

# 过氧化体增殖物激活受体与脂质代谢

叶 平

(中国人民解放军总医院, 北京 100853)

**主题词** 过氧化体增殖物激活受体; 脂质代谢; 脂肪酸; 配体; 脂蛋白类; 细胞分化

**摘 要** 过氧化体增殖物激活受体是一类细胞核内受体, 在脂质代谢及细胞分化中发挥重要作用。本文简要叙述过氧化体增殖物激活受体的组织分布、结构、配体及激活物。过氧化体增殖物激活受体 $\alpha$ 主要参与调节脂质代谢, 贝特类调脂药物的作用部分通过激活过氧化体增殖物激活受体 $\alpha$ , 进而调控脂蛋白脂酶及载脂蛋白等目标基因的表达来实现。过氧化体增殖物激活受体 $\gamma$ 主要与脂肪细胞分化及其成脂作用有关, 胰岛素增敏剂作为过氧化体增殖物激活受体 $\gamma$ 的高亲和力配体, 它对过氧化体增殖物激活受体 $\gamma$ 的活化有可能解释该类药物对糖尿病的多种治疗作用。而过氧化体增殖物激活受体 $\beta$ 的确切作用还不十分清楚。

脂质代谢紊乱是动脉粥样硬化的重要危险因素。近年来的研究表明, 过氧化体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)在调节体内脂质代谢中具有重要作用。本文重点讨论有关PPAR研究领域中年来的进展, 特别是PPAR对体内脂质代谢的影响。

## 1 过氧化体增殖物激活受体是细胞核内独特的受体

### 1.1 过氧化体增殖与细胞核受体

过氧化体增殖是细胞对各种化合物, 包括贝特类降脂药、抗寄生虫药、除草剂、脂肪酸和白三烯拮抗剂等, 以及对细胞形态和酶活性等病理生理改变的修饰反应。激素和营养因素是机体对过氧化体增殖物反应的重要调节成份。

1987年Laiwani等<sup>[1]</sup>发现并鉴定了过氧化体增殖物结合

蛋白。1990年Isseman等<sup>[2]</sup>从小鼠肝脏克隆出PPAR, 随之科学家们从人类等其他种属也克隆到PPAR的同类物<sup>[3]</sup>。最近, 在小鼠体内获得了有关PPAR $\alpha$ 对过氧化体增殖直接作用的证据, 即靶向性破坏小鼠的PPAR $\alpha$ 基因后, 小鼠对过氧化体增殖产生抵抗<sup>[4]</sup>。因此认为, PPAR作为细胞核受体, 可通过转录机制介导过氧化体增殖。这一发现为研究工作开辟了一个全新的领域。

在生物体内, 根据受体与配体结合时受体在细胞内的位置, 将核受体分为两大亚组<sup>[5]</sup>。第一亚组(I型受体)为胞浆内受体, 一旦与配体结合即转移至细胞核内, 而非激活状态时常与热休克蛋白结合存在。经典的类固醇受体, 如糖皮质激素受体、盐皮质激素受体、雌激素受体和孕酮受体均属于此类。第二亚组(II型受体)位于核内, 不依赖于是否与配体结合。配体在核内与受体结合后, 受体形态发生变化, 加速与目标基因的结合及激活。II型受体在未与配体结合的状态

态下仍可与 DNA 结合,这类受体包括甲状腺受体和维生素 D 受体等,PPAR 也属于 II 型受体。I 型和 II 型受体除了是否有配体结合而激活以及受体在细胞内的位置不同外,它们在结构和功能上是相同的。核受体(激素受体)具有转录因子的作用,在接近基因水平发挥他们的调控功能,代表了细胞内最大的转录因子家族<sup>[6]</sup>。

### 1.2 过氧化体增殖物激活受体的一般结构

在哺乳动物中已确定有 3 种 PPAR 亚型:  $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\delta$  或  $\gamma$ , 其中从 *xeropus* 中克隆到  $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$  亚型,从人类克隆到  $\alpha$ 、 $\delta$  和  $\gamma$  亚型。小鼠 PPAR  $\gamma$  又有两种亚型:  $\gamma 1$  和  $\gamma 2$ , 其区别在于 N-末端 30 个氨基酸残基不同<sup>[7]</sup>。

