中发挥重要作用。丙型肝炎病毒是导致慢性肝炎的重要因素之一, 持续感染丙型肝炎病毒是导致肝癌发生的高风险因子^[30]。小鼠的PPAR α 活化机制之一是与核心蛋白建立关联, 增强PPAR α 介导的转录活性^[31]。肝型脂肪酸结合蛋白(liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP)是游离脂肪酸进入细胞核的转运蛋白, 核心蛋白诱导的PPAR α 活化能够加强L-FABP的表达。丙型肝炎病毒核心蛋白转基因小鼠中的PPAR α 活化可导致肝细胞增生的持续加强, 最终可在这些小鼠中观察到多中心肝癌发生进程^[30]。

硫苷脂是一种鞘糖脂, 存在于哺乳动物不同的组织和器官中。硫苷脂在人类癌组织中累积可以导

致细胞增生和肿瘤转移^[32]。实验证明, PPAR α 能够控制小鼠硫苷脂代谢^[33-34]。PPAR α 激动剂治疗能够提高硫苷脂合成酶的mRNA和蛋白质表达水平^[34-35]。慢性的丙型肝炎病毒感染是人类肝癌发生的高风险因子。曾有研究证实了肝癌发病率和PPAR α 活化之间的密切关系^[36]。PPAR α 的表达和活化的在丙型肝炎病毒核心蛋白转基因鼠中呈现年龄依赖性。丙型肝炎病毒核心蛋白诱导的年龄依赖性PPAR α 活化强烈诱导硫苷脂合成, 导致硫苷脂累积进而促进丙型肝炎病毒相关肝癌的发生, 通过使用PPAR α 抑制剂进行治疗可以减弱此类病变^[37]。

3.6 CyclinD1通过抑制PPAR α 促进肝癌发生

以上研究结果提示, PPAR α 可以通过调控其下游靶基因的表达和脂肪酸氧化过程促进肝癌发生。然而, 也有一些研究证实PPAR α 在肝细胞肝癌中起抑癌作用。有研究证实, 敲除PPAR α 的小鼠更容易发生由致癌物诱发的肝细胞肝癌, 提示PPAR α 可能有抑制肿瘤形成的作用^[38]。PPAR α 配体具有抗肿瘤和抗血管生成的作用, 其激动剂具有抑制肿瘤的作用。例如PPAR α 的激动剂非诺贝特在小鼠体内能够通过抑制血管生成进而抑制肿瘤生长^[39]。cyclinD1是人类癌症中最常见的原癌基因, 在癌症发展中十分重要^[40]。作为细胞周期控制蛋白和原癌基因, cyclinD1能够抑制肝细胞中PPAR α 介导的基因表达。在肝癌细胞中, 敲除cyclinD1可增强PPAR α 转录活性、PPAR α 靶基因表达和脂肪酸氧化。由此可见, cyclinD1可以通过降低PPAR α 活性抑制PPAR α 的抗肿瘤效应, 促进肝癌的发展^[41]。

4 结语与展望

PPAR α 在肝脏中的作用是近年来研究的热点。PPAR α 存在于肝脏、肾脏、心脏和小肠中, 在调节脂肪代谢方面有重要作用。虽然PPAR α 在非酒精性脂肪肝中的作用研究较为成熟, 但是PPAR α 激动剂在人类非酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎中的效应仍然有争议。肝脏PPAR α 的目的基因不仅包括脂肪酸氧化基因, 也包括脂滴形成相关基因。脂肪酸氧化产生具有肝毒性的活性氧, 从而加速氧化应激过程, 推动脂肪肝向肝炎及肝纤维化发展的进程。脂滴对丙型肝炎病毒的生命周期发挥重要的作用, 影响其感染、复制、组装和分泌等一系列生命过程。因此, 可以通过研究这两种靶基因在调节细胞内脂质利用和存储中的作用, 预防脂质毒性效应。PPAR α 的表达在维持线粒体 β 氧化中有重要作

用。一方面, PPAR α 不仅可以增强脂肪酸代谢酶的表达, 而且可以促进肝过氧化物酶体增生以及肝癌的形成; 另一方面, PPAR α 的激动剂非诺贝特在小鼠体内能够通过抑制血管生成抑制肿瘤生长^[39]。所以, 关于 PPAR α 对肝癌发生起促进作用还是抑制作用目前仍有争议。

