

## 颅咽管瘤中 RAR $\alpha$ 及 PPAR $\beta/\delta$ 表达与 RA 作用的相关性

罗林<sup>1)</sup>, 白刚<sup>1)</sup>, 王行桥<sup>2)</sup>, 倪炜<sup>1)</sup>, 左频<sup>1)</sup>, 袁红平<sup>1)</sup>, 牛华涛<sup>1)</sup>, 范耀东<sup>1)</sup>

(1) 云南省肿瘤医院神经外科, 云南昆明 650118; 2) 山东省威海卫人民医院神经外科, 山东威海 264200

**[摘要]** **目的** 检测颅咽管瘤中 RAR $\alpha$  及 PPAR $\beta/\delta$  的表达, 分析其表达量与 RA 作用效果的相关性, 探讨 RA 靶向治疗颅咽管瘤的分子机制. **方法** RT-PCR 法检测 31 例体外培养的颅咽管瘤细胞中 PPAR $\beta/\delta$ 、RAR $\alpha$  的表达情况, MTT 法测定 RA 对 PPAR $\beta/\delta$ 、RAR $\alpha$  不同表达的颅咽管瘤细胞的抑制率, 分析其表达情况与 RA 作用是否存在相关性. **结果** (1) RT-PCR 结果显示, 不同颅咽管瘤细胞中 PPAR $\beta/\delta$ 、RAR $\alpha$  表达存在差别. 31 例原代培养的颅咽管瘤细胞按其核受体表达不同分为 PPAR $\beta/\delta$ >RAR $\alpha$ 、RAR $\alpha$ >PPAR $\beta/\delta$ 、RAR $\alpha$ >>PPAR $\beta/\delta$  3 组; (2) MTT 结果显示在相同 RA 药物作用下 RAR $\alpha$ >>PPAR $\beta/\delta$  组的抑制率明显高于 RAR $\alpha$ >PPAR $\beta/\delta$  组、PPAR $\beta/\delta$ >RAR $\alpha$  和对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ). **结论** (1) PPAR $\beta/\delta$ 、RAR $\alpha$  的表达可作为评估 RA 治疗颅咽管瘤效果的有效指标. PPAR $\beta/\delta$  表达低的颅咽管瘤细胞对 RA 更敏感; (2) 靶向升高 RAR $\alpha$  或者靶向降低 PPAR $\beta/\delta$  的表达都有益于颅咽管瘤的治疗.

**[关键词]** 过氧化物酶体增殖物活化受体;  $\beta/\delta$  核维甲酸受体; 颅咽管瘤

**[中图分类号]** R739.41 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2013) 010-0042-05

## Correlation between the Expression of RAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$ and the Effect of Retinoic Acid in Craniopharyngioma Cells

LUO Lin<sup>1)</sup>, BAI Gang<sup>1)</sup>, WANG Xing-qiao<sup>2)</sup>, NI Wei<sup>1)</sup>, ZUO Pin<sup>1)</sup>, YUAN Hong-ping<sup>1)</sup>, NIU Hua-tao<sup>1)</sup>,  
FAN Yao-dong<sup>1)</sup>

(1) Dept.of Neurosurgery, The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650118; 2) Dept.of Neurosurgery, The People's Hospital of Weihaiwei, Weihai Shandong 264200, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the molecular mechanism of retinoic acid in targeted treatment of craniopharyngioma by detecting the expression of RAR $\alpha$  and PPAR $\beta/\delta$  in craniopharyngioma cells and analyzing the correlation between the expression and effect of retinoic acid. **Methods** The expression of RAR $\alpha$  and PPAR $\beta/\delta$  in craniopharyngioma cells from 31 patients cultured in vitro was quantified by reverse transcription-PCR. The inhibition rates of RA on craniopharyngioma with different expression of RAR $\alpha$  and PPAR $\beta/\delta$  were detected by using MTT assay, and the correlation between the expression of RAR $\alpha$  and PPAR $\beta/\delta$  and the effect of RA was analyzed. **Results** 1. The RT-PCR results showed that the expression levels of PPAR $\beta/\delta$  and RAR $\alpha$  mRNA were different. Craniopharyngioma cells from 31 patients in primary culture were divided into three groups according the expression levels of nuclear receptor: PPAR $\beta/\delta$ >RAR $\alpha$  group, RAR $\alpha$ >PPAR $\beta/\delta$  group and RAR $\alpha$ >>PPAR $\beta/\delta$  group. 2.MTT results showed that the inhibition rate of RAR $\alpha$ >>PPAR $\beta/\delta$  group was significantly higher than the other groups under same drug, the differences had statistical significance ( $P<0.01$ ). **Conclusions** The expression of PPAR $\beta/\delta$ , RAR $\alpha$  can be used to evaluate the effect of RA in treatment of craniopharyngioma. The craniopharyngioma with low-expression of

