

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

白 刚<sup>1)</sup>, 罗 林<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** 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; 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 ( $P < 0.01$ ). **结论** 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; 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]** 1003 - 4706 (2013) 05 - 0029 - 05

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

BAI Gang<sup>1)</sup>, LUO Lin<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 Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Tumor Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650118; 2) Dept. of Neurosurgery, The People's Hospital of Weihaiwei, Weihai Shandong 264200, China)

**[Abstract]** **Objective** To detect the expression of Retinoic acid receptor alpha (RAR $\alpha$ ) and peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta/\delta$  (PPAR $\beta/\delta$ ) in craniopharyngioma cells, analyze the correlation between the expression and effect of retinoic acid (RA), and investigate the molecular mechanism of RA targeted therapy for craniopharyngioma. **Methods** The expression of RAR $\alpha$  and PPAR $\beta/\delta$  in 31 cases of craniopharyngioma cells in vitro was quantified by reverse transcription-PCR. The inhibition rates of RA in craniopharyngioma cells with different expression levels of RAR $\alpha$  and PPAR $\beta/\delta$  were detected by using MTT assay. And the correlation between expression and effect was analyzed. **Results** The RT-PCR results showed that the expression of PPAR $\beta/\delta$  and RAR $\alpha$  mRNA in craniopharyngioma cells was different. 31 cases of craniopharyngioma cells in primary culture were divided into three groups according the expression differences of nuclear receptor: PPAR $\beta/\delta$  > RAR $\alpha$ , RAR $\alpha$  > PPAR $\beta/\delta$  and RAR $\alpha$  >> PPAR $\beta/\delta$ . MTT results showed that the inhibition rate of RAR $\alpha$  >> PPAR $\beta/\delta$  group was significantly higher than the other groups under the same condition, with statistical significance ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** The expression of PPAR $\beta/\delta$  and RAR $\alpha$  can be used as effective index to evaluate the effect of RA in craniopharyngioma. The craniopharyngioma with low-expression PPAR $\beta/\delta$  was more sensitive to RA.

**[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]** 白刚 (1973~), 男, 云南昆明市人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事颅内肿瘤的临床及研究工作.

**[通讯作者]** 罗林. E-mail:luolvip@163.com

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

[Key words] Peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta/\delta$  (PPAR  $\beta/\delta$ ); Retinoic acid receptor (RAR); Craniopharyngioma

前期研究发现维甲酸维甲酸 (retinoic acid, RA) 可以诱导体外培养颅咽管瘤细胞凋亡<sup>[1]</sup>, 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 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.

## 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); RA 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.

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

#### 1.4.1 逆转录合成 cDNA 第一链 反应体系

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

反应条件:

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

转录生成 cDNA 模板

#### 1.4.2 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'

### 1.2 主要溶液的配 置

1.2.1 MTT MTT 250 mg 溶于 pH7.4 的 PBS50 mL, 过滤除菌, 分装避光保存于 -20  $^{\circ}$ C.

1.2.2 维甲酸的配 置 维甲酸用 DMSO 溶解, 终浓度为 20  $\mu$ mol/L, -20  $^{\circ}$ 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 2006 年 1 月至 2012 年 1 月间 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, 平均年龄 28 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  $\mu$ mol/L RA 后作用 96 h 的细胞.

PCR 扩增片段长度为 434 bp

PPAR  $\beta/\delta$  :

上游引物 5'-TCTCTCCGTAATGGAAGACC-3'

下游引物 5'-GCATTATGAGACATCCCCAC-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℃变性	40 s
50℃~65℃退火	40 s
72℃延伸	1 min
72℃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 GAPDHmRNA 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 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<sup>4</sup>/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℃、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, 每孔加入二甲基亚砷 (DMSO) 150  $\mu$ L, 放于震荡器上震荡 15min 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:

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

### 1.6 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和 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义.

## 2 结果

### 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%.

### 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, 最大抑制率可达 63.41%, 与对照组、PPAR $\beta/\delta$  > RAR $\alpha$  组、RAR $\alpha$  > PPAR $\beta/\delta$  组比较均有明显差异 (*P* < 0.05). 结果如表 1、图 3.

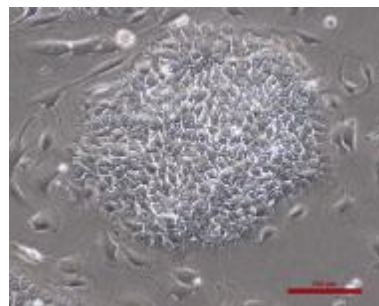


图 1 体外培养的颅咽管瘤细胞 (集落)  
Fig. 1 Craniopharyngioma cells cultured in vitro (colony)

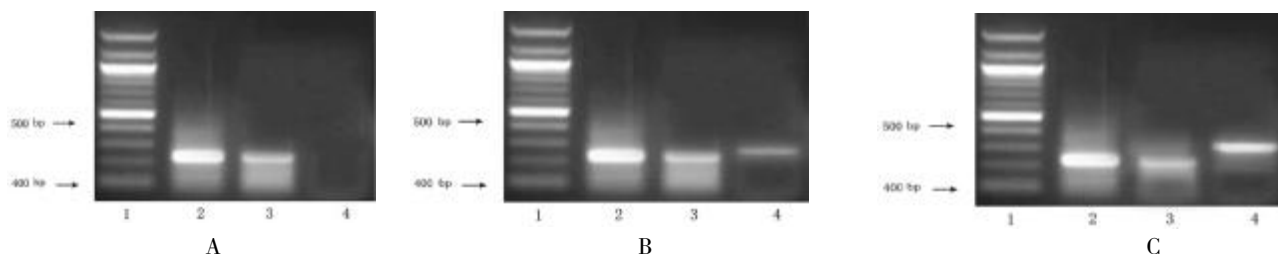


图 2 RT-PCR 检测颅咽管瘤中 PPAR $\beta/\delta$ 、RAR $\alpha$  mRNA 的表达

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

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

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.

