

· 成果简介 ·

# 着眼学科前沿,关注重大疾病

## ——“代谢性核受体在糖脂代谢调控中的作用机制”

### 国家自然科学基金重大项目研究成果概述

孙瑞娟<sup>1</sup> 刘小伟<sup>1</sup> 汪南平<sup>2</sup> 董尔丹<sup>1\*</sup>

(1 国家自然科学基金委员会医学科学部, 北京 100085; 2 北京大学医学部, 北京 100191)

**[关键词]** 糖脂代谢, 分子机制, 重大疾病, 成果概述

糖脂代谢异常是重大代谢相关疾病的病理生理基础,如胰岛素抵抗、2型糖尿病、肥胖、高脂血症、脂肪肝、心血管疾病和肾脏疾病等,对其发病机制和干预措施的研究,一直是国内外医学领域关注的重大问题。代谢性核受体(Metabolic nuclear receptors)是一组与糖、脂和能量代谢密切相关的核受体的通称,主要包括过氧化物酶体增殖物激活受体(Peroxisome Proliferator-activated Receptors, PPARs)、肝X受体(liver X receptors, LXRs)、胆汁酸受体(Farnesoid X receptors, FXRs)等核转录因子,并以内源性小分子代谢产物如脂肪酸、胆汁酸、氧化性胆固醇等为配体,核受体及其靶基因的分子作用网络、与配体分子间的相互作用及调节糖脂代谢稳态的分子机制研究,是目前国内外研究的焦点。

国家自然科学基金重大项目“代谢性核受体在糖脂代谢调控中的作用机制”分别从(1)代谢性核受体的心血管病理生理学功能研究;(2)代谢性核受体调节脂肪代谢的分子机制;(3)代谢性核受体与胰岛素抵抗;(4)代谢性核受体在线粒体、内质网应激对细胞能量代谢的调控4个方面开展了深入的协作研究。以汪南平、祝之明、李小英、张辰宇为课题负责人的项目组经过4年的工作,探索了代谢相关疾病研究的新方向,在*Cell Metabolism*, *Mol Cell*, *PNAS*等重要学术期刊发表了一批高水平的研究成果,共计发表SCI期刊论文102篇,获得教育部自然科学奖一等奖1项,授权国家发明专利7项,为代谢相关疾病的诊断和干预提供了理论依据。项目组建立了我国核受体及糖脂代谢相关疾病研究的

功能及分析平台,形成了一支具有创新能力的核受体与糖脂代谢调控的研究队伍,开展了广泛的地区与国际合作,扩大了我国在国际核受体及糖脂代谢研究领域的影响。本文将就该项目所形成的主要研究成果作一概述。

## 1 代谢性核受体调控糖脂代谢的分子机制研究

### 1.1 代谢性核受体和肥胖、胰岛素抵抗

血管紧张素受体抑制剂-替米沙坦是一种常用的抗高血压药物,还具有改善2型糖尿病胰岛素抵抗和改善脂肪分布的作用。祝之明研究组发现替米沙坦通过上调和激活PPAR $\delta$ 促进脂肪分解,从而减少脂肪组织和预防肥胖;而替米沙坦、PPAR $\delta$ 激动剂GW0742或PPAR $\delta$ 基因过表达均可减少脂肪细胞内脂滴和甘油三酯含量。在小鼠和自发性高血压大鼠,长期替米沙坦干预可以有效预防高脂饮食诱导的肥胖,对PPAR $\delta$ 基因敲除的小鼠则并无以上作用,提示替米沙坦通过PPAR $\delta$ 依赖的途径预防肥胖。此外,该课题组的研究也发现,在原代培养的小鼠骨骼肌细胞中,替米沙坦可显著上调PPAR $\delta$ 的表达,促进能量感受分子AMPK磷酸化;替米沙坦可通过增加小鼠腓肠肌中氧化型纤维的比例及运动后耗氧量,显著增加小鼠的运动时间和运动距离,对PPAR $\delta$ 敲除型小鼠则无显著影响。本项研究揭示了替米沙坦在经典的降压作用以外的又一新作用,也从一个新的角度为替米沙坦改善胰岛素抵抗和能量代谢提供了实验依据。课题组的研究还发现,在

