DOI:10.16016/j.1000-5404.201512004

MiR-7 下调 LXRβ 表达而抑制 HepG2 细胞脂质生成的作用

付晓红,钟 丹,许志臻,周 鹏,闫小晶,赵 力,黄 刚 (400038 重庆,第三军医大学基础医学部生物化学与分子生物学教研室)

[**摘要**] **目的** 初步探讨 miR-7 对 LXRβ 的抑制作用及其在肝细胞脂质生成中的作用。**方法** 生物信息学分析,预测 LXRβ mRNA 的 3′-UTR 上 miR-7 的可能结合位点。在人肝细胞系 HepG2 中转染 miR-7,以 Real-time PCR、Western blot 检测 LXRβ mRNA 水平和蛋白水平表达的变化;构建 LXRβ 3′-UTR 报告基因质粒 pMIR/LXRβ,Report assay 检测报告基因荧光素酶活性;Real-time PCR 检测 miR-7 对 LXRβ 激动剂诱导的脂质生成相关靶基因 FAS、ACC 的表达变化。**结果** 在人肝细胞中,miR-7 能够显著抑制 LXRβ 的表达($P<0.05$),且 miR-7 能降低 LXRβ 重组质粒 pMIR/LXRβ 的荧光素酶活性($P<0.05$)。同时抑制其激动剂对脂质代谢相关靶基因的诱导作用。**结论** miR-7 可通过结合在 LXRβ 3′-UTR 区域而抑制其表达,进而抑制 FAS、ACC 的表达而抑制脂质生成。

[**关键词**] 肝 X 受体 β;miR-7;肝细胞;脂质生成
[**中图法分类号**] R322.47;R394-33;R394.3 [**文献标志码**] A

MiR-7 suppresses LXRβ expression and hepatic lipogenesis in HepG2 cells

Fu Xiaohong, Zhong Dan, Xu Zhizhen, Zhou Peng, Yan Xiaojing, Zhao Li, Huang Gang (Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Basic Medical Sciences, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the effect of miR-7 on inhibiting liver X receptor β (LXRβ) and the potential role in hepatic lipogenesis. **Methods** HepG2 cells transfected with miR-7 were subjected to real-time PCR and Western blotting for detection of LXRβ mRNA and protein levels. Bioinformatics was used to predict the potential binding site of miR-7 on 3′-UTR of LXRβ. Recombinant plasmid containing LXRβ 3′-UTR (pMIR/LXRβ) was constructed, and then the report assay was used to detect the effect of miR-7 on the activity of LXRβ 3′-UTR. Real-time PCR was used to measure the mRNA levels of fatty acid synthase (FAS) and acetyl-CoA carboxylase (ACC) as LXRβ downstream targets. **Results** MiR-7 down-regulated both mRNA and protein levels of LXRβ ($P<0.05$). Bioinformatics showed that there was potential miR-7 binding site on LXRβ, and miR-7 could reduce the luciferase activity of pMIR/LXRβ ($P<0.05$). In addition, miR-7 decreased the mRNA levels of FAS and ACC. **Conclusion** MiR-7 can suppress LXRβ expression through binding to LXRβ 3′-UTR. Moreover, miR-7 may suppress hepatic lipogenesis by down-regulating the expression of LXRβ downstream targets FAS and ACC.

[**Key words**] liver X receptor β; miR-7; hepatic cell; lipogenesis

Supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81402035) and the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2012jjA10121). Corresponding author: Huang Gang, E-mail: cqhuanggang@aliyun.com

脂质代谢紊乱,如甘油三酯过度合成和堆积、胆固醇内稳态失调等,可引起高血脂、脂肪肝、肥胖症及动脉粥样硬化(atherosclerosis,As)等多种代谢相关疾病,严重威胁人类健康[1-2]。

核受体 LXRβ(liver X receptorsβ,肝 X 受体 β)是

[**基金项目**] 国家自然科学基金青年科学基金(81402035);重庆市自然科学基金(CSTC2012jjA10121)
[**通信作者**] 黄 刚,E-mail:cqhuanggang@aliyun.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160309.0941.006.html(2016-03-09)

