

## 肝 X 受体：糖和脂代谢中的重要调节者

刘 阳，常永生，方福德

中国医学科学院 北京协和医学院 基础医学研究所医学分子生物学国家重点实验室，北京 100005

通信作者：常永生 电话：010-65296424，传真：010-65253005，电子邮件：changyongsheng@yahoo.com

**摘要：**肝 X 受体 (*LXR*s) 是核受体超家族成员，能被氧化的胆固醇衍生物结合并激活，在胆固醇逆向转运中起着非常重要的作用。在肝细胞中，胰岛素能诱导 *LXR* $\alpha$  表达，抑制糖异生关键酶 [包括磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (PEPCK)、葡萄糖-6-磷酸酶 (G-6-Pase)、果糖 1,6-2 磷酸酶 (FBP1)]，故 *LXR*s 可作为糖尿病治疗中重要的药物作用靶点。另外，*LXR* $\alpha$  还可激活 *SREBP1c* 的表达，从而在脂肪酸代谢中也发挥重要作用。本文简要介绍了 *LXR*s 在糖代谢和脂代谢中的分子作用机制。

**关键词：**2 型糖尿病；肝 X 受体；脂代谢；糖代谢

中图分类号：R587.1 文献标识码：A 文章编号：1000-503X(2007)03-0430-06

### Liver X Receptor : Crucial Mediator in Lipid and Carbohydrate Metabolism

LIU Yang , CHANG Yong-sheng , FANG Fu-de

National Laboratory of Medical Molecular Biology , Institute of Basic Medical Sciences , CAMS and PUMC , Beijing 100005 , China

Corresponding author : CHANG Yong-sheng Tel : 010-65296424 , Fax : 010-65253005 , E-mail : changyongsheng@yahoo.com

**ABSTRACT :** Liver X receptors (*LXR*s) are members of the nuclear receptor superfamily and are activated by oxysterols and intermediates in the cholesterol synthetic pathway. The pivotal role of *LXR*s in the metabolic conversion of cholesterol to bile acids has been well established. Furthermore , insulin induces *LXR* $\alpha$  in hepatocytes , resulting in the suppression of key enzymes in gluconeogenesis , including phosphoenolpyruvate carboxykinase , glucose-6-phosphatase , and fructose-1 , 6-bisphosphatase (FBPase). *LXR*s also play an important role in fatty acid metabolism by activating the sterol regulatory element-binding protein 1c gene (*SREBP1c*). This articles reviews the molecular mechanisms by which *LXR*s act to influence the lipid and carbohydrate metabolism.

**Key words :** type 2 diabetes ; liver X receptor ; lipid metabolism ; carbohydrate metabolism

*Acta Acad Med Sin* , 2007 29(3) : 430 - 435

肝 X 受体 (liver X receptors , *LXR*s) 是一些可以通过结合配体而激活的转录因子，其靶组织为肝脏、脂肪和肌肉。*LXR*s 主要包括 *LXR* $\alpha$  和 *LXR* $\beta$  两个成员，都可以被氧化的胆固醇衍生物激活。*LXR* $\beta$  表达

广泛，而 *LXR* $\alpha$  仅在肝脏、脂肪、小肠和巨噬细胞中高表达。*LXR*s 的很多靶基因已被证明参与了糖和脂代谢调节，与胰岛素抵抗及糖尿病发生过程密切相关。

## LXR 的激活

人类约有 48 个核受体超家族成员<sup>[4]</sup>，其中大多数成员是配体激活的转录因子，包括几个共有的结构成分：N 末端区域通常含有配体非依赖的激活功能（AF-1），中间的 DNA 结合结构域包括两个锌指结构，疏水的 C 端配体结构域可以介导配体的识别和受体的二聚化，同时具有配体依赖的转录激活功能（AF-2）。包括 *LXR* 在内的几个孤儿受体首先要和 9-顺-视黄醛受体（*RXR*）形成异源二聚体后才具有 DNA 结合能力。只有当配体结合后 *LXR* 才有转录活性。配体结合可以改变 *LXR* 异源二聚体的结构，导致共抑制子的去除同时促进共激活蛋白与之相互作用，最终促进基因的转录<sup>[5]</sup>。