\* Email: donged@nsfc.gov.cn

本文于2013年12月31日收到。

胰岛素抵抗的小鼠骨骼肌细胞系 C2C12 细胞中,替米沙坦可通过 PPAR $\delta$ /PI3K 途径改善胰岛素诱导的 AKT 磷酸化、葡萄糖转运蛋白 GLUT4 的表达和葡萄糖摄取,提示 PPAR $\delta$  可作为高血压合并胰岛素抵抗的一个重要的治疗靶点<sup>[1,2]</sup>。

目前研究表明,细胞水平长时间的高浓度胰岛素刺激能够引起胰岛素受体底物的降解,抑制胰岛素受体和 Akt 激酶的活性,降低 GLUT4 蛋白表达量,最终导致胰岛素抵抗。中国科学院上海药物研究所陈莉莉研究组以活化转录因子 6 (Activating Transcription Factor 6, ATF6) 在胰岛素信号通路及内质网应激中的功能为研究切入点,发现瞬时过表达 ATF6 能够增加 Akt 磷酸化水平,提高胰岛素信号通路敏感性;同时也发现 ATF6 防止由于内质网应激的过度刺激而导致细胞胰岛素信号通路失活,从而具有保护该信号通路免受高浓度胰岛素刺激影响的能力。研究组由此构建了基于 ATF6 的化合物筛选平台,并利用天然产物库及 Maybridge 化合物库筛选了 3000 个化合物,发现了 5 个活性化合物,为后续的糖尿病转化医学研究奠定了基础。

## 1.2 代谢性核受体和脂肪代谢

北京大学徐国恒研究组对脂肪细胞内脂滴蛋白 perilipin 在脂肪分解代谢中的作用进行了深入研究。Perilipin 是核受体 PPAR $\gamma$  的靶基因,perilipin 基因敲除导致小鼠体内脂肪含量明显减少,脂肪分解明显升高,血清游离脂肪酸、甘油、甘油三酯、葡萄糖和胰岛素等的含量明显升高,使 perilipin 基因敲除小鼠处于高葡萄糖高胰岛素状态。同时,课题组研究发现内毒素通过激活 MEK/ERK,进而调节脂肪酶蛋白表达增加脂肪酶的水解活性、下调脂滴包被蛋白 perilipin 表达并诱导其磷酸化,最终导致甘油三酯水解增加。本研究阐明了内毒素对脂肪分解的直接和特异性作用机制,为内毒素血症伴发血浆游离脂肪酸升高的发生提供了细胞生物学机制<sup>[3]</sup>。

PPAR $\delta$  和解偶联蛋白 UCPs 在脂肪代谢过程起着重要作用。祝之明研究组发现,辣椒素是瞬时受体电位香草醛亚型 1 离子通道 (TRPV1) 的高选择性激动剂,可上调 3T3-L1 脂肪细胞 TRPV1、PPAR $\delta$ 、UCP2 和 UCP3 表达,同时抑制细胞内脂滴形成,而 TRPV1 拮抗剂可抑制这些作用;肥胖的 db/db 小鼠棕色脂肪和内脏脂肪组织 TRPV1 和 PPAR $\delta$  表达下降;长期辣椒素饮食干预可显著上调小鼠内脏脂肪 TRPV1、PPAR $\delta$ 、UCP2 和 UCP3 的表达。进一步的研究表明,TRPV1 与胰高血糖素样

肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 在肠道 L-型内分泌细胞上有共表达,激活 TRPV1 可显著促进 GLP-1 分泌。长期辣椒素干预可降低小鼠动态血糖,显著促进 db/db 小鼠葡萄糖负荷后的 GLP-1 的分泌,降低血糖并改善胰岛功能<sup>[4]</sup>。