核受体超家族成员 LXR 的一种亚型,作为一种转录因子,其可被天然配体氧化固醇类和人工合成配体激活,从而对靶基因的表达进行调控而发挥功能[3]。近年研究发现,LXRβ 与胆固醇代谢平衡、胆汁酸代谢和炎症反应等过程密切相关[4-6]。尤其在脂肪酸合成过程中,活化 LXRβ 可激活脂肪酸合酶(fatty acid synthase,FAS)、乙酰 CoA 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase,ACC)的转录,从而促进脂肪酸合成[7-8]。因此,若能抑制 LXRβ 的表达,将有利于抑制脂肪酸的过度合成,从而缓解甘油三酯增多导致的相关代谢疾病。

微小 RNA (microRNAs,miRs)是非编码小分子 RNA,其通过抑制靶基因表达而与多种疾病密切相关[9]。研究表明,miR-7 在脂代谢中发挥重要作用,其可促进动脉粥样硬化的形成,尤其是在胆固醇的逆向转运方面具有重要作用[10]。而最近研究发现,miR-7 能抑制脂质生成[11],但其具体作用机制尚不清楚。既然 LXRβ 能促进脂肪酸合成,而 miR-7 可抑制脂质生成,且 microRNA 可通过抑制靶基因表达而发挥作用,那么 miR-7 在抑制脂质生成过程中能否抑制 LXRβ 表达尚少见报道。我们通过生物信息学预测发现,在 LXRβ mRNA 的 3′-UTR 上存在 miR-7 的可能结合位点。因此,我们对 miR-7 调节 LXRβ 表达及在脂质生成中的作用进行了研究,以期为阐明 LXRβ 的表达调控机制积累资料,为脂质代谢相关疾病的治疗寻找新的靶点。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

人 HepG2 细胞株购自美国 ATCC,胎牛血清(美国赛默飞公司),高糖细胞培养基 DMEM(美国赛默飞公司),二甲基亚砜(美国西格玛公司),LXR 激动剂 TO901317、GW3965(美国西格玛公司),CCK-8(日本同仁化学研究公司),TRIzol 试剂(美国英杰公司),琼脂糖、M-MLV 反转录酶(美国英俊公司),r*Taq* 酶、Real-time PCR 检测试剂盒(大连宝生物公司),dNTP(美国普洛麦格公司),Complete Cocktail 蛋白酶抑制剂(德国罗氏公司),细胞总蛋白抽提试剂盒、BCA 蛋白浓度测定试剂盒(南京碧云天公司),封闭蛋白干粉(武汉博士德公司),兔抗 LXRβ 多抗(美国艾博抗公司),鼠抗 β-actin 单抗(美国圣克鲁斯公司),HRP 标记的山羊抗兔 IgG 抗体(美国皮尔斯公司),HRP 标记的山羊抗小鼠 IgG 抗体(美国皮尔斯公司),PVDF 膜、ECL 化学发光底物试剂盒(美国皮尔斯公司),引物用 Primer Premier 5.0 软件设计,由上海生工公司合成。其余试剂均为国产分析纯。基因引物序列见表 1。

表 1 基因引物合成序列与片段大小

基因名称	引物序列(5′→3′)	片段大小(bp)
LXRβ	上游:AGCAGCAGGAGTCACAGTCA	123
	下游:GTTCTTGAGCCGCTGTTAGC	
β-actin	上游:GTGAAGGTGACAGCAGTCGGTT	137
	下游:GAAGTGGGGTGGCTTTTAGGA	
FAS	上游:CAGTCAGGCTCACAAACGAA	127
	下游:TTCCGAGATTCCATCCTACG	
ACC	上游:CATGCGGTCTATCCGTAGGT	158
	下游:TGTTGTTGTTTGGTCCTCCA	

1.2 细胞培养和处理方法

人肝癌 HepG2 细胞用含 10% 胎牛血清、双抗(100 U/mL青霉素、100 μg/mL 链霉素),DMEM 培养基在孵箱 37 ℃ 5% CO_2 培养,每 3 天左右换液传代。细胞达对数生长期时铺板,参照 Lipofectamine™ 2000 说明书进行瞬时转染 miR-7 和 miR-7 inhibitors 对照,24 h 后,进行 Real-time PCR、Western blot 检测,以 DMSO 作为空白对照,所有实验重复 3 次。