表 1 MTT 法检测 RA 对不同分组颅咽管瘤细胞的抑制率 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 1 MTT assay inhibition rates of RA on different craniopharyngioma cell groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	A <sup>490nm</sup>	抑制率(%)
空白对照组	0.011 25 ± 0.010 63	-
阴性对照组	1.326 75 ± 0.090 84	0
PPAR β/δ > RAR α (RA+) 组	1.219 75 ± 0.174 39*	8.13
PPAR β/δ > RAR α (RA-) 组	1.409 25 ± 0.130 87	0
RAR α > PPAR β/δ 组	0.936 99 ± 0.057 47**	29.63
RAR α >> PPAR β/δ 组	0.492 58 ± 0.036 63**	63.41

与阴性对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

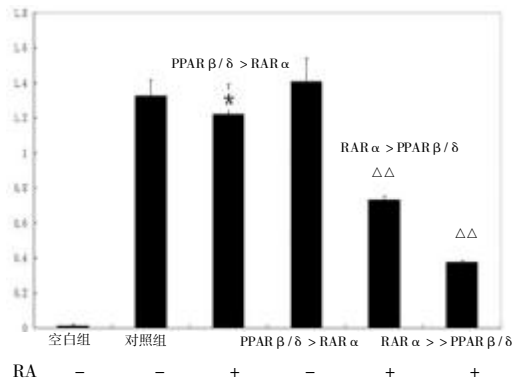


图 3 MTT 法分析对于不同表达 RAR α、PPAR β/δ 的颅咽管瘤细胞, 20 μmol/L RA 作用 72 h 的抑制率

Fig. 3 The inhibition rates of RA (20 μmol/L, 72 h) in craniopharyngioma cells with different expression levels of RAR α and PPAR β/δ detected by using MTT assay

与对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, ΔΔ $P < 0.01$ .

### 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<sup>[2]</sup>等人发现, 除了经典的 RAR α 以外, RA 还可以与 PPAR β/δ 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信号通路。

脂质过氧化物体增殖物激活受体 (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 α、PPAR β/δ 和 PPAR γ 分别由不同基因

编码<sup>[4]</sup>。人 PPAR β/δ 基因定位于染色体 6p21.2。人类 PPAR β/δ 基因含有 441 个氨基酸残基<sup>[5]</sup>, 由 9 个外显子组成跨度大于 85kb。同 PPAR 的另外两个亚型相似 PPAR β/δ 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 α 螺旋和一个四链 β 片层组合形成了一个“Y”字型疏水口袋, 是其他核受体的 2 倍; 同时 PPAR β/δ 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>[6]</sup>。PPAR β/δ 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>[7-9]</sup>。当特异性配基入核与 LBD 结合后, PPAR β/δ 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>[10]</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 α 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 γ<sup>[11]</sup>; 已有研究发现, 体内激活 PPAR β/δ 可产生致癌 (增加癌细胞迁移性和抗 TNF-α 诱导的凋亡) 作用<sup>[9]</sup>, 而本实验的结果显示 RA 对 PPAR β/δ 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 $\beta/\delta$  组的吸光值分别为 (1.326 75  $\pm$  0.090 84)、(1.219 75  $\pm$  0.174 39)、(0.936 99  $\pm$  0.057 47) 和 (0.492 58  $\pm$  0.036 63),抑制率分别为 0、8.13%、29.63%和 63.41%,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 作用的两个通路,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 $\beta/\delta$  表达上调是导致结肠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>[2]</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: 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: 41 589 - 41 592.
- [4] VAMECQ J, LATRUFFE N. Medical significance of peroxisome proliferator activated receptors [J]. Lancet, 1999, 354 (9173): 141 - 148.
- [5] PAN G D, CHENG N S H. The molecular research of PPAR- $\gamma$  and their ligands in the human cells [J]. J Occup Health Damage, 2003, 18: 128 - 130.
- [6] HIHI A K, MICHALIKL, WAHLI W. PPARs: transcriptional effectors of fatty acids and their derivatives [J]. Cell Mol Life Sci, 2002, 59: 790 - 798.
- [7] 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.
- [8] PLUTZKY J. PPARs as therapeutic targets: reverse cardiology [J]. Science, 2003, 302: 406 - 407.
- [9] 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, 20(14): 5 119 - 5 128.
- [10] 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.
- [11] MOLLER D E. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome [J]. Nature, 2001, 414: 821 - 827.
- [12] MICHALIKL, DESVERGNE B, WAHLI W. Peroxisome-proliferator activated receptor and cancers: complex stories [J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4: 61 - 70.

(2013-03-01 收稿)