PPAR 的分子结构由 6 个功能区组成: A/B、C、D 和 E/F<sup>[8]</sup>。C 区(DNA 结合区)含有 66 个氨基酸残基,使受体靶向目标基因的特殊 DNA 序列或反应元件(response elements, RE)。DNA 结合区有两组氨基酸序列具有重要功能: 第一组为 P 盒,决定受体与 DNA 之间的特殊接触;第二组保守序列为 D 盒,可能与蛋白质-蛋白质的相互作用有关。核受体的 E 区(配体结合区)较大,具有多种功能,除与配体结合外,还可与维甲酸类受体 X(RXR)形成异二聚体,以及与热休克蛋白结合等。核受体的 A/B 区有激活功能 1(AF-1), C-末端的 E 区存在激活功能 2(AF-2),这是一个呈  $\alpha$ -螺旋的配体依赖性激活区。AF-1 和 AF-2 具有独立和协同作用<sup>[9]</sup>。核受体的配体结合区作为一个分子单位,配体诱导核受体发生形态改变可能使配体结合区的异二聚体部位暴露出来,使异二聚体化的受体具有转录活性,有利于增加与目标基因的亲和力及目标基因的激活<sup>[10]</sup>。

### 1.3 过氧化体增殖物激活受体的激活物

数种内源性和外源性物质可激活 PPAR<sup>[11]</sup>, 脂肪酸是 PPAR 内源性激活物,但至今尚无证据说明脂肪酸就是 PPAR 的配体。除短链脂肪酸( $< C_{10}$ )和极长链的单不饱和脂肪酸以外,所有脂肪酸在不同程度上均可激活 PPAR。贝特类药物也是 PPAR 的激活物。

治疗糖尿病的药物,如 BRL49653 选择性地与 PPAR  $\gamma$  结合,并与其有较高的亲和力,可激活 PPAR  $\gamma$ , 目前认为它们是 PPAR  $\gamma$  的配体<sup>[13]</sup>。胰岛素增敏剂噻唑烷二酮(thiazolidinediones, TZD)是一类人工合成的 PPAR  $\gamma$  的高亲和力配体。随后发现前列腺素  $J_2$  的代谢产物 5-脱氧- $\Delta^{12,14}$ 前列腺素  $J_2$  是 PPAR  $\gamma$  的天然激活物和配体<sup>[14]</sup>, 并可有效置换 TZD, 也可与 PPAR  $\alpha$  结合。

### 1.4 目标基因和反应元件

可与受体结合的 DNA 序列称为 RE, 含有特殊 DNA 序列基因为目标基因。与核受体的 DNA 结合区相同, RE 也是有高度保守性的序列,是由 6 个核苷酸聚合在一起的可识别序列(PuGGTCA)重复组成。RE 的重复序列一般分为两部分,此两部分之间以 1 个或数个核苷酸隔开<sup>[15]</sup>。相隔的核苷酸数量决定了与其结合的二聚体受体的性质。受体的 P 盒序列是同源的,根据受体以何种形式与 RE 结合将受体分为三类: I 类受体,如糖皮质激素受体,以单聚体形式与 RE 结合; II 类受体多以多聚体的形式直接与重复序列结合,但其中也

有一些以单聚体形式与 RE 结合; III 类受体是以单聚体的形式与 RE 上 6 核苷酸组成的单一核心元件结合,侧翼为另一半的上游特殊序列。受体的 DNA 结合区 C-末端处的氨基酸残基也是 III 类受体结合所需要的。

PPAR 与大多数 II 类受体相同,具有 P 盒序列(CEGCKG),可多聚体化并识别由直接的 AGGTCA(或 TGACCT)重复序列组成的过氧化体增殖反应元件(peroxisome proliferation response element, PPRE),重复序列间有不同数量的核苷酸分隔。因此,与 PPAR 结合的 PPRE 应由正向重复序列而不是反向重复序列组成。事实上大多数 PPRE 是由正向的重复序列组成,其间有一个核苷酸隔开(DR-1)<sup>[16]</sup>。PPAR 也可例外于间隔核苷酸规则,例如 PPAR 与雌激素 PPRE 结合,雌激素的 PPRE 的重复序列为 3 个核苷酸所间隔(DR-3)。