## 1.3 代谢性核受体和线粒体、能量代谢

作为一个重要的转录共激活因子,PPAR $\gamma$  共激活因子 PGC-1 (PPAR $\gamma$  coactivator-1, PGC-1) 通过与多种核受体、转录因子相互作用,参与调节机体多种病理生理过程。祝之明研究组发现钙离子螯合剂 BAPTA 可显著抑制辣椒素诱导的 PGC-1 $\alpha$  上调作用,而膳食辣椒素则显著上调线粒体特异性蛋白 CYC1、SURF1 的表达、降低糖酵解关键酶 HKII 的表达,显著增加细胞线粒体和 ATP 含量,而 TRPV1 拮抗剂 iRTX 和钙离子螯合剂 BAPTA 可显著抑制辣椒素的作用,明确了辣椒素对细胞线粒体生成和功能的作用;电镜检测发现辣椒素饮食可增加骨骼肌线粒体,Clark 电极检测发现辣椒素饮食可显著增强小鼠骨骼肌线粒体呼吸功能,而辣椒素饮食对 TRPV1 基因敲除小鼠则无上述作用。结果提示,辣椒素可通过骨骼肌细胞 TRPV1 通道介导的钙离子信号,调控 PGC-1 $\alpha$  及其代谢相关靶分子的表达,促进线粒体生成和骨骼肌重塑,从而改善运动耐量和能量代谢<sup>[5]</sup>。

PGC-1 是心肌中调控线粒体生物合成及生物活性的重要转录共激活因子,在心脏能量代谢中起着重要作用,具有心脏保护作用。法洛四联症是最常见的紫绀性先天性心脏病,张辰宇研究组发现患者病变心肌组织中 PGC-1 表达增高,提示 PGC-1 表达可能与缺氧相关。在培养的心肌细胞中,慢性缺氧能显著诱导 PGC-1 的表达水平,升高心肌细胞中线粒体生物合成相关基因的表达以及线粒体 DNA 的拷贝数,增加心肌细胞的线粒体代谢能力。上述发现为心肌细胞在缺氧状态下的适应机制提供了新的补充。

近年来,氨基酸的营养调控功能备受关注。郭非凡研究组发现同属于支链氨基酸的异亮氨酸和缬氨酸缺乏时会引起脂肪动员和 BAT 产热效能增加,也会抑制 mTOR、激活 AMPK 信号通路进而增强胰岛素敏感性,提示不同必需氨基酸与脂质代谢、胰岛素敏感性调节之间存在某些共性的调控机制,为解析不同必需氨基酸对能量及糖脂代谢调控机制奠定了良好基础,对指导大众饮食健康具有重要意义。研究组在亮氨酸缺乏的中枢感应机制研究中发现下丘脑 S6K 和 Gs/cAMP/PKA/CREB 信号通路感应

亮氨酸缺乏,激活促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)表达,进一步激活交感神经,进而调控脂质和能量代谢。这些结果阐释了中枢神经系统在氨基酸营养感应及代谢调控过程中所扮演的重要角色及分子机制<sup>[6]</sup>。

#### 1.4 代谢性核受体和内质网应激

内质网应激(ER Stress)在细胞对糖脂代谢紊乱的反应中具有重要作用,张辰宇研究组发现在HepG2肝细胞中FXR的激动剂CDCA和GW4064能够诱导GRP78、CHOP、XBP1等内质网应激标志分子的表达,在FXR敲除的C57小鼠中这种作用消失,提示核受体FXR可对内质网应激进行调控,而染色质免疫共沉淀实验及表面等离子共振实验进一步证明,FXR是通过DNA结合区与ERSE结合,进而调控GRP78启动子活性的。