综上所述, PPAR α 的生物效应与肝脏相关疾病密切相关, 尤其是在肝癌中的作用。因此, 研究 PPAR α 在肝脏中的作用可以为肝脏相关疾病的治疗和预防提供相应的理论依据和新思路。

[参 考 文 献]

- [1] Hur JH, Park SY, Dall'Armi C, et al. Phospholipase D1 deficiency in mice causes nonalcoholic fatty liver disease via an autophagy defect. *Sci Rep*, 2016, 6: 39170
- [2] Sun Z, Zhou JY. Mechanism of action of the SIRT1-FoxO1-AdipoR2 signaling pathway in alcoholic fatty liver disease. *Chn J Hepatol*, 2016, 24: 877-80
- [3] Verhelst X, Vanderschaeghe D, Castera L, et al. A glycomics-based test predicts the development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Clin Cancer Res*, 2016 [Epub ahead of print]
- [4] Pyper SR, Viswakarma N, Yu S, et al. PPAR α : energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer. *Nucl Recept Signal*, 2010, 8: e002
- [5] Ehara T, Kamei Y, Yuan X, et al. Ligand-activated PPAR α -dependent DNA demethylation regulates the fatty acid β -oxidation genes in the postnatal liver. *Diabetes*, 2015, 64: 775-84
- [6] Souza-Mello V. Peroxisome proliferator-activated receptors as targets to treat non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*, 2015, 7: 1012-9
- [7] Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2015, 62: 720-33
- [8] Shin MH, Lee SR, Kim MK, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor α improves aged and UV-irradiated skin by catalase induction. *PLoS One*, 2016, 11: e0162628
- [9] Barbosa-da-Silva S, Souza-Mello V, Magliano DC, et al. Singular effects of PPAR agonists on nonalcoholic fatty liver disease of diet-induced obese mice. *Life Sci*, 2015, 127: 73-81
- [10] Shi T, Zhuang R, Zhou H, et al. Effect of apigenin on protein expressions of PPARs in liver tissues of rats with nonalcoholic steatohepatitis. *Chn J Hepatol*, 2015, 23: 124-9
- [11] Warren KR, Murray MM. Alcoholic liver disease and pancreatitis: global health problems being addressed by the US National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28: 4-6
- [12] Alnouti Y, Klaassen CD. Tissue distribution, ontogeny, and regulation of aldehyde dehydrogenase (Aldh) enzymes mRNA by prototypical microsomal enzyme inducers in mice. *Toxicol Sci*, 2008, 101: 51-64
- [13] Abdelmegeed MA, Moon KH, Hardwick JP, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor α in fasting-mediated oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47: 767-78
- [14] Hardwick JP, Chiang JY. PPARs, RXRs, and drug-metabolizing enzymes. *PPAR Res*, 2009, 2009: 589626
- [15] Kohjima M, Enjoji M, Higuchi N, et al. Re-evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med*, 2007, 20: 351-8
- [16] Nan YM, Wang RQ, Fu N. Peroxisome proliferator-activated receptor α , a potential therapeutic target for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 8055-60
- [17] Tateno C, Yamamoto T, Utoh R, et al. Chimeric mice with hepatocyte-humanized liver as an appropriate model to study human peroxisome proliferator-activated receptor- α . *Toxicol Pathol*, 2015, 43: 233-48
- [18] Takahashi N, Kawada T, Goto T, et al. Dual action of isoprenols from herbal medicines on both PPAR γ and PPAR α in 3T3-L1 adipocytes and HepG2 hepatocytes. *FEBS Lett*, 2002, 514: 315-22
- [19] Takahashi N, Kawada T, Goto T, et al. Abietic acid activates peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) in RAW264.7 macrophages and 3T3-L1 adipocytes to regulate gene expression involved in inflammation and lipid metabolism. *FEBS Lett*, 2003, 550: 190-4
- [20] Kurokawa T, Shimomura Y, Bajotto G, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) mRNA expression in human hepatocellular carcinoma tissue and non-cancerous liver tissue. *World J Surg Oncol*, 2011, 9: 167
- [21] Kim JH, Qu A, Reddy JK, et al. Hepatic oxidative stress activates the *Gadd45b* gene by way of degradation of the transcriptional repressor STAT3. *Hepatology*, 2014, 59: 695-704
- [22] Kim JH, Wahyudi LD, Kim KK, et al. PPAR α activation drives demethylation of the CpG islands of the *Gadd45b* promoter in the mouse liver. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 476: 293-8
- [23] Huang J, Viswakarma N, Yu S, et al. Progressive endoplasmic reticulum stress contributes to hepatocarcinogenesis in fatty acyl-CoA oxidase 1-deficient mice. *Am J Pathol*, 2011, 179: 703-13
- [24] Weidle UH, Scheuer W, Eggle D, et al. Cancer-related issues of CD147. *Cancer Genomics Proteomics*, 2010, 7: 157-69
- [25] Xu T, Zhou M, Peng L, et al. Upregulation of CD147 promotes cell invasion, epithelial-to-mesenchymal transition and activates MAPK/ERK signaling pathway in colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7: 7432-41
- [26] Li J, Huang Q, Long X, et al. CD147 reprograms fatty acid metabolism in hepatocellular carcinoma cells through Akt/mTOR/SREBP1c and P38/PPAR α pathways. *J*