## 2 过氧化体增殖物激活受体对细胞外脂质代谢的调节

### 2.1 贝特类药物和脂肪酸对载脂蛋白 A<sub>iv</sub>和 A<sub>Ⓢ</sub>的影响

高密度脂蛋白对冠心病和动脉粥样硬化有预防作用。高密度脂蛋白中主要含有的载脂蛋白成份为载脂蛋白 A<sub>iv</sub>和 A<sub>Ⓢ</sub>。

贝特类药物和脂肪酸直接作用于人类载脂蛋白 A<sub>iv</sub>基因启动子区域远端序列,抑制载脂蛋白 A<sub>iv</sub>基因的转录<sup>[18]</sup>。然而在载脂蛋白 A<sub>iv</sub>基因的启动子区内有一个 A 区,此区存在 PPRE,可对 PPAR 发生反应,促进载脂蛋白 A<sub>iv</sub>的表达,并与其他核受体结合,对抗贝特类药物和脂肪酸对载脂蛋白 A<sub>iv</sub>基因表达的抑制作用<sup>[19]</sup>。由于上述相反机制对载脂蛋白 A<sub>iv</sub>基因表达的精细调节,最后决定贝特类药物和脂肪酸对载脂蛋白 A<sub>iv</sub>基因表达的总效应。由此可以推测,某些过氧化体增殖物对 A 区的激活作用更为显著,而另一些过氧化体增殖物主要作用于基因的负性调控区域,导致载脂蛋白 A<sub>iv</sub>基因转录无变化或降低。

临床上使用贝特类药物后血浆载脂蛋白 A<sub>Ⓢ</sub>水平升高,至少部分是在 PPAR 介导下诱导肝脏载脂蛋白 A<sub>Ⓢ</sub>的生物合成,过氧化体增殖物可提高肝脏载脂蛋白 A<sub>Ⓢ</sub>mRNA 和蛋白质水平。PPAR/RXR 异二聚体与载脂蛋白 A<sub>Ⓢ</sub>基因 J 区的不完整 DR-1 结合,PPAR 介导贝特类药物和脂肪酸诱导人类载脂蛋白 A<sub>Ⓢ</sub>基因的表达<sup>[20]</sup>。载脂蛋白 A<sub>Ⓢ</sub>的合成速率决定了载脂蛋白 A<sub>iv</sub>在不同的高密度脂蛋白颗粒之间的分布,即在脂蛋白 A<sub>iv</sub>和脂蛋白 A<sub>iv</sub>: A<sub>Ⓢ</sub>间的分布,脂蛋白 A<sub>iv</sub>水平与载脂蛋白 A<sub>Ⓢ</sub>的合成速率呈负相关。因此,使用贝特类药物和脂肪酸后,载脂蛋白 A<sub>Ⓢ</sub>合成增多,使载脂蛋白 A<sub>iv</sub>从脂蛋白 A<sub>iv</sub>向脂蛋白 A<sub>iv</sub>: A<sub>Ⓢ</sub>转移,脂蛋白 A<sub>iv</sub>水平降低,脂蛋白 A<sub>iv</sub>: A<sub>Ⓢ</sub>水平增高。

### 2.2 贝特类药物和脂肪酸对富含甘油三酯的脂蛋白代谢的影响

2.2.1 细胞外作用 细胞外甘油三酯的代谢离不开脂蛋白脂酶和载脂蛋白 C<sub>Ⓢ</sub>的作用。脂蛋白脂酶水解乳糜微粒和极低密度脂蛋白中的甘油三酯,释放游离脂肪酸,并且脂蛋

白脂酶也是脂蛋白受体的配体,参与脂蛋白的清除。脂蛋白脂酶活性异常可导致脂蛋白代谢改变。

载脂蛋白 C<sub>III</sub>是脂蛋白脂酶的抑制剂,抑制甘油三酯从血浆清除。大量临床和遗传学研究结果显示,血浆载脂蛋白 C<sub>III</sub>水平与甘油三酯水平呈正相关。转基因动物过度表达载脂蛋白 C<sub>III</sub>血浆甘油三酯水平升高,并与载脂蛋白 C<sub>III</sub>水平呈正比,说明血浆载脂蛋白 C<sub>III</sub>水平升高影响富含甘油三酯的脂蛋白的清除,是发生高甘油三酯血症的原因。