1.3 总 RNA 提取

将逆转录细胞培养至对数生长期,按细胞密度1×10^5/mL 进行接种,采用 TRIzol 法提取激动剂处理 24 h 的细胞总 RNA,用核酸检测仪测 RNA 浓度,并测定 $D(260)/D(280)$ 比值,按 M-MLV 说明书进行逆转录反应得到 cDNA。

1.4 Real-time PCR 检测

取 1.3 所得 cDNA,采用 Real-time PCR 试剂盒测定 LXRβ mRNA 表达水平变化。反应体系:SYBR Green (2×)10 μL,LXRβ 或 β-actin 上下游引物(10 μmol/L)各 1 μL,β-actin 上下游引物(10 μmol/L)各 1 μL,cDNA 0.3 μL,补超纯水至 20 μL,每个样品设 3 复孔,置 Bio-Rad Real-time PCR 仪扩增,设定反应条件:95 ℃ 预变性 30 s;95 ℃ 30 s,60 ℃ 30 s,扩增 40 个循环。反应结束后用 Bio-Rad IQ5 软件对结果进行分析,以 β-actin 为内参,计算目的基因的相对表达水平。

1.5 Western blot 检测

参照文献[12]方法,用含蛋白酶抑制剂的细胞裂解液提取总蛋白,按照 BCA 法测定蛋白浓度,蛋白煮沸变性制备浓度为 15% 的胶,每孔上样 40 μg,恒定电流 100 mA 电泳,转移 1 h 至 PVDF 膜,按照目的蛋白的分子量截取相应大小的 PVDF 膜,37℃ 脱脂奶粉封闭 1 h,一抗工作浓度为 1∶1 000,4 ℃孵过夜,PBST 洗涤 4 次,6 min/次,相应的二抗工作浓度为 1∶10 000,37 ℃孵育 1 h,PBST 洗涤 4 次,6 min/次,ECL 化学发光显影。

1.6 生物信息学分析

PCR 扩增 LXRβ 的 3′-UTR 区域通过 Targetscan

和 miRanda 等生物信息学网站分析显示,在 LXRβ mRNA 的 3′-UTR 上存在 miR-7 的可能结合位点,以 HepG2 细胞基因组 DNA 为模板,PCR 扩增包含有 miR-7 可能结合位点的 LXRβ 的 3′-UTR 区域(161 bp)。

1.7　荧光素酶报告基因检测

荧光素酶报告基因检测将从基因组扩增得到的 LXRβ 3′-UTR 片段插入 pMIR-REPORT 的 *Sac* Ⅰ 和 *Hind*Ⅲ酶切位点之间,构建 pMIR/LXRβ 重组质粒。细胞以 1×10^5 密度接种于 48 孔板中,转入 pMIR-REPORT 或 pMIR/LXRβ 重组质粒,同时共转染各种 mimics 或 mimics inhibitors。24 h 后测定 Luc 活性和 β-gal 活性,以各孔 Luc 活性对相应 β-gal 活性进行标化后计算各组实验中荧光素酶相对活性,每个样品设 3 复孔。

1.8　miR-7 对 LXRβ 下游脂质代谢相关基因的作用

待细胞至对数生长期,按细胞密度以 1×10^5 密度接种,转染 miR-7 培养 12 h,分别加入 GW3965(2 μmol/L)或 TO901317(5 μmol/L)处理 24 h,收集细胞提取 RNA,逆转录并进行 Real-time PCR 检测。

1.9　细胞内甘油三酯测定

细胞处理同 1.8,收集细胞,加入 0.2 mL 磷酸盐缓冲液,冰水浴条件下超声破碎(300 W 功率,5 s/次,间隔 30 s,重复 3 次),匀浆液按照甘油三酯测试盒采用酶标仪比色法进行甘油三酯的测定计算。

1.10　统计学分析

采用 GraphPad Prism 5 统计软件分析,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各组间均数比较用单因素方差分析。