*LXR* 核受体家族包括两个成员：*LXR $\alpha$*  和 *LXR $\beta$* ，二者具有相同的核受体结构<sup>[1~3]</sup>。*LXR/RXR* 异源二聚体可结合在 *LXR* 效应元件（*LXREs*），包括两个重复序列（AGGTCA），被 4 个核苷酸所分离（DR4）<sup>[1,2,6~8]</sup>。*LXR:RXR* 形成自由的二聚体，两者的配体都可激活这个复合物。内源性 *LXRs* 的激活剂是氧化的胆固醇衍生物。最强的天然激活物是 22-(反)-, 20-(顺)-, 24-(顺)-羟基胆固醇和 24-(顺), 25-Epoxycholesterol，在生理条件下就可激活 *LXR* 转录。在肝脏中 24-(S), 25-Epoxycholesterol 特别丰富，胆固醇和 *LXR* 的表达也非常高。除内源性配体，一些合成的，如化合物 TO901317 和 GW3965 都可激活 *LXR $\alpha$*  和 *LXR $\beta$* 。这些合成配体的发现大大加速了人们对于 *LXR* 在糖脂代谢中功能的了解。

## LXR 和代谢调节

*LXR $\alpha$*  是胆固醇的传感器 *LXR* 可被胆固醇的氧化衍生物激活，表明其在胆固醇代谢平衡中发挥重要调节作用。小鼠胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶（*CYP7 $\alpha$ 1*）是 *LXRs* 的靶基因。该酶是肝胆汁酸合成的限速酶，高胆固醇饮食可诱导 *CYP7 $\alpha$ 1* 表达。在 *LXR $\alpha$*  基因敲除小鼠，高胆固醇饮食不改变 *CYP7 $\alpha$ 1* 的表达<sup>[9]</sup>。对 *LXR $\alpha$ -/-* 或 *LXR $\beta$ -/-* 小鼠的研究证明，*LXR $\alpha$*  在肝脏脂代谢的调节中起主要作用<sup>[10]</sup>。然而，人体 *CYP7 $\alpha$ 1* 的 *LXR* 效应元件发生了突变，所以 *LXRs* 在人胆汁酸合成中的作用还不清楚<sup>[11,12]</sup>。很多 *LXR* 的靶基因参与了胆固醇的逆向转运，将过多的胆固醇