动物实验显示,贝特类药物和脂肪酸可增加大鼠肝脏和脂肪组织脂蛋白脂酶 mRNA 的表达。对肝细胞和脂肪细胞的体外培养发现,贝特类药物和脂肪酸作为 PPAR 的激活物,激活 PPAR 后作用于脂蛋白脂酶基因的 PPRE 在转录水平诱导脂蛋白脂酶基因表达,使血浆脂蛋白脂酶活性增高<sup>[21]</sup>。另外,贝特类药物还可抑制载脂蛋白 C<sub>III</sub>基因的转录,使载脂蛋白 C<sub>III</sub>的合成速率减慢,分泌量减少,血循环中载脂蛋白 C<sub>III</sub>水平降低。这是由于贝特类药物激活 PPAR 后,PPAR 与肝脏中高含量的肝细胞核因子 4(HNF-4) 发生竞争性结合,抑制了它与载脂蛋白 C<sub>III</sub>基因启动子区 PPRE 的结合。因此,载脂蛋白 C<sub>III</sub>对脂蛋白脂酶的抑制作用减弱,脂蛋白脂酶活性增强,加速极低密度脂蛋白的分解代谢,甘油三酯水平降低。这种影响还可表现为餐后高甘油三酯血症减轻,高密度脂蛋白-胆固醇水平升高,最终改善致动脉粥样硬化的血脂谱<sup>[22]</sup>。

**2.2.2 细胞内作用** 贝特类药物不仅增强富含甘油三酯的脂蛋白的分解,而且还可增强细胞对过多脂肪酸的摄取和代谢,降低血脂水平。对大鼠肝脏的初步研究发现,贝特类药物或脂肪酸可加速脂肪酸转运蛋白的分泌<sup>[23]</sup>,刺激细胞摄取长链脂肪酸。细胞膜上的转运蛋白协助脂肪酸穿过浆膜进入细胞内,在乙酰 CoA 合酶作用下,脂肪酸酯化为乙酰 CoA 的衍生物。这些衍生物在细胞内促进脂肪酸的进一步代谢,用于  $\beta$ -氧化或转化为更为复杂的细胞内脂质。在不同的组织和细胞中,贝特类药物激活 PPAR,作用于乙酰 CoA 合酶 C 启动子区的 PPRE,增强乙酰 CoA 合酶的表达和酶活性,进而促进细胞对脂肪酸的摄取和修饰。

过氧化体增殖物激活乙酰 CoA 合酶,主要用于  $\beta$ -氧化,使用过氧化体增殖后, $\beta$ -氧化明显增加,继之诱导线粒体  $\beta$ -氧化,使用于甘油三酯合成的乙酰 CoA 酯减少,影响甘油三酯的合成<sup>[26]</sup>。过氧化体增殖物还可减少载脂蛋白 B 和极低密度脂蛋白的分泌和产生。因此,极低密度脂蛋白颗粒分泌减少,富含甘油三酯的脂蛋白颗粒分解增加,是贝特类药物降脂作用基础。

总之,PPAR 对参与富含甘油三酯脂蛋白代谢的几种基因表达的调节,最终导致甘油三酯的清除增加;④刺激细胞摄取脂肪酸,并将其转化为乙酰 CoA 衍生物;④刺激  $\beta$ -氧化;减少脂肪酸、甘油三酯和极低密度脂蛋白的产生,成为贝特类药物的降脂机制。

### 3 过氧化体增殖物激活受体 $\gamma$ 对脂肪细胞分化的促进作用

PPAR 三种亚型参与细胞分化作用的时相和程度有所不同,PPAR  $\gamma$  的作用最强,PPAR  $\alpha$  的作用较弱,PPAR  $\delta$  几乎无作用。PPAR  $\gamma$  具有 CCAATT 增强子的转录因子结合蛋白家族(C/EBP)调节脂肪前体细胞分裂为脂肪细胞<sup>[24]</sup>。PPAR  $\gamma$  的表达主要局限于脂肪组织,而不同的 C/EBP 广泛分布于不同的组织。目前认为 C/EBP  $\beta$  诱导 PPAR  $\gamma$  的表达,进而促进脂肪组织的产生。脂肪细胞的最终分裂需要 C/EBP 和 PPAR  $\gamma$  的共同协调作用<sup>[25]</sup>。脂肪酸和贝特类药物作为 PPAR 的激活物,也可诱导脂肪细胞的分裂。