**[基金项目]** 云南省科技厅专项研究基金资助项目 (2008CD038)

**[作者简介]** 罗林 (1961 ~), 男, 云南昆明市人, 医学硕士, 主任医师, 主要从事颅内肿瘤的基础和临床工作.

**[通讯作者]** 白刚. E-mail: [luolvip@163.com](mailto:luolvip@163.com).

PPAR  $\beta/\delta$  is more sensitive to RA. Targeting higher RAR  $\alpha$  or targeting lower PPAR  $\beta/\delta$  is beneficial to the treatment of craniopharyngiomas.

[Key words] Peroxisome Proliferators Activated Receptor  $\beta/\delta$ ; Retinoid acid receptor; Craniopharyngioma

笔者前期研究发现维甲酸可以诱导体外培养颅咽管瘤细胞凋亡<sup>[1]</sup>, 维甲酸 (retinoic acid, RA) 最终的效应是由不同的受体决定的. 本实验检测颅咽管瘤中核维甲酸受体 (RAR  $\alpha$ ) 及过氧化物酶体增殖物活化受体  $\beta/\delta$  (PPAR  $\beta/\delta$ ) 的表达, 分析其表达量与维甲酸作用效果的相关性, 探讨维甲酸靶向治疗颅咽管瘤的分子机制.

## 1 材料与方法

### 1.1 主要仪器及试剂

电泳仪 (北京东方特力 HV3000); 基因扩增仪 (德国 Biometra UNO II Thermoblock); 凝胶成像系统 (美国 Ultra-Violet 公司 GDS-8000); SW-LZ-ZFO 超净工作台 (中国苏州); 隔水式电热恒温培养箱 (上海 PYX-DHS-40  $\times$  50); 酶标仪 (美国 BioRad Model550); 维甲酸 100 g/瓶 (Sigma 公司产品); RT-PCR 试剂盒购自大连宝生物公司; Trizol 为美国 Promega 公司产品; 分子量标准购自大连宝生物公司; RT-PCR 试剂盒购自大连宝生物公司.

### 1.2 主要溶液的配制

1.2.1 MTT MTT 250 mg 溶于 pH7.4 的 PBS 50 mL, 过滤除菌, 分装避光保存于  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

1.2.2 维甲酸的配置 维甲酸用 DMSO 溶解, 终浓度为  $20\text{ }\mu\text{mol/L}$ ,  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存. 使用时用 5% 乙醇稀释至所需浓度, 保证乙醇浓度  $< 1\%$ .

### 1.3 颅咽管瘤细胞

收集昆明医科大学第一、二、三附属医院 6 a 间 31 例手术切除的新鲜颅咽管瘤标本, 其中男性 10 例; 女性 21 例, 平均  $(28.3 \pm 9.7)$  岁, 术前均未行放疗. 每例新鲜颅咽管瘤组织均剪成泥状物, 离心, 除去沉淀表层的血细胞后将细胞悬浮于常规培养液中传代培养. 待其传代生长后取对数生长期的细胞进行实验 (图 1).