通过高密度脂蛋白（high density lipoprotein, HDL）由周围组织运送到肝脏。例如，*LXR* 的激活剂可以上调三磷酸（ATP）结合盒蛋白 A1 和 G1 的表达<sup>[13~18]</sup>。*ABCA1* 可以增加细胞内胆固醇外向运输<sup>[19]</sup>。研究表明，在小鼠骨髓移植实验中，若使巨噬细胞 *ABCA1* 基因选择性失活，在没有改变血浆胆固醇水平的情况下，小鼠更易患动脉粥样硬化<sup>[20,21]</sup>；然而 *ABCA1* 基因敲除小鼠并没有增加患动脉粥样硬化的风险<sup>[22]</sup>。在胆固醇稳态中起作用的其他 ABC 转运子包括 *ABCG5* 和 *ABCG8*，可受 *LXR* 的调节。当喂给小鼠 *LXR* 激活剂后，*ABCG5* 和 *ABCG8* 的表达增加<sup>[25]</sup>。在肝脏中诱导生成 *ABCG5* 和 *ABCG8* 可促进胆固醇的输出<sup>[23,24]</sup>。在 *ABCG5* 和 *ABCG8* 转基因小鼠中，也观察到了相似的改变<sup>[24]</sup>。小肠中 *ABCG5/G8* 同样受 *LXRs* 的调节，介导植物固醇的输出<sup>[26]</sup>。胆固醇酯转运蛋白（cholesteryl ester transport protein, CETP）介导胆固醇酯从高密度脂蛋白（high density lipoprotein, HDL）向甘油三酯丰富的脂蛋白的转运<sup>[27]</sup>。人类遗传性 CETP 突变增加了冠心病的易感性，然而在小鼠体内过表达 CETP 可减少小鼠患动脉粥样硬化的几率<sup>[27]</sup>。22 反-羟基胆固醇在激活 *LXR $\alpha$*  和 *LXR $\beta$*  的同时，可促进 CETP 的生成并在 CETP 启动子区找到 *LXR* 的效应元件，证明 CETP 是 *LXR* 的靶基因<sup>[28]</sup>。载脂蛋白 E（apoprotein, apoE）是血浆载脂蛋白的重要组分。ApoE 不仅可促进胆固醇从巨噬细胞中输出，而且能介导肝脏摄取含有某种胆固醇的载脂蛋白。*ApoE* 基因敲除小鼠可发展成严重的动脉粥样硬化<sup>[29]</sup>。*LXR* 的激活剂-氧化的胆固醇衍生物和合成的配体 TO901317 都可增加 apoE 表达，而这种变化在 *LXR $\alpha$*  和 *LXR $\beta$*  基因敲除鼠中观察不到，说明 *apoE* 是 *LXR* 的靶基因<sup>[14]</sup>。另外，脂蛋白脂酶（lipoprotein lipase, LPL）也受 *LXR* 的调节<sup>[30]</sup>。LPL 被认为是桥梁因子，其作用是促进肝脏摄取 HDL。

*LXR* 调节 ABC 转运子、CETP、apoE 和 LPL 的表达表明该受体在胆固醇的逆向转运中起到了重要作用。*LXR* 的激活剂可提高 HDL 水平并降低肠吸收胆固醇。总之 *LXR* 的激活剂可以通过诱导胆固醇的逆向转运来降低脂积累，最终减少动脉粥样硬化斑块的形成。

**LXR 和脂肪形成的关系** *LXR* 不仅在胆固醇逆向转运中发挥作用，而且可以调节甘油三酯的合成。*LXR* 基因敲除小鼠不仅存在胆固醇代谢缺陷，脂调

节元件结合蛋白 (sterol regulatory element-binding protein, *SREBP-1c*)、脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS)、酯酰辅酶 A 去饱和酶 (stearoyl coenzyme A desaturase, SCD-1) 和乙酰辅酶 A 羧化酶 (acyl coA carboxylase, ACC) 的表达也都降低<sup>[9]</sup>。*LXR* 主要通过诱导 *SREBP-1c* 的表达调节脂肪酸合成<sup>[31, 32]</sup>, *LXR* 激活剂 TO901317 可诱导 *SREBP-1c* 表达<sup>[31~34]</sup>。*SREBP-1c* 上调可导致脂肪酸合成增加并发展成脂肪肝。*LXR* 也可上调血管生成素样蛋白 3 (angiopoietin-like protein 3, Angptl 3) 的表达, 该基因因为血管内皮生长因子家族成员, 是脂代谢中的重要调节子<sup>[35]</sup>。研究表明, 过表达 *Angptl3* 可导致血浆胆固醇甘油三酯和未酯化的脂肪酸增加<sup>[36]</sup>。*LXR* 也参与了胰岛素介导的脂肪生成<sup>[37]</sup>。胰岛素刺激后, 肝细胞中 *LXR $\alpha$*  的 mRNA 的表达和半衰期均增加。而在 *LXR* 基因敲除小鼠, 胰岛素不能诱导脂生成基因 (例如: *SREBP-1c*)。在大鼠肝细胞中, *LXR* 激活剂和胰岛素以不同方式诱导 *SREBP-1c* 转录。*LXR* 仅诱导 *SREBP-1c* 前体蛋白的表达, 仍需要位点专一的蛋白酶将其从内质网上水解下来, 然后才能作为转录因子发挥作用<sup>[41~43]</sup>。*LXR* 也可直接上调一些脂生成基因如脂肪酸合成酶 (FAS)<sup>[38]</sup>。所以 *LXR* 激活剂可通过直接或间接作用诱导脂肪生成。