## 2 代谢性核受体调控相关重大疾病的病理生理学作用

### 2.1 代谢性核受体调节血管功能

在血流剪切力对平滑肌细胞(Smooth muscle cell, SMC)表型改变及血管功能稳态方面,汪南平研究组与台湾国立卫生研究院裘正健及UCSD钱煦教授研究组合作进行了深入研究,发现在内皮细胞(Endothelial cell, EC)/SMC共培养体系中受生理性剪应力作用的EC可以调控SMC由分泌表型向收缩表型转化,此作用可能与生理性剪应力促进EC释放的核受体PPAR配体-前列腺环素PGI<sub>2</sub>有关。此工作阐明了代谢性核受体调控血管内皮-平滑肌细胞分子间相互作用的新机制<sup>[7]</sup>。继而,研究组通过芯片分析比较了层流机械剪切力对内皮细胞微小RNA(MicroRNAs)表达谱的影响,证明机械剪切力可以迅速上调包括mir-19a在内的多种MicroRNAs;进一步的实验证明miR-19a通过抑制cyclin D1的翻译从而介导了机械剪切力对内皮细胞的增殖抑制,首次揭示了microRNA在机械生物信号传导中的重要作用<sup>[8]</sup>。

孕烷X受体(Pregnane X receptor, PXR)是调控外源物和内源物代谢的重要的核受体转录因子,并通过参与调控药物代谢酶和转运蛋白等起到血管保护作用。汪南平研究组发现,在内皮细胞中层流剪切力可以激活PXR的转录活性,而紊流剪切力则抑制其转录活性。在胸主动脉等处于层流作用下的内皮与主动脉弓部处于紊流的内皮相比,PXR靶基因MDR1水平明显升高。PXR的激活可以抑制星

形孢菌素和阿霉素诱导的内皮细胞的凋亡,显著降低TNF- $\alpha$ 诱导的VCAM-1、E-selectin等炎症分子的表达。该实验提示血流剪切力可能通过调控PXR这一重要的参与代谢功能的核受体发挥血管保护作用,为核受体调控血管稳态的机制提出新的概念<sup>[9]</sup>。

### 2.2 代谢性核受体与高血压病相关血管功能失调

汪南平研究组在PPAR改善血管功能方面进行了深入研究,首先阐明了PPAR $\gamma$ 激动剂罗格列酮血压调节的新机制,发现罗格列酮可以减少离体血管对内皮素-1介导的收缩反应,其抗内皮素-1反应与上调内皮素-1受体B有关。该研究对阐明代谢性核受体PPAR $\gamma$ 的血管生物学作用具有重要的理论意义。其次,研究组对PPAR $\gamma$ 激动剂噻唑烷二酮类(TZD)作为肺动脉高压潜在的治疗机制进行了探讨,发现PPAR $\gamma$ 及其激动剂罗格列酮通过抑制肺动脉5羟色胺2B(5-HT<sub>2B</sub>)受体的表达而抑制肺动脉收缩及重构,同时抑制肺动脉中膜的增厚及右心室肥厚<sup>[10]</sup>。

祝之明研究组发现,TRPV1表达于小鼠肠系膜动脉和原代培养的小鼠血管内皮细胞中而且具有功能,辣椒素喂养小鼠后,其肠系膜血管TRPV1表达升高,细胞内钙离子升高,从而激活PKA, eNOS磷酸化和NO生成增加,导致内皮依赖性的血管舒张反应显著增强。此外,辣椒素干预显著降低自发性高血压大鼠(SHR)血压。该研究提出辣椒素饮食干预通过激活TRPV1改善内皮依赖的血管舒张功能,起到预防高血压的作用,研究结果发表于*Cell Metabolism*<sup>[11]</sup>,并被选为当期封面文章。