### 1.4 RT-PCR 检测颅咽管瘤细胞 PPAR $\beta/\delta$ 、RAR $\alpha$ mRNA 的表达

用 Trizol 法提取  $1 \times 10^7$  细胞总 RNA. 设置对照组和实验组, 实验组取加入  $20\text{ }\mu\text{mol/L}$  RA 后作用 96 h.

$$\text{RNA 浓度 } (\mu\text{g}/\mu\text{L}) = \frac{\text{OD}_{260} \times \text{稀释倍数} \times 40}{1\ 000}$$

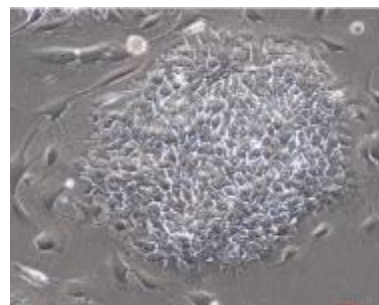


图 1 体外培养的颅咽管瘤细胞 (集落)

Fig. 1 Craniopharyngioma cells cultured in vitro (colony)

逆转录合成 cDNA 第一链, 反应体系:

MgCl <sub>2</sub>	2 $\mu\text{L}$
10 $\times$ RT Buffer	1 $\mu\text{L}$
Rnase Free dH <sub>2</sub> O	3.75 $\mu\text{L}$
dNTP Mixture (各 10 mM)	1 $\mu\text{L}$
Rnase Inhibitor	0.25 $\mu\text{L}$
AMV Reveser Transcriptase	0.5 $\mu\text{L}$
Random 9 mers	0.5 $\mu\text{L}$
Positive Control RNA	1 $\mu\text{L}$
TOTAL	10 $\mu\text{L}$

反应条件:

30 $^{\circ}\text{C}$	10 min
42 $^{\circ}\text{C}$	30 min
99 $^{\circ}\text{C}$	5 min
5 $^{\circ}\text{C}$	5 min

转录生成 cDNA 模板:

PCR 反应, GAPDH (磷酸甘油醛脱氢酶): 上游引物 5'-CTTTGGTATCGTGGAAGGAC-3'; 下游引物 5'-GAAATGAGCTTGACAAAGTG-3'; PCR 扩增片段长度为 434 bp.

PPAR  $\beta/\delta$ : 上游引物 5'-TCTCTCCGTAATGG - AAGACC-3'; 下游引物 5'-GCATTATGAGACATC-CCCAC-3'; PCR 扩增片段长度为 474 bp.

RAR  $\alpha$ : 上游引物 5'-CATTGAGAAGGTGCGTA -3'; 下游引物 5'-GGCCGGGCTGCTCTGTTG -3'; PCR 扩增片段长度为 462 bp.

反应体系如下:

反应体系	
模板 cDNA	2.5 $\mu$ L
5 $\times$ PCR Buffer	2.5 $\mu$ L
灭菌蒸馏水	7.2 $\mu$ L
聚合酶 Ex Taq HS	0.1 $\mu$ L
上游引物	0.1 $\mu$ L
下游引物	0.1 $\mu$ L
TOTAL	12.5 $\mu$ L

#### 反应条件:

94 $^{\circ}$ C 预变性	2 min
94 $^{\circ}$ C 变性	40 sec
50~65 $^{\circ}$ C 退火	40 sec
72 $^{\circ}$ C 延伸	1 min
72 $^{\circ}$ C 延伸	5 min

共进行 35 个循环, 以 GAPDH 为内参, 反应结束后取 10  $\mu$ L PCR 产物, 2% 琼脂糖凝胶电泳, 凝胶成像仪成像并保存结果, 定量分析结果以目的基因与 GAPDH mRNA 的相对表达量表示, 每个实验重复 3 次, 数据由电脑软件进行分析。

#### 1.5 RT-PCR 后组

$$\text{抑制率 (IR)} = \frac{\text{对照组 OD 值均数} - \text{实验组 OD 值均数}}{\text{对照组 OD 值} - \text{空白组 OD 值}} \times 100\%$$

#### 1.7 统计学分析

所有数据均以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 采用 SPSS 软件处理. 样本均数的比较采用方差分析如有差异进一步两两比较和 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

根据 31 例颅咽管瘤细胞 PPAR  $\beta/\delta$  和 RAR  $\alpha$  的表达情况分为 5 组, PPAR  $\beta/\delta >$  RAR  $\alpha$  组, RAR  $\alpha >>$  PPAR  $\beta/\delta$  和 RAR  $\alpha >>$  PPAR  $\beta/\delta$  组, 另取正常神经元加入同等剂量浓度 RA (20  $\mu$ mol/L) 为对照组, 未加 RA 处理的正常神经元为空白对照组。