2　结果

2.1　MiR-7 结合在 LXRβ mRNA 的 3′-UTR

生物信息学网站(Targetscan 和 miRanda)分析显示,在 LXRβ mRNA 的 3′-UTR 上存在 miR-7 的可能结合位点(图 1)。

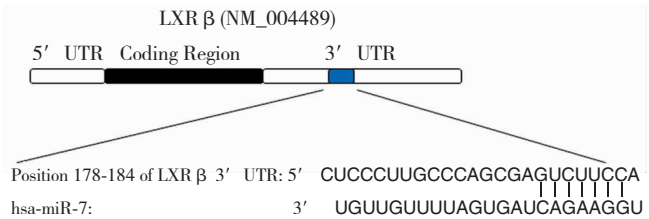
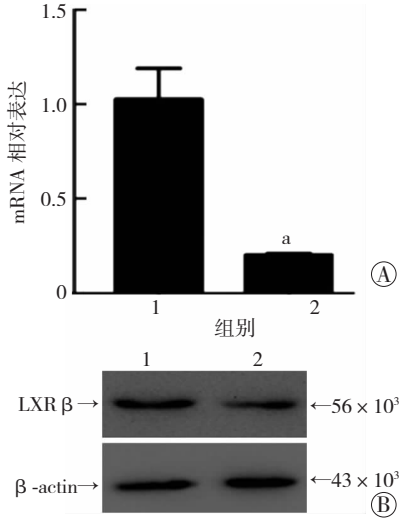


图 1　生物信息学预测 miR-7 在 LXRβ 3′-UTR 区的结合位点

2.2　过表达 miR-7 抑制 LXRβ 的表达

以 miR-7 mimics 或 NC mimics(80 nmol/L)转染 HepG2 细胞,24 h 后收集细胞提取总 RNA 和总蛋白,Real-time PCR、Western blot 检测结果显示:miR-7 可显著抑制 LXRβ 的 mRNA 和蛋白表达($P<0.05$,图 2)。

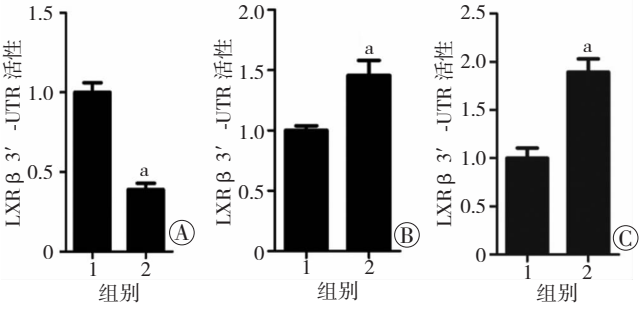


A:Real-time PCR 检测 LXRβ 的表达;B:Western blot 检测 LXRβ 的表达　1:转染 NC mimics 组;2:转染 miR-7 mimics 组;a:$P<0.05$,与转染 NC mimics 组比较

图 2　过表达 miR-7 抑制 HepG2 细胞 LXRβ 的表达

2.3　MiR-7 特异的结合对 LXRβ mRNA 3′-UTR 活性的影响

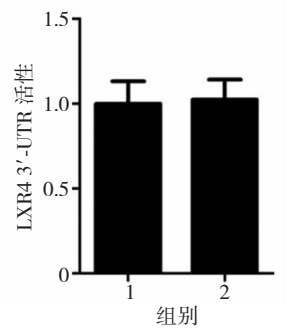
将 pMIR/LXRβ-7 和 miR-7 mimics 或 miR-7inhibitors 共转染 HepG2 细胞,24 h 后进行荧光素酶活性测定,如图 3 所示,过表达 miR-7(即 miR-7 mimics)能显著抑制 pMIR/LXRβ-7 活性($P<0.05$,图 3A);而过表达 miR-7 inhibitors 可以拮抗内源性 miR-7 的作用,使 pMIR/LXRβ-7 的活性增高(图 3B);并且过表达 mir-7 对 pMIR/LXRβ-7 的抑制作用在 miR-7 inhibitors 也过表达的情况下,该抑制作用可被拮抗(图 3C)。上述结果表明,miR-7 能特异地结合在 LXRβ mRNA 的 3′-UTR。



A:双荧光素酶检测过表达 miR-7 对 LXRβ 3′-UTR 活性的影响　1:转染 NC mimics 组;2:转染 miR-7 mimics 组;B:双荧光素酶检测抑制 miR-7 对 LXRβ 3′-UTR 活性的影响　1:转染 NC mimics inhibitors 组;2:转染 miR7 mimics inhibitors 组;C:双荧光素酶检测 miR-7 mimics 和 inhibitors 同时转染对 LXR 3′-UTR 活性的影响　1:同时转染 miR-7 和 NC mimics inhibitors;2:同时转染 miR-7 和 miR 7 mimics inhibitors;a:$P<0.05$,与 1 组比较