### 2.3 代谢性核受体与糖尿病及其相关并发症的发生

肝脏的糖异生对于维持饥饿状态时血糖的稳定至关重要,而肝脏糖异生能力的增加也是2型糖尿病的特征性表现和药物干预靶点。李小英课题组发现小鼠饥饿时YY1的表达显著增加,糖异生的关键酶表达上调,空腹血糖升高;而将YY1基因干扰表达后,糖异生的关键酶表达下调,并显著纠正db/db小鼠的高血糖和高胰岛素状态。深入的分子机制研究表明,YY1结合在糖皮质激素受体基因(GR)的启动子上,促进GR基因的转录和表达,从而增加肝细胞对糖皮质激素的敏感性,诱导糖异生基因的表达,提高肝脏糖异生能力。该研究为寻找新的药物靶点提供了理论基础<sup>[12]</sup>。

糖尿病是动脉粥样硬化发生、发展的一个重要

风险因子。汪南平研究组与香港中文大学黄聿教授合作,发现 PPAR $\delta$  激动剂 GW1516 通过 PI3K/Akt/eNOS 通路增加 NO 生成,保护内皮细胞,增强糖尿病状态下血管的内皮依赖性舒张反应,提示 PPAR $\delta$  激动剂可能改善糖尿病血管病变。

#### 2.4 代谢性核受体与非酒精性脂肪性肝病:

甲状腺激素应答点蛋白(thyroid hormone responsive SPOT 14 homolog, Thrsp)表达于肝脏、脂肪和哺乳期乳腺等脂质合成活跃的组织,北京大学杨吉春等发现代谢性核受体 LXR 作为细胞内氧化固醇(oxysterols)的感受器参与胆固醇代谢的调节,促进肝脏的脂质合成。证实 Thrsp 在肝脏中调控脂质合成是通过 LXR-a 所调控的,Thrsp 可能成为治疗非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)的潜在靶点<sup>[13]</sup>。

FAM3 家族中的 FAM3A 是 PPAR 新的调节基因,而另一个成员 FAM3B(PANDER)则可能是一种参与胰岛及多种外周组织(肝脏、肌肉等)代谢调节的重要因子,在正常糖脂代谢稳态调节及代谢综合征的发生中有重要作用。杨吉春等发现,高脂诱导小鼠及 db/db 小鼠的肝脏中,PANDER 的表达显著上升;腺病毒介导肝脏中过表达 PANDER 可显著增加肝脏脂质沉积和血清中甘油三酯含量,特异性敲减肝脏 PANDER 的表达则显著改善 db/db 小鼠脂肪肝及胰岛素抵抗,同时抑制 FOXO1 活性。结果提示,PANDER 可能在胰岛素抵抗、2 型糖尿病和非酒精性脂肪肝病治疗中有重要的应用价值<sup>[14]</sup>。

李小英研究组在胆汁酸受体 FXR 参与调控非酒精性脂肪性肝病的机制方面进行了深入研究。发现 FXR 基因敲除小鼠肝脏内甘油三酯过量堆积,脂质合成相关基因如 SREBP-1c、Fasn 等的表达显著上调,从而促进甘油三酯的合成和沉积,血浆甘油三酯水平及空腹血糖显著升高,并伴有糖耐量减退和胰岛素敏感性的降低。表明 FXR 在 NAFLD 的病理生理过程中起到重要作用。进一步的研究发现,FXR 的表达在高脂喂养小鼠和 db/db 这两种 NAFLD 小鼠中均显著下调;转录因子 Yin Yang 1 (YY1)能显著负调控 FXR 的表达,且 YY1 的表达在上述动物模型中均显著升高。该研究明确了 FXR 在脂肪肝和胰岛素抵抗中的作用,并首次发现 YY1 在调控 FXR 表达和 NAFLD 发生的具体机制<sup>[15]</sup>。