**LXR 和糖代谢的关系** *LXR* 是糖代谢的重要调节者<sup>[39, 40]</sup>。*LXR* 激活剂可显著抑制肝脏糖异生酶, 如 PEPCK、G-6-Pase 和 FBPI 的表达<sup>[39, 40]</sup>。此外, 胰岛素敏感的葡萄糖转运子 GLUT4 也是 *LXR* 的靶基因<sup>[45, 46]</sup>。*LXR* 激活剂可促进白色脂肪组织中 GLUT4 的 mRNA 表达<sup>[39]</sup>, 还能提高胰腺  $\beta$  细胞的胰岛素分泌<sup>[48]</sup>。用 *LXR* 激活剂可治疗糖尿病小鼠伴随胰岛素浓度的增加, 显示 *LXR* 作用于胰腺  $\beta$  细胞产生的效应和降低血葡萄糖水平高度相关。然而, *LXR* 激活剂尽管可大幅度降低血浆葡萄糖浓度, 却仅能轻微提高糖尿病小鼠的胰岛素敏感性, 表明在拮抗糖尿病作用中, 除了直接作用外还有其他作用机制存在<sup>[47]</sup>。

## LXR 和 2 型糖尿病

2 型糖尿病的主要病因是胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗。胰岛素作用的主要靶组织是肝脏、肌肉和脂肪, 促进这些组织中葡萄糖的吸收, 抑制肝葡萄糖产生并调节脂生成。*PPARs* 激活剂已用于治疗糖

尿病和高脂血症。特别是 *PPAR $\gamma$*  的激活剂噻唑烷二酮可显著提高糖尿病患者的胰岛素敏感性。*PPAR $\gamma$*  激活剂可以诱导 *LXR $\alpha$*  表达<sup>[49]</sup>, 表明它的一些作用是通过调节 *LXR $\alpha$*  实现的, *LXR* 激活剂也可能产生类似噻唑烷二酮的有益作用。

*LXR* 激活剂可显著下调小鼠肝脏中糖异生酶 (如 PEPCK 和 G-6-Pase) 的表达<sup>[39, 40]</sup>, 大幅度降低糖尿病大鼠血浆葡萄糖水平<sup>[44, 45]</sup>, 还可以促进脂肪和肌肉细胞中葡萄糖的吸收, 并诱导主要的葡萄糖转运子 GLUT1 和 GLUT4 的表达<sup>[39, 50]</sup>。*LXR* 激活剂作用于胰岛素抵抗的 zucker 大鼠可以提高其胰岛素敏感性, 并对糖异生基因产生抑制作用<sup>[44]</sup>。此外, *LXR* 激活剂还可以大幅度提高胰岛素分泌和胰岛素的血浆浓度, 但对患糖尿病动物的胰岛素抵抗症状仅有轻微缓解作用<sup>[44, 47]</sup>。

糖尿病伴随脂代谢紊乱, 特别是伴随着高脂血症和血中低 HDL 都会引起心血管疾病的发生。胰岛素可促进脂生成中关键酶 *SREBP-1* 和 *SCD-1* 的表达<sup>[3, 31, 32]</sup>。*LXR*s 除了在肝脏和脂肪中起作用外, 也可调节肌肉中的脂和糖代谢<sup>[52, 53]</sup>。特别是 *LXR* 激活剂可增加肌管细胞脂肪酸的吸收和脂积累<sup>[53]</sup>。所以激活 *LXR*s 可引起骨骼肌细胞内脂增多, 对于 2 型糖尿病患者, 细胞内脂的增多可造成胰岛素不敏感<sup>[51]</sup>。