#### 1.6 MTT 法测定 RA 对不同表达 PPAR $\beta/\delta$ 、RAR $\alpha$ 颅咽管瘤细胞的抑制率

将颅咽管瘤细胞于对数生长期细胞浓度为  $1 \times 10^4$  mL, 并按 PPAR  $\beta/\delta$ 、RAR  $\alpha$  mRNA 的表达不同将其分组分别接种于 96 孔板, 每孔加细胞悬液 200  $\mu$ L, 培养 24 h 后药物处理, 实验组加入 20  $\mu$ mol/L RA, 设阴性对照 (加细胞不加药) 和空白对照 (只加培养基不加细胞), 每组设 4 个复孔, 加药后将 96 孔板置 37  $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱再培养 24 h, 加药后 72 h 每孔加入 5 mg/mL MTT 试剂 20  $\mu$ L, 继续培养 4 h, 用移液器小心吸除上清液, 每孔加入二甲基亚砜 (DMSO) 150  $\mu$ L, 放于振荡器上震荡 15 min 后, 用酶标仪 (570 nm 波长) 测每孔的 OD 值. 根据 OD 值求出肿瘤细胞抑制率, 见以下公式:

#### 2.1 RT-PCR 检测 31 例体外培养的颅咽管瘤细胞中 PPAR $\beta/\delta$ 、RAR $\alpha$ 的表达

31 例颅咽管瘤细胞中 PPAR  $\beta/\delta$  和 RAR  $\alpha$  的表达不尽相同, 根据 PCR 的结果笔者将其分为 3 组, 即: PPAR  $\beta/\delta >$  RAR  $\alpha$  组、RAR  $\alpha >$  PPAR  $\beta/\delta$  组和 RAR  $\alpha >>$  PPAR  $\beta/\delta$  组 (图 2). 其中 31 例体外培养的细胞中有 18 例 RAR  $\alpha$  的表达高于 PPAR  $\beta/\delta$ , 占总例数 58.065%。

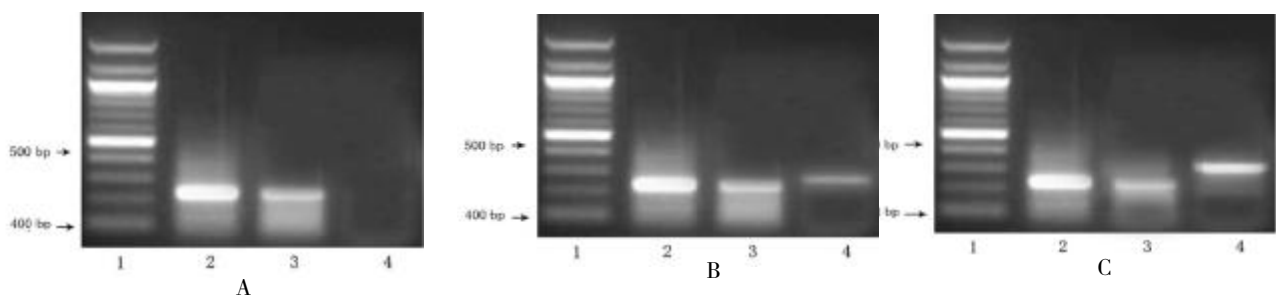


图 2 RT-PCR 检测颅咽管瘤中 PPAR  $\beta/\delta$ 、RAR  $\alpha$  mRNA 的表达

Fig. 2 The expression of PPAR  $\beta/\delta$  and RAR  $\alpha$  mRNA in craniopharyngioma cells detected by RT-PCR

A: RAR  $\alpha >>$  PPAR  $\beta/\delta$ ; B: RAR  $\alpha >$  PPAR  $\beta/\delta$ ; C: PPAR  $\beta/\delta >$  RAR  $\alpha$ ;

1: DNA maker; 2: 颅咽管瘤中 GAPDH 的表达; 3: 颅咽管瘤中 RAR  $\alpha$  的表达; 4: 颅咽管瘤中 PPAR  $\beta/\delta$  的表达。