#### 2.5 核受体与药物性器官组织损伤

长期服用糖皮质激素类药物所致的胆汁酸代谢紊乱、胆汁淤积和胆石症等并发症近年来持续受到

关注。李小英研究组通过人群研究发现,血清糖皮质激素和胆汁酸水平呈显著的正相关性;给予 C57BL/6 小鼠糖皮质激素处理后肝脏胆汁酸合成增强,胆汁酸合成的关键酶 Cyp7A1、Cyp8B1 表达增加,而抑制或敲除肥胖小鼠肝脏糖皮质激素受体(GR)后,胆汁酸合成能力减弱,Cyp7A1 和 Cyp8B1 的表达降低;进一步的分子机制研究表明,GR 通过抑制 FXR 的转录活性,削弱 FXR 对胆汁酸合成的反馈调节作用,从而促进肝脏胆汁酸的合成,诱发胆汁淤积性肝损伤。本研究从分子层面解释了糖皮质激素导致肝脏胆汁淤积等临床问题,并为糖皮质激素的合理应用和新型激素类药物的开发,提供了新的理论依据<sup>[16]</sup>。

蒽环类抗肿瘤药物阿霉素的肾脏毒性是妨碍其临床使用的主要原因,管又飞研究组就代谢性核受体对阿霉素相关肾脏毒性的病理生理作用进行了深入研究,发现 PPAR $\alpha$  激动剂非诺贝特(Fenofibrate)明显改善肾小球损伤,降低阿霉素诱导的 caspase-3 的激活及抗凋亡蛋白 Bcl2 的表达下降、减少阿霉素引起的足细胞凋亡,从而改善阿霉素相关肾脏毒性作用。由此,PPAR $\alpha$  激动剂有望成为治疗阿霉素引起的肾脏损伤的有效药物<sup>[17]</sup>。此外,他们还发现核受体 LXR 激动剂 TO901317 在显著改善糖尿病肾病模型 db/db 小鼠葡萄糖耐量的同时,小鼠发生严重的肾小球系膜扩张以及肾小球纤维化,其肾脏脂毒性可能是导致小鼠肾小球受损及白蛋白尿加重的原因。提示目前开发的基于 LXR 激动剂的降糖药可能具有导致糖尿病肾病恶化的风险。

### 3 代谢性核受体的结构生物学及其相关转化医学研究

共抑制因子与 RXR 的复合物结构以及共抑制因子与 RXR 相互作用的分子机制尚不清楚。陈莉莉研究组通过结构生物学的方法获得了 RXR 晶体结构,首次发现其具有更稳定的四聚体构象的四聚界面,而不同于之前已报导的 apoRXRaLBD 四聚体构象,并首次发现共抑制小肽 SMRT2 能与 RXRaLBD 直接结合,而无需拮抗剂的存在;进一步研究发现中药大黄主要成分大黄酚和大黄酸都是 RXRa 选择性拮抗剂,能促进脂肪细胞葡萄糖吸收,并能稳定无活性的 RXRaLBD 四聚体,改变共抑制小肽 SMRT2 与 RXRaLBD 的结合。通过对 RXRaLBD-锦菊素-共激活小肽 SRC1 复合物晶体结

构的解析,研究组发现锦菊素不同于已知 RXRa 激动剂,它的化学结构中只有疏水基团,没有极性基团,因此它采用了一种新的作用方式结合于 RXRa 疏水的配体结合口袋。另一个 RXRa 激动剂芸香苦素能在脂肪细胞中促进葡萄糖转运蛋白 GLUT4 的表达,并在小鼠体内显著地改善胰岛素敏感性,具有很好的治疗糖尿病的应用前景;通过对 RXRaLBD-芸香苦素-SRC1 复合物晶体结构的解析,发现芸香苦素采用了典型的作用方式激活 RXRa 活性。研究组也首次发现中药木兰花中的一种主要成分厚朴酚可作为 RXRa 和 PPAR $\gamma$  的双激动剂,能够降低空腹血糖和胰岛素的水平,增强脂肪细胞的分化和葡萄糖的摄取。上述系列研究结果为基于核受体的多靶点药物设计提供了新的研究策略。