脂肪细胞分裂期间可激活数种高特异性蛋白质,其中多数涉及脂质储存和代谢,如 aP2、PEPCK、乙酰 CoA 合酶和脂蛋白脂酶。在这些蛋白质的基因中均发现有 PPRE,如脂蛋白脂酶可增强脂肪组织对脂肪酸的利用,在脂蛋白脂酶基因的启动子区域发现 PPRE,PPAR  $\gamma$  可较 PPAR  $\alpha$  更为有效地激活脂蛋白脂酶基因,说明 PPAR  $\gamma$  在脂肪组织分裂中的特殊作用<sup>[20]</sup>。由 PPAR  $\gamma$  介导的脂蛋白脂酶活性增强,促使血浆中更多的脂质分解,因而更多的脂肪酸释放至细胞。由 PPAR 介导的乙酰 CoA 合酶活性增强,有利于细胞摄取脂肪酸。脂肪酸是 PPAR 的强力激活物,为甘油三酯的蓄积提供必要的场所,最终导致脂肪细胞分裂。脂肪酸和脂肪酸的同类物诱导脂肪细胞特异性基因表达,增强脂肪细胞的分化,促进和维持成熟的脂肪细胞表型<sup>[27]</sup>。

## 4 研究前景

自 1990 年首次克隆到 PPAR 以来,已有大量有关此类受体的报道。此类受体调控环境和饮食因素诱导的基因的表达。PPAR  $\alpha$  和 PPAR  $\gamma$  分别对调控肝细胞和脂肪细胞的代谢功能发挥重要的作用。因此假设,PPAR  $\alpha$  的功能异常是导致高脂蛋白血症,而 PPAR  $\gamma$  活性异常可能涉及到肥胖和非胰岛素依赖性糖尿病的发病机制。目前对 PPAR  $\beta$  或  $\delta$  的功能所知较少。为更好地理解 PPAR 的生理功能,进一步的研究包括:确定不同 PPAR 亚型的配体,以便于寻找有力的药理学工具探讨 PPAR 亚型的生理功能。近年发现,治疗糖尿病的药物和前列腺素 J<sub>2</sub> 的衍生物是 PPAR  $\gamma$  的配体<sup>[17,28]</sup>,提示 PPAR  $\gamma$  可能涉及胰岛素抵抗和非胰岛素依赖性糖尿病的发病机制。④以同类物的基因重组靶向性切断 PPAR 基因,将有助于阐明不同 PPAR 的功能。事实上切断 PPAR  $\alpha$  基因已使研究者们明确地了解 PPAR 亚型在过氧化体增殖中的作用。④需要在遗传学方面分析 PPAR 在人类疾病发病中的作用<sup>[29]</sup>。

## 参考文献

- Laiwani NDK, Alvares MK, Reddy MN, et al. Peroxisome proliferator binding protein: identification of nafenopin-, clofibrate acid-, and ciprofibrate binding proteins from rat liver. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, **84**: 5 242- 246
- Isseman I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*, 1990, **347**: 645- 650
- Kliwer SABM, Foman B, Blumberg ES, et al. Differential expres-