对 2 型糖尿病大鼠的在体和离体研究均显示, *LXR* 激活剂可抑制肝葡萄糖生成并降低血葡萄糖浓度, 预示了其作为抗糖尿病药物的潜在临床应用价值。然而, *LXR* 激活剂在增加甘油三酯水平同时, 还增加了肝脏和肌肉组织中的脂含量, 这是将其作为抗糖尿病药物的障碍。如果要成为抗糖尿病的药物, 需要 *LXR* 激活复合物具有高度的选择性, 抑制糖异生基因的同时使脂的生成不受影响或被抑制。肝脏中的糖异生主要发生在门静脉周围的肝细胞, 然而, 脂生成主要发生在静脉周围的肝细胞<sup>[54, 55]</sup>。肝脏这种基因激活分区可能是由于底物、激素、介质、神经信号、细胞与细胞或介质相互作用的不同引起的<sup>[54]</sup>。肝细胞这种不均一性为找到理想的 *LXR* 激活复合物留下了发展空间, 这种复合物以不同的方式对肝细胞不同基因进行调控, 从而避免了副反应。

综上所述, *LXR*s 在胰岛素作用的靶组织中对胆固醇、脂和糖代谢发挥了重要的调节作用, 当其调节作用失常时, 可增加患糖尿病的风险, 这使 *LXR*s 成为治疗糖尿病的重要的靶点。*LXR* 激活剂可抑制