## 2.2 MTT 法检测 RA 对不同表达 PPAR $\beta/\delta$ 、RAR $\alpha$ 颅咽管瘤细胞的抑制率

MTT 的实验结果显示 RA 对所有体外培养的颅咽管瘤细胞均有明显抑制作用, 其中 RAR $\alpha$  >>PPAR $\beta/\delta$  组的抑制作用最强, 表现为吸光度 (OD 值) A490 降低, 抑制率升高; 对照组、PPAR $\beta/\delta$  >RAR $\alpha$  组、RAR $\alpha$  >PPAR $\beta/\delta$  组的吸光值分别为 (1.32675  $\pm$  0.09084)、(1.21975  $\pm$  0.17439)、(0.93699  $\pm$  0.05747) 和 (0.49258  $\pm$  0.03663), 抑制率分别为 0、8.13%、29.63% 和 63.41%, 均有明显差异 ( $P < 0.05$ ), 见图 3。

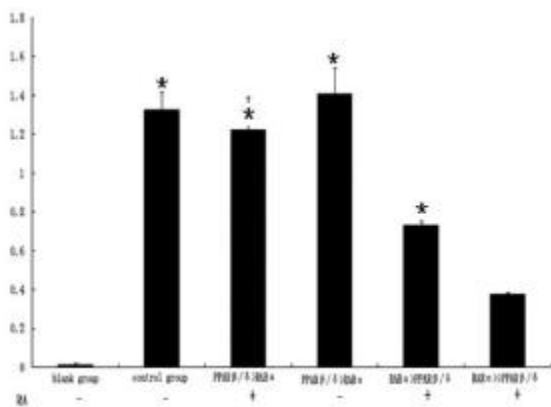


图 3 MTT 法分析对于不同表达 RAR $\alpha$ 、PPAR $\beta/\delta$  的颅咽管瘤细胞, 20  $\mu$ mol/L RA 作用 72 h 的抑制

Fig. 3 The inhibition rate of 20  $\mu$ mol/L RA on craniopharyngioma cells with different expression levels of RAR $\alpha$  and PPAR $\beta/\delta$  detected by MTT assay

与 RAR $\alpha$  >>PPAR $\beta/\delta$  组比较, \* $P < 0.05$ .

## 3 讨论

颅咽管瘤是分化不完全的异质性肿瘤。诱导分化和促进凋亡是目前治疗分化不完全肿瘤的基本策略。笔者前期研究发现 RA 能诱导体外培养的颅咽管瘤细胞凋亡<sup>[1]</sup>。RA 虽然可以通过诱导分化、延长细胞周期、促进细胞凋亡等多种途径抑制肿瘤细胞生长, 然而在许多细胞内部 RA 不仅不能抑制肿瘤细胞甚至会促进肿瘤细胞增殖、活化, RA 抑制和促进肿瘤的矛盾效应是由不同的受体介导的。Schug 等<sup>[2]</sup>人发现, 除了经典的 RAR $\alpha$  以外, 维甲酸还可以与 PPAR $\beta/\delta$  结合, 促进肿瘤细胞生长, 抑制凋亡<sup>[3]</sup>, 从而形成两个平行但效应相反的信号通路。

脂质过氧化物增殖物激活受体 (peroxisome proliferator activated receptors, PPARs) 是一组具有复杂功能的核受体超家族成员, 属于核激素受体超