图 3　MiR-7 对 LXRβ mRNA 3′-UTR 报告基因活性的影响

将 pMIR/LXRα 和 miR-7 mimics 共转染 HepG2 细胞后进行 Luc 报告基因活性检测,发现 miR-7 对 pMIR/LXRα 的活性并没有显著影响(图 4),以上结果表明 miR-7 能特异性地结合在 LXRβ mRNA 3′-UTR。



1:转染 NC mimics 组;2:转染 miR-7 mimics 组

图 4 过表达 MiR-7 对 pMIR/LXRα mRNA 3′-UTR 的活性无影响

2.4 MiR-7 抑制 LXRβ 激动剂诱导的脂质生成相关靶基因的表达

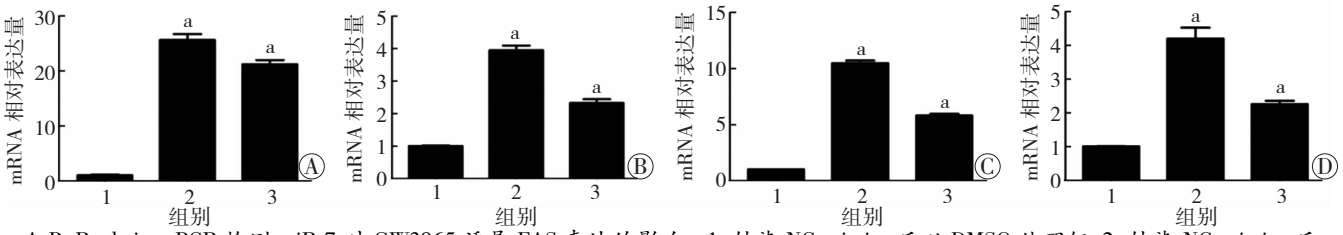
用 miR-7 mimics 或 NC mimics(80 nmol/L)转染 HepG2 细胞。12 h 后,分别加入 GW3965(2 μmol/L)和 TO901317(5 μmol/L)处理 24 h。Real-time PCR 检测结果表明,miR-7 能显著抑制 LXRβ 激动剂诱导的脂质生成相关基因 FAS 和 ACC mRNA 的表达($P<0.05$,图 5)。

2.5 HepG2 细胞内甘油三酯测定

将 miR-7 mimics 或 NC mimics(80 nmol/L)转染 HepG2 细胞后,以 GW3965(2 μmol/L)和 TO901317(5 μmol/L)处理 12 h,然后检测细胞内甘油三酯含量,结果表明,GW3965(2 μmol/L)和 TO901317(5 μmol/L)能明显促进甘油三酯生成,而 miR-7 mimics 能抑制该诱导作用(图 6)。

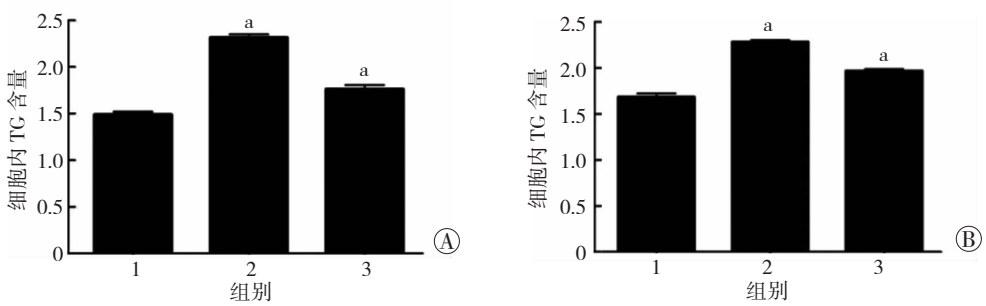
3 讨论

甘油三酯过度合成和堆积导致的肝脂肪性变(hepatic steatosis)与脂肪性肝炎、肝纤维化,甚至是肝癌密切相关,抑制甘油三酯的过度合成将有利于这些疾病的防治。LXRβ 是调节甘油三酯合成的重要分子,其活化后可增强 FAS、ACC 的表达而促进脂肪酸的合成,进而与脂质生成堆积相关疾病的发生、发展密切相关。因此,通过下调 LXRβ 的表达而抑制脂肪酸的过度合成,将有利于缓解甘油三酯合成或堆积导致的相关代谢疾病。近年研究表明,LXRβ 一方面通过配体激活后调控下游靶基因而具有调节代谢、抗炎、抗肿瘤等重要作用[13-14]。另一方面,其自身表达或活性