- sion and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**: 7 355-359
- 4 Lee SST, Pineau JT, Drago EJ, et al. Targeted disruption of the  $\alpha$  isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators. *Mol Cell Biol*, 1995, **15**: 3 012-022
  - 5 Tsai MJ, O' Melley B. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annu Rev Biochem*, 1994, **63**: 451-486
  - 6 Green S, Wahli W. Peroxisome proliferator activated receptors: finding the orphan a home. *Mol Cell Endocrinol*, 1994, **100**: 149-153
  - 7 Tontonoz PRA, Graves AI, Budavari H, et al. Adipocyte-specific transcription factor ARF6 is a heterodimeric complex of two nuclear hormone receptors, PPAR  $\gamma$  and RXR  $\alpha$ . *Nucleic Acids Res*, 1994, **22**: 5 628-634
  - 8 Gearing KL, Crickmore A, Gustafsson JA. Structure of the mouse peroxisome proliferator activated receptor gene. *Biochem Biophys Res*, 1994, **199**: 255-263
  - 9 Nagpal S, Friant S, Nakshatri H, et al. RARs and RXRs: evidence for two autonomous transactivation in vivo. *EMBOJ*, 1993, **12**: 2 349-360
  - 10 Forman BM, Umesono K, Chen J, et al. Unique response pathways are established by allosteric interactions among nuclear hormone receptors. *Cell*, 1995, **81**: 541-550
  - 11 Keller H, Dreyer C, Medin J, et al. Fatty acids and retinoids control lipid metabolism through activation of peroxisome proliferator activated receptor retinoid X receptor heterodimers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, **90**: 2 160-164
  - 12 Craemer D, Vamecq J, Roels F, et al. Peroxisomes in liver, heart, and kidney of mice fed a commercial fish oil preparation: original data and review on peroxisomal changes induced by high fat diets. *J Lipid Res*, 1994, **35**: 1 241-250
  - 13 Lehman JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ . *J Biol Chem*, 1995, **270**: 12 953-956
  - 14 Brun RP, Kim JB, Hu E, et al. Peroxisome proliferator activated receptor gamma and the control of adipogenesis. *Curr Opin Lipidol*, 1997, **8**: 212-218
  - 15 Naar AM, Boutin JM, Lipkin SM, et al. The orientating and spacing of core DNA-binding motifs dictate selective transcriptional response to three nuclear receptors. *Cell*, 1991, **657**: 1 267-279
  - 16 Juge-Aubry C, Permin A, Favez T, et al. DNA binding properties of peroxisome proliferator activated receptor subtypes on various natural peroxisome proliferator response elements. Importance of the 5' - flanking region. *J Biol Chem*, 1997, **272**: 25 252-259
  - 17 Kliewer SA, Lenhard JM, Willson TM, et al. A prostaglandin J<sub>2</sub> metabolite binds peroxisome proliferator activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation. *Cell*, 1995, **83**: 813-819
  - 18 Vu-Dac N, Schoonjans K, Laine B, et al. Negative regulation of the human apolipoprotein AI promoter by fibrates can be attenuated by the interaction of the peroxisome proliferator activated receptor with its response element. *J Biol Chem*, 1994, **269**: 31 012-018
  - 19 Widom RL, Ladias JA, Kouidou S, et al. Synergistic interactions between transcription factors control expression of the apolipoprotein AI gene in liver cells. *Mol Cell Biol*, 1991, **11**: 677-687
  - 20 Cardot P, Chambaz J, Kardassis D, et al. Factors participating in the liver-specific expression of human apolipoprotein A<sup>⊕</sup> gene and their significance for transcription. *Biochemistry*, 1993, **32**: 9 080-093
  - 21 Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) in mediating the effect of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res*, 1996, **37**: 907-925
  - 22 Bisgaier CL, Essenburg AD, Barnett BC, et al. A novel compound that elevates high density lipoprotein and activates the peroxisome proliferator activated receptor. *J Lipid Res*, 1998, **39**: 17-30
  - 23 Frenkel B, Bishara J, Bar-Tana J, et al. The effect of beta, beta-tetramethylhexadecanedioic acid (MEDICA 16) on plasma very low density lipoprotein metabolism in rats: role of apolipoprotein C<sup>⊖</sup>. *Biochem J*, 1994, **298**: 409-414
  - 24 Clarke SL, Robinson CE, Gimble JM. CAAT/enhancer binding proteins directly modulate transcription from the expression proliferator-activated receptor gamma 2 promoter. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, **240**: 99-103
  - 25 Fajas L, Fruchart JC, Auwerx J. Transcriptional control of adipogenesis. *Curr Opin Cell Biol*, 1998, **10**: 165-173
  - 26 Skrede S, Brenne J, Berge RK, et al. Stimulation of fatty acids oxidation by a thia fatty acid reduces triglycerol secretion in cultured rat hepatocytes. *J Lipid Res*, 1994, **35**: 1 395-404
  - 27 Loftus TM, Lane MD. Modulating the transcriptional control of a dipogenesis. *Curr Opin Genet Dev*, 1997, **7**: 603-608
  - 28 Su JL. Use of a PPAR gamma-specific monoclonal antibody to demonstrate thiazolidinediones induce PPAR gamma receptor expression in vitro. *Hybridoma*, 1999, **18**: 273-280
  - 29 Ek J. Homozygosity of the Pro 12 Ala variant of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma2 (PPAR-gamma2): divergent modulating effects on body mass index in obese and lean caucasian men. *Diabetologia*, 1999, **42**: 892-895

(此文 1999-07-05 收到, 1999-11-10 修回)

(此文编辑 文玉珊)