糖异生，同时降低血葡萄糖水平，这是其成为抗糖尿病药物的有利一面，但同时增加了脂和甘油三酯水平，是阻碍其成为抗糖尿病药物的副效应。如果要成为理想的抗糖尿病药物则需要 *LXR* 激活复合物具有高度选择性，抑制糖异生基因同时使脂的生成不受影响或者被抑制。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] Talukdar S , Hillgartner FB. The mechanism mediating the activation of acetyl-coenzyme A carboxylase- {alpha } gene transcription by the liver X receptor agonist T0-901317 [ J ]. *J Lipid Res* ,2006 ,47( 11 ) :2451-2461.
- [ 2 ] Wentz W , Brenner MB , Zitzer H , *et al.* Activation of liver X receptors and retinoid X receptors induces growth arrest and apoptosis in insulin-secreting cells [ J ]. *Endocrinology* , 2007 ,148( 4 ) :1843-1849.
- [ 3 ] Zelcer N , Tontonoz P. Liver X receptors as integrators of metabolic and inflammatory signaling [ J ]. *J Clin Invest* , 2006 ,116( 3 ) :607-614.
- [ 4 ] Robinson-Rechavi M , Carpentier AS , Duffraisse M , *et al.* How many nuclear hormone receptors are there in the human genome [ J ]? *Trends Genet* ,2001 , 17( 10 ) :554-556.
- [ 5 ] Glass CK , Rosenfeld MG. The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors [ J ]. *Genes Dev* , 2000 ,14( 2 ) :121-141.
- [ 6 ] Cummins CL , Volle DH , Zhang Y , *et al.* Liver X receptors regulate adrenal cholesterol balance [ J ]. *J Clin Invest* , 2006 ,116( 7 ) :1902-1912.
- [ 7 ] Rastinejad F. Retinoid X receptor and its partners in the nuclear receptor family [ J ]. *Curr Opin Struct Biol* ,2001 , 11( 1 ) :33-38.
- [ 8 ] Yang C , McDonald JG , Patel A , *et al.* Sterol intermediates from cholesterol biosynthetic pathway as liver X receptor Ligands [ J ]. *J Biol Chem* , 2006 ,281( 38 ) :27816-27826.
- [ 9 ] Peet DJ , Turley SD , Ma W , *et al.* Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR alpha [ J ]. *Cell* , 1998 ,93( 5 ) :693-704.
- [ 10 ] Alberti S , Schuster G , Parini P , *et al.* Hepatic cholesterol metabolism and resistance to dietary cholesterol in LXRbeta-deficient mice [ J ]. *J Clin Invest* , 2001 ,107( 5 ) :565-573.
- [ 11 ] Goodwin B , Watson MA , Kim H , *et al.* Differential regulation of rat and human CYP7A1 by the nuclear oxysterol receptor liver X receptor-alpha [ J ]. *Mol Endocrinol* , 2003 ,17( 3 ) :386-394.
- [ 12 ] Chiang JY , Kimmel R , Stroup D. Regulation of cholesterol 7alpha-hydroxylase gene ( CYP7A1 ) transcription by the liver orphan receptor ( LXRalpha ) [ J ]. *Gene* ,2001 ,262( 1-2 ) :257-265.
- [ 13 ] Costet P , Luo Y , Wang N , *et al.* Sterol-dependent transactivation of the ABC1 promoter by the liver X receptor/retinoid X receptor [ J ]. *J Biol Chem* ,2000 ,275( 36 ) :28240-28245.
- [ 14 ] Laffitte BA , Repa JJ , Joseph SB , *et al.* LXRs control lipid-inducible expression of the apolipoprotein E gene in macrophages and adipocytes [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2001 ,98( 2 ) :507-512.
- [ 15 ] Schwartz K , Lawn RM , Wade DP. ABC1 gene expression and ApoA-I-mediated cholesterol efflux are regulated by LXR [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun* ,2000 ,274( 3 ) :794-802.
- [ 16 ] Venkateswaran A , Repa JJ , Lobaccaro JM , *et al.* Human white/ murine ABC8 mRNA levels are highly induced in lipid-loaded macrophages. A transcriptional role for specific oxysterols [ J ]. *J Biol Chem* , 2000 , 275( 19 ) :14700-14707.
- [ 17 ] Venkateswaran A , Laffitte BA , Joseph SB , *et al.* Control of cellular cholesterol efflux by the nuclear oxysterol receptor LXR alpha [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA* ,2000 ,97( 22 ) :12097-12102.
- [ 18 ] Schmitz G , Langmann T , Heimerl S. Role of ABCG1 and other ABCG family members in lipid metabolism [ J ]. *J Lipid Res* ,2001 ,42( 10 ) :1513-1520.
- [ 19 ] Oram JF , Lawn RM , Garvin MR , *et al.* ABCA1 is the cAMP-inducible apolipoprotein receptor that mediates cholesterol secretion from macrophages [ J ]. *J Biol Chem* , 2000 ,275( 44 ) :34508-34511.
- [ 20 ] Haghpassand M , Bourassa PA , Francone OL , *et al.* Monocyte/macrophage expression of ABCA1 has minimal contribution to plasma HDL levels [ J ]. *J Clin Invest* , 2001 ,108( 9 ) :1315-1320.
- [ 21 ] van Eck M , Bos IS , Kaminski WE , *et al.* Leukocyte ABCA1 controls susceptibility to atherosclerosis and macrophage recruitment into tissues [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2002 ,99( 9 ) :6298-6303.
- [ 22 ] Joyce C , Freeman L , Brewer HB , *et al.* Study of ABCA1 function in transgenic mice [ J ]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* ,2003 ,23( 6 ) :965-971.
- [ 23 ] Graf GA , Li WP , Gerard RD , *et al.* Coexpression of ATP-binding cassette proteins ABCG5 and ABCG8 permits their transport to the apical surface [ J ]. *J Clin Invest* , 2002 ,110( 5 ) :659-669.