A-B:Real-time PCR 检测 miR-7 对 GW3965 诱导 FAS 表达的影响 1:转染 NC mimics 后以 DMSO 处理组;2:转染 NC mimics 后以 GW3965(2 μmol/L)处理组;3:转染 miR-7 mimics 后以 GW3965(2 μmol/L)处理组;C-D:Real-time PCR 检测 miR-7 对 TO901317 诱导 ACC 表达的影响 1:转染 NC mimics 后以 DMSO 处理组;2:转染 NC mimics 后以 TO901317(5 μmol/L)处理组;3:转染 miR-7 mimics 后以 TO901317(5 μmol/L)处理组;a:$P<0.05$,与 1 组比较

图 5 过表达 MiR-7 抑制 GW3965、TO901317 诱导的 FAS 和 ACC 表达



A:miR-7 对 GW3965 诱导甘油三酯升高的影响 1:转染 NC mimics 后以 DMSO 处理组;2:转染 NC mimics 后以 GW3965(2 μmol/L)处理组;3:转染 miR-7 mimics 后以 GW3965(2 μmol/L)处理组;B:miR-7 对 TO901317 诱导甘油三酯升高的影响 1:转染 NC mimics 后以 DMSO 处理组;2:转染 NC mimics 后以 TO901317(5 μmol/L)处理组;3:转染 miR-7 mimics 后以 TO901317(5 μmol/L)处理组;a:$P<0.05$,与 1 组比较

图 6 过表达 MiR-7 抑制 GW3965、TO901317 诱导的 HepG2 细胞甘油三酯水平变化

也可受到调控,如 PPAR、ROR、ORP1S 等都可以调控 LXRβ 的表达。而作为转录后调节基因表达的一种重要方式——microRNA,能否调节 LXRβ 的表达,尚不清楚。

MiR-7 抑制脂质生成是近年发现的一项新功能,但其具体分子机制尚不清楚。MiR 调节基因表达时,常结合在靶基因 3′-UTR 而降解 mRNA 或抑制翻译,且目前的生物信息学预测软件或网站也多集中于预测 miR 与靶基因 3′-UTR 的结合。近年研究发现,miR 也可结合在靶基因的 ORF 区发挥作用,但相应的预测软件或网站尚不成熟。因此,在本研究中,我们通过网站(Targetscan 和 Pictar)进行生物信息学预测 miR-7 与 LXRβ mRNA 的 3′-UTR 结合位点,结果发现,在 Targetscan 和 Pictar 网站中,LXRβ mRNA 的 3′-UTR 区都有 miR-7 的可能结合位点,其结合位点在 LXRβ mRNA 的 3′-UTR 178-184(图 1)。

本研究中,过表达 miR-7 可抑制 LXRβ mRNA 及蛋白的表达(图 2A),在探讨其机制时,我们发现,过表达 miR-7 能够显著抑制 LXRβ 3′-UTR 的报告基因活性,而 miR-7 的 inhibitors 可通过拮抗内源性的 miR-7 使 LXRβ 的 3′-UTR 活性升高(图 3B);并且过表达 miR-7 对 LXRβ 3′-UTR 的抑制作用能被其对应的 miR-7 inhibitors 拮抗(图 3C)。然而,过表达 miR-7 对 LXRα 3′-UTR 的活性并没有影响(图 4),上述结果表明 miR-7 能特异地结合在 LXRβ 的 3′-UTR 区,从而抑制 LXRβ 的表达。