### 参 考 文 献

- [1] He H, Yang D, Ma L, et al. Telmisartan prevents weight gain and obesity through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-delta-dependent pathways. *Hypertension*, 2010, 55(4): 869—879.
- [2] Feng X, Luo Z, Ma L, et al. Angiotensin II receptor blocker telmisartan enhances running endurance of skeletal muscle through activation of the PPAR- $\delta$ /AMPK pathway. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(7): 1572—1581.
- [3] Zu L, He J, Jiang H, et al. Bacterial endotoxin stimulates adipose lipolysis via toll-like receptor 4 and extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Biol Chem*, 2009, 284(9): 5915—5926.
- [4] Wang P, Yan Z, Zhong J, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 activation enhances gut glucagon-like peptide-1 secretion and improves glucose homeostasis. *Diabetes*, 2012, 61(8): 2155—2165.
- [5] Luo Z, Ma L, Zhao Z, et al. TRPV1 activation improves exercise endurance and energy metabolism through PGC-1 $\alpha$  upregulation in mice. *Cell Res*, 2012, 22(3): 551—564.
- [6] Xia T, Cheng Y, Zhang Q, et al. S6K1 in the central nervous system regulates energy expenditure via MC4R/CRH pathways in response to deprivation of an essential amino acid. *Diabetes*, 2012, 61(10): 2461—2471.
- [7] Tsai MC, Chen L, Zhou J, et al. Shear stress induces synthetic-to-contractile phenotypic modulation in smooth muscle cells via peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta activations by prostacyclin released by sheared endothelial cells. *Circ Res*, 2009, 105(5): 471—480.
- [8] Qin X, Wang X, Wang Y, et al. MicroRNA-19a mediates the suppressive effect of laminar flow on cyclin D1 expression in human umbilical vein endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(7): 3240—3244.
- [9] Wang X, Fang X, Zhou J, et al. Shear stress activation of nuclear receptor PXR in endothelial detoxification. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(32): 13174—13179.
- [10] Liu Y, Tian XY, Mao G, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  ameliorates pulmonary arterial hypertension by inhibiting 5-hydroxytryptamine 2B receptor. *Hypertension*, 2012, 60(6): 1471—1478.
- [11] Yang D, Luo Z, Ma S, et al. Activation of TRPV1 by dietary capsaicin improves endothelium-dependent vasorelaxation and prevents hypertension. *Cell Metab*, 2010, 12(2): 130—141.
- [12] Lu Y, Xiong X, Wang X, et al. Yin Yang 1 promotes hepatic gluconeogenesis through upregulation of glucocorticoid receptor. *Diabetes*, 2013, 62(4): 1064—1073.
- [13] Wu J, Wang C, Li S, et al. Thyroid hormone-responsive SPOT 14 homolog promotes hepatic lipogenesis, and its expression is regulated by liver X receptor  $\alpha$  through a sterol regulatory element-binding protein 1c-dependent mechanism in mice. *Hepatology*, 2013, 58(2): 617—628.
- [14] Li J, Chi Y, Wang C, et al. Pancreatic-derived factor promotes lipogenesis in the mouse liver: role of the Forkhead box 1 signaling pathway. *Hepatology*, 2011, 53(6): 1906—1916.
- [15] Lu Y, Ma Z, Zhang Z, et al. Yin Yang 1 promotes hepatic steatosis through repression of farnesoid X receptor in obese mice. *Gut*, 2014, 63(1): 170—178.
- [16] Lu Y, Zhang Z, Xiong X, et al. Glucocorticoids promote hepatic cholestasis in mice by inhibiting the transcriptional activity of the farnesoid X receptor. *Gastroenterology*, 2012, 143(6): 1630—1640.
- [17] Zhou Y, Kong X, Zhao P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  is renoprotective in doxorubicin-induced glomerular injury. *Kidney Int*, 2011, 79(12): 1302—1311.

## Role of Metabolic Nuclear Receptors in the Regulation of Glucose and Lipid Metabolism: Achievement of Major Program Supported by NSFC

Sun Ruijuan<sup>1</sup>   Liu Xiaowei   Wang Nanping<sup>2</sup>   Dong Er-dan<sup>1</sup>

(1 Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China.

2 Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)