- [ 24 ] Yu L , Hammer RE , Li-Hawkins J , *et al.* Disruption of Abcg5 and Abcg8 in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2002 , 99( 25 ) :16237-16242.
- [ 25 ] Repa JJ , Berge KE , Pomajzl C , *et al.* Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors alpha and beta [ J ]. *J Biol Chem* , 2002 , 277( 21 ) :18793-18800.
- [ 26 ] Berge KE , Tian H , Graf GA , *et al.* Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC [ J ]. *Transporters Science* , 2000 , 290( 5497 ) :1771-1775.
- [ 27 ] Hayek T , Masucci-Magoulas L , Jiang X , *et al.* Decreased early atherosclerotic lesions in hypertriglyceridemic mice expressing cholesteryl ester transfer protein transgene [ J ]. *J Clin Invest* , 1995 , 96( 4 ) :2071-2074.
- [ 28 ] Luo Y , Tall AR. Sterol upregulation of human CETP expression *in vitro* and in transgenic mice by an LXR element [ J ] *J Clin Invest* , 2000 , 105( 4 ) :513-520.
- [ 29 ] Hofker MH , van Vlijmen BJ , Havekes LM. Transgenic mouse models to study the role of APOE in hyperlipidemia and atherosclerosis [ J ] *Atherosclerosis* , 1998 , 137( 1 ) :1-11.
- [ 30 ] Zhang Y , Repa JJ , Gauthier K , *et al.* Regulation of lipoprotein lipase by the oxysterol receptors , LXR $\alpha$  and LXR $\beta$  [ J ]. *J Biol Chem* , 2001 , 276( 46 ) :43018-43024.
- [ 31 ] Repa JJ , Liang G , Ou J , *et al.* Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene ( SREBP-1c ) by oxysterol receptors , LXRalpha and LXRbeta [ J ]. *Genes Dev* , 2000 , 14( 22 ) :2819-2830.
- [ 32 ] Yoshikawa T , Shimano H , Amemiya-Kudo M , *et al.* Identification of liver X receptor-retinoid X receptor as an activator of the sterol regulatory element-binding protein 1c gene promoter [ J ]. *Mol Cell Biol* , 2001 , 21( 9 ) :2991-3000.
- [ 33 ] Schultz JR , Tu H , Luk A , *et al.* Role of LXRs in control of lipogenesis [ J ]. *Genes Dev* , 2000 , 14( 22 ) :2831-2838.
- [ 34 ] DeBose-Boyd RA , Ou J , Goldstein JL , *et al.* Expression of sterol regulatory element-binding protein 1c ( SREBP-1c ) mRNA in rat hepatoma cells requires endogenous LXR ligands [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2001 , 98( 4 ) :1477-1482.
- [ 35 ] Kaplan R , Zhang T , Hernandez M , *et al.* Regulation of the angiopoietin-like protein 3 gene by LXR [ J ]. *J Lipid* , 2003 , 44( 1 ) :136-143.
- [ 36 ] Koishi R , Ando Y , Ono M , *et al.* Angptl 3 regulates lipid metabolism in mice [ J ]. *Nat Genet* , 2002 , 30( 2 ) :151-157.
- [ 37 ] Tobin KA , Ulven SM , Schuster GU , *et al.* Liver X receptors as insulin-mediating factors in fatty acid and cholesterol biosynthesis [ J ]. *J Biol Chem* , 2002 , 277( 12 ) :10691-10697.
- [ 38 ] Joseph SB , Laffitte BA , Patel PH , *et al.* Direct and indirect mechanisms for regulation of fatty acid synthase gene expression by liver X receptors [ J ]. *J Biol Chem* , 2002 , 277( 13 ) :11019-11025.
- [ 39 ] Stulnig TM , Steffensen KR , Gao H , *et al.* Novel roles of liver X receptors exposed by gene expression profiling in liver and adipose tissue [ J ]. *Mol Pharmacol* , 2002 , 62( 6 ) :1299-1305.
- [ 40 ] Stulnig TM , Oppermann U , Steffensen KR , *et al.* Liver X receptors downregulate 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity [ J ]. *Diabetes* , 2002 , 51( 8 ) :2426-2433.
- [ 41 ] Brown MS , Goldstein JL. The SREBP pathway : regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor [ J ]. *Cell* , 1997 , 89( 3 ) :331-340.
- [ 42 ] Hegarty BD , Bobard A , Hainault I , *et al.* Distinct roles of insulin and liver X receptor in the induction and cleavage of sterol regulatory element-binding protein-1c [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2005 , 102( 3 ) :791-796.
- [ 43 ] Chen G , Liang G , Ou J , *et al.* Central role for liver X receptor in insulin-mediated activation of Srebp-1c transcription and stimulation of fatty acid synthesis in liver [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2004 , 101( 31 ) :11245-11250.
- [ 44 ] Cao G , Liang Y , Broderick CL , *et al.* Antidiabetic action of a liver receptor agonist mediated by inhibition of hepatic gluconeogenesis [ J ]. *J Biol Chem* , 2003 , 278( 2 ) :1131-1136.
- [ 45 ] Laffitte BA , Chao LC , Li J , *et al.* Activation of liver X receptor improves glucose tolerance through coordinate regulation of glucose metabolism in liver and adipose tissue [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2003 , 100( 9 ) :5419-5424.
- [ 46 ] Dalen KT , Ulven SM , Bamberg K , *et al.* Expression of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 in adipocytes is dependent on liver X receptor alpha [ J ]. *J Biol Chem* , 2003 , 278( 48 ) :48283-48291.
- [ 47 ] Grefhorst A , van Dijk TH , Hammer A , *et al.* Differential effects of pharmacological liver X receptor activation on hepatic and peripheral insulin sensitivity in lean and ob/ob mice [ J ]. *Am J Physiol Endocrinol Metab* , 2005 , 289( 5 ) :E829-E838.
- [ 48 ] Efanov AM , Barrett DG , Brenner MB , *et al.* A novel glucokinase activator modulates pancreatic islet and hepatocyte