在研究 miR-7 抑制 LXRβ 表达与其抑制脂质生成的关系时,我们选择了脂肪酸合酶(FAS)、乙酰 CoA 羧化酶(ACC)两个基因。它们不但在脂肪酸合成中发挥重要作用,而且是 LXRβ 直接靶基因,结果显示,miR-7 能够抑制 LXRβ 激动剂诱导的 FAS、ACC 的表达(图 5)。该结果表明通过下调 LXRβ 而抑制 FAS、ACC 的表达可能是 miR-7 抑制脂质生成的新机制,该研究为进一步揭示 miR-7 在脂质生成中的作用及表达调控机制积累新的理论资料;乃至为探索甘油三酯过度合成导致的相关疾病的防治中,针对过表达 miR-7 抑制“LXRβ→FAS、ACC 通路”而抗脂质生成提供科学依据。

参考文献:

[1] Bouchi R, Takeuchi T, Akihisa M, *et al*. High visceral fat with low subcutaneous fat accumulation as a determinant of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2015, 14: 136. DOI: 10.1186/s12933-015-0302-4

[2] Saponaro C, Gaggini M, Carli F, *et al*. The Subtle Balance between Lipolysis and Lipogenesis: A Critical Point in Metabolic Homeostasis[J]. Nutrients, 2015, 7(11): 9453 - 9474. DOI: 10.3390/nu7115475

[3] Bovenga F, Sabba C, Moschetta A. Uncoupling nuclear receptor LXR and cholesterol metabolism in cancer[J]. Cell Metab, 2015, 21(4): 517 - 526. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.03.002

[4] Bradley M N, Hong C, Chen M, *et al*. Ligand activation of LXR beta reverses atherosclerosis and cellular cholesterol overload in mice lacking LXR alpha and apoE[J]. J Clin Invest, 2007, 117(8): 2337 - 2346.

[5] Archer A, Stolarczyk E, Doria M L, *et al*. LXR activation by GW3965 alters fat tissue distribution and adipose tissue inflammation in ob/ob female mice[J]. J Lipid Res, 2013, 54(5): 1300 - 1311. DOI: 10.1194/jlr.M033977

[6] Schmuth M, Moosbrugger-Martinz V, Blunder S, *et al*. Role of PPAR, LXR, and PXR in epidermal homeostasis and inflammation[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1841(3): 463 - 473. DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.11.012

[7] Hessvik N P, Boekschoten M V, Baltzersen M A, *et al*. LXR {beta} is the dominant LXR subtype in skeletal muscle regulating lipogenesis and cholesterol efflux[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 298(3): E602 - E613. DOI: 10.1152/ajpendo.00553.2009

[8] Hogmoen - Astrand O A, Gikling I, Sylte I, *et al*. Development of new LXR modulators that regulate LXR target genes and reduce lipogenesis in human cell models[J]. Eur J Med Chem, 2014, 74: 258-263. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.01.003

[9] Aalaei - Andabili S H, Rezaei N. MicroRNAs (MiRs) precisely regulate immune system development and function in immunosenescence process[J]. Int Rev Immunol, 2016, 35(1): 57 - 66. DOI: 10.3109/08830185.2015.1077828

[10] He Y, Lin L, Cao J, *et al*. Up-regulated miR-93 contributes to coronary atherosclerosis pathogenesis through targeting ABCA1[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(1): 674 - 681.

[11] Larsen L, Rosenstierne M W, Gaarn L W, *et al*. Expression and localization of microRNAs in perinatal rat pancreas: role of miR-21 in regulation of cholesterol metabolism[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e25997. DOI: 10.1371/journal.pone.0025997

[12] He F, Li J, Mu Y, *et al*. Downregulation of endothelin-1 by farnesoid X receptor in vascular endothelial cells[J]. Circ Res, 2006, 98(2): 192 - 199.

[13] Weiss K, Mihaly J, Liebisch G, *et al*. Effect of synthetic ligands of PPAR alpha, beta/delta, gamma, RAR, RXR and LXR on the fatty acid composition of phospholipids in mice[J]. Lipids, 2011, 46(11): 1013 - 1020. DOI: 10.1007/s11745-011-3593-6

[14] Hessvik N P, Bakke S S, Smith R, *et al*. The liver X receptor modulator 22(S)-hydroxycholesterol exerts cell - type specific effects on lipid and glucose metabolism [J]. J Steroid Biochem Mol Biol. 2012,128(3 - 5):154 - 164. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2011.10.006

(**收稿**:2015-12-01;**修回**:2016-02-29)

(编辑 郭建秀)