- Hepatol, 2015, 63: 1378-89
- [27] Drakaki A, Hatzia Apostolou M, Polytarchou C, et al. Functional microRNA high throughput screening reveals miR-9 as a central regulator of liver oncogenesis by affecting the PPARA-CDH1 pathway. *BMC Cancer*, 2015, 15: 542
- [28] Agopian VG, Kaldas FM, Hong JC, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic. *Ann Surg*, 2012, 256: 624-33
- [29] Misra P, Reddy JK. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activation and excess energy burning in hepatocarcinogenesis. *Biochimie*, 2014, 98: 63-74
- [30] Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, et al. Hepatitis C virus core protein induces spontaneous and persistent activation of peroxisome proliferator-activated receptor α in transgenic mice: implications for HCV-associated hepatocarcinogenesis. *Int J Cancer*, 2008, 122: 124-31
- [31] Tsutsumi T, Suzuki T, Shimoike T, et al. Interaction of hepatitis C virus core protein with retinoid X receptor α modulates its transcriptional activity. *Hepatology*, 2002, 35: 937-46
- [32] Takahashi T, Suzuki T. Role of sulfatide in normal and pathological cells and tissues. *J Lipid Res*, 2012, 53: 1437-50
- [33] Kimura T, Nakajima T, Kamijo Y, et al. Hepatic cerebroside sulfotransferase is induced by PPAR α activation in mice. *PPAR Res*, 2012, 2012: 174932
- [34] Nakajima T, Kamijo Y, Yuzhe H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α mediates enhancement of gene expression of cerebroside sulfotransferase in several murine organs. *Glycoconj J*, 2013, 30: 553-60
- [35] Rivier M, Castiel I, Safonova I, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- α enhances lipid metabolism in a skin equivalent model. *J Invest Dermatol*, 2000, 114: 681-7
- [36] Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, et al. PPAR α activation is essential for HCV core protein-induced hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma in mice. *J Clin Invest*, 2008, 118: 683-94
- [37] Tian Y, Yang Y, Zhang X, et al. Age-dependent PPAR α activation induces hepatic sulfatide accumulation in transgenic mice carrying the hepatitis C virus core gene. *Glycoconj J*, 2016, 33: 92736
- [38] Zhang N, Chu ES, Zhang J, et al. Peroxisome proliferator activated receptor α inhibits hepatocarcinogenesis through mediating NF- κ B signaling pathway. *Oncotarget*, 2014, 5: 8330-40
- [39] Panigrahy D, Kaipainen A, Huang S, et al. PPAR α agonist fenofibrate suppresses tumor growth through direct and indirect angiogenesis inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 985-90
- [40] Beroukhi R, Mermel CH, Porter D, et al. The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers. *Nature*, 2010, 463: 899-905
- [41] Kamarajugadda S, Becker JR, Hanse EA, et al. Cyclin D1 represses peroxisome proliferator-activated receptor α and inhibits fatty acid oxidation. *Oncotarget*, 2016, 7: 47674-86