- function [ J ]. *Endocrinology* , 2005 , 146( 9 ) 3696-3701.
- [ 49 ] Chawla A , Boisvert WA , Lee CH , *et al.* A PPAR gamma-LXR-ABCA1 path- way in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis [ J ]. *Mol Cell* , 2001 , 7 ( 1 ) :161-171.
- [ 50 ] Ross SE , Erickson RL , Gerin I , *et al.* Microarray analyses during adipogenesis : understanding the effects of Wnt signaling on adipogenesis and the roles of liver X receptor alpha in adipocyte metabolism [ J ]. *Mol Cell Biol* , 2002 , 22( 16 ) : 5989-5999.
- [ 51 ] Kase ET , Wensaas AJ , Aas V , *et al.* Skeletal muscle lipid accumulation in type 2 diabetes may involve the liver X receptor pathway [ J ]. *Diabetes* , 2005 , 54( 4 ) :1108-1115.
- [ 52 ] Dressel U , Allen TL , Pippal JB , *et al.* The peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta agonist , GW501516 , regulates the expression of genes involved in lipid catabolism and energy uncoupling in skeletal muscle cells [ J ]. *Mol Endocrinol* , 2003 , 17( 12 ) 2477-2493.
- [ 53 ] Muscat GE , Wagner BL , Hou J , *et al.* Regulation of cholesterol homeostasis and lipid metabolism in skeletal muscle by liver X receptors [ J ]. *J Biol Chem* , 2002 , 277( 43 ) : 40722-40728.
- [ 54 ] Jungermann K , Kietzmann T. Zonation of parenchymal and nonparenchymal metabolism in liver [ J ]. *Annu Rev Nutr* , 1996 , 16 :179-203.
- [ 55 ] Wiegman CH , Bandsma RH , Ouwens M , *et al.* Hepatic VLDL production in ob/ob mice is not stimulated by massive de novo lipogenesis but is less sensitive to the suppressive effects of insulin [ J ]. *Diabetes* , 2003 , 52( 5 ) :1081-1089.

( 2007-01-29 收稿 )