家族 I 型的 C 类 (NRIC)。目前已知有 3 种亚型, PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta/\delta$  和 PPAR $\gamma$  分别由不同基因编码<sup>[4]</sup>。人 PPAR $\beta/\delta$  基因定位于染色体 6p21.2。人类 PPAR $\beta/\delta$  基因含有 441 个氨基酸残基<sup>[4]</sup>, 由 9 个外显子组成跨度大于 85 kb。同 PPAR 的另外两个亚型相似 PPAR $\beta/\delta$  也含有 4 个主要的功能域, 氨基端 A/B 区是非配体依赖的转录活化域, 磷酸化后仍有活性; 羧基端 E/F 区的配体结合域 (LBD), 由 13 个  $\alpha$  螺旋和 1 个四链  $\beta$  片层组合形成了 1 个大“Y”字型疏水口袋, 是其他核受体的 2 倍; 同时 PPAR $\beta/\delta$  的配基结合口袋底部由 2' 螺旋封接, 它具有增大结合空间和促进配基进入的作用<sup>[5]</sup>。PPAR $\beta/\delta$  体内分布广泛, 在脂质代谢活跃的组织如脂肪组织、骨骼肌、心脏和小肠中表达水平较高; 此外, 在内皮细胞、VSMC、T 淋巴细胞、单核/巨噬细胞、增殖与分化中的胶质细胞中也都有表达<sup>[6-8]</sup>。当特异性配基入核与 LBD 结合后, PPAR $\beta/\delta$  发生构象改变与辅助抑制因子 (CoRep) 分离, 然后与 9 顺式视黄酸 X 受体 (9-cis-retinoic acid receptor, RXR) 结合形成异二聚体, 而后与靶基因启动子和/或增强子区域上游的过氧化物酶体增殖物反应元件 (peroxisome proliferator response element, PPRE) 结合, 进而募集辅助激活因子 (CoAct), 在转录水平上调控靶基因表达<sup>[9]</sup>。

PPARs 与脂肪形成、糖代谢、炎症及肿瘤发生等多种生物过程有关。各亚型的分布具有组织特异性, 与其各自内在的生理功能相对应, 它们对配体的选择性与敏感性不同, 募集不同辅助因子, 调控不同的靶基因转录, 参与了多种疾病的发生发展过程, 因而这 3 个不同的受体亚型成为了相关疾病治疗的潜在靶标。目前已经明确 PPAR $\alpha$  是贝特类调血脂药 (Fibrate) 的作用靶点; 胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类 (thiazolidinediones, TZDs) 作用的分子靶标是 PPAR $\gamma$ <sup>[10]</sup>; 已有研究发现, 体内激活 PPAR $\beta/\delta$  可产生致癌 (增加癌细胞迁移性和抗 TNF- $\alpha$  诱导的凋亡) 作用<sup>[9]</sup>, 而本实验的结果显示 RA 对 PPAR $\beta/\delta$  低表达的颅咽管瘤有更高的抑制率, 与上述研究相符, 提示 PPAR $\beta/\delta$  可能成为 RA 作用的分子靶点。

本实验以 GAPDH 为内参, 采用 RT-PCR 法检测了 31 例体外培养的颅咽管瘤细胞中 PPAR $\beta/\delta$  和 RAR $\alpha$  的含量, 结果表明不同的颅咽管瘤细胞中所表达的 PPAR $\beta/\delta$  和 RAR $\alpha$  有很大差别, 18 例表现为 PPAR $\beta/\delta$  低于 RAR $\alpha$ , 根据 PPAR $\beta/\delta$  和 RAR $\alpha$  表达的不同, 笔者将颅咽管

瘤分组, 并进行了 MTT 实验, 活细胞线粒体中的琥珀酸脱氢酶能使外源性的 MTT 还原为水不溶性的紫蓝色结晶甲瓚 (Formazan) 并沉积在细胞中, 而死细胞则无此功能. 二甲基亚砷 (DMSO) 能溶解细胞中的甲瓚, 用酶联免疫检测仪在 490 nm 波长处测定其吸光值, 可间接反映活细胞的数量, 在一定范围内 MTT 结晶形成的数量与细胞数成正比. MTT 的实验结果显示 RA 对所有体外培养的颅咽管瘤细胞均有明显抑制作用, 其中 RAR $\alpha$  >>PPAR $\beta/\delta$  组的抑制作用最强, 表现为吸光度 (OD 值) A490 降低, 抑制率升高. 对照组、PPAR $\beta/\delta$ >RAR $\alpha$  组、RAR $\alpha$ >PPAR $\beta/\delta$  组和 RAR $\alpha$  >>PPAR $\beta/\delta$  组的吸光值比较, 差异有统计学意义, 实验结果充分表明: PPAR $\beta/\delta$  和 RAR $\alpha$  分别参与 RA 作用的 2 个通路, 当肿瘤中 RAR $\alpha$  表达高时, RA 抑制肿瘤的效果较好, 相反当 PPAR $\beta/\delta$  表达较高时, 则会促进肿瘤细胞增殖, 降低 RA 的抗肿瘤效果.

PPAR $\beta/\delta$  的促癌作用是基于在 PPAR $\beta/\delta$  的启动子上存在  $\beta$ -actin/Tcf-4 的结合位点, 通过此位点介导的 PPAR $\beta/\delta$  表达上调是导致结直肠癌发生的机制之一. 而且, 原癌基因 Kras 过表达也可促进大鼠肠细胞中 PPAR $\beta/\delta$  表达和激活. 此外在头颈部鳞状细胞癌、上皮腺癌和人类乳腺癌中也都证明存在 PPAR $\beta/\delta$  的表达上调现象. 但在晚期阶段 PPAR $\beta/\delta$  表达水平与肿瘤发展之间却失去了相关性<sup>[1]</sup>. 而 PPAR $\beta/\delta$  的抗凋亡作用可能是通过其促进下游靶基因 - 整合素连接激酶和 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 -1 (integrin-linked kinase 和 3-phosphoinositide dependent kinase-1, ILK 和 PDK1) 的表达, 进一步再由它们磷酸化并激活生存因子 AKT1 而产生. 对 PPAR $\beta/\delta$  敲除鼠外源移植结直肠癌细胞时, 此时可能因为 PPAR $\beta/\delta$  表达减少可抑制肿瘤的发生. 然而在 RA 作用于颅咽管瘤的分子通路中, PPAR $\beta/\delta$  究竟是以何种机制发挥抗凋亡作用目前尚不清楚, 需要进一步的研究.

综上所述, 本实验证明了 RA 的最终效应与细胞内核受体 RAR $\alpha$  和 PPAR $\beta/\delta$  的表达密切相关, PPAR $\beta/\delta$ 、RAR $\alpha$  的表达可作为评估 RA 治

疗颅咽管瘤效果的有效指标, RAR $\alpha$  表达高的颅咽管瘤细胞对 RA 更敏感.

#### [参考文献]

- [1] 罗林, 左频, 白刚, 等. 维甲酸诱导颅咽管瘤原代细胞凋亡的实验研究[J]. 昆明医学院学报, 2011, 32(9): 12 - 15.
- [2] SCHUG T T, BERRY D C, SHAW N S, et al. Opposing effects of retinoic acid on cell growth result from alternate activation of two different nuclear receptors [J]. Cell, 2007, 129(4):723 - 733.
- [3] SHAW N, ELHOLM M, NOY N. Retinoic acid is a high affinity selective ligand for the peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta[J]. J Biol Chem, 2003, 278(43):41 589 - 41 592.
- [4] VAMECQ J, LATRUFFE N. Medical significance of peroxisome proliferator activated receptors [J]. Lancet, 1999, 354 (9 173):141 - 148.
- [5] HIHI A K, MICHALIKL, WAHLI W. PPARs: transcriptional effectors of fatty acids and their derivatives[J]. Cell Mol Life Sci, 2002, 59(5): 790 - 798.
- [6] GRIMALDI P A. Roles of PPAR $\delta$  in the control of muscle development and metabolism [J]. Biochem Soc Trans, 2003, 31 (6):1 130 - 1 132.
- [7] PLUTZKY J. PPARs as therapeutic targets: reverse cardiology[J]. Science, 2003, 302(5 644):406 - 407.
- [8] PETERS J M, LEE S S T, LI W, et al. Growth, adipose, brain, and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator activated receptor  $\beta$  ( $\delta$ ) [J]. Mol Cell Biol, 2000, (14):5 119 - 5 128.
- [9] WU B, GAO J, WANG M W. Development of a complex scintillation proximity assay for high throughput screening of PPAR modulators[J]. Acta Pharm Sin, 2005, 26 (3): 339 - 344.
- [10] MOLLER D E. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome [J]. Nature, 2001, 414 (6 868): 821 - 827.
- [11] MICHALIKL, DESVERGNE B, WAHLI W. Peroxisome-proliferator activated receptor and cancers: complex stories [J]. Nat Rev Cancer, 2004, 123(2):305 - 312.

(2013-07-04 收稿)