

· 综述 ·

过氧化物酶体增殖物激活受体在肝脏疾病中的作用及分子机制研究进展

马盼飞 王超群 谷明旗 麻勇

哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科 省部共建教育部肝脾外科重点实验室 150001

通信作者:麻勇, Email: doctormy80@163.com

【摘要】 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)是一类由配体激活的核转录因子,是非甾体类核受体超家族成员之一。根据其结构及功能的不同,可分为 PPAR α 、PPAR β/δ 及 PPAR γ 3 种亚型。既往的研究结果表明:PPARs 可通过调节目的基因的表达参与脂肪代谢、糖代谢、炎症反应及机体对胰岛素敏感性的调节等多种重要生化反应及生物调节过程。近几年的研究结果表明:PPARs 还具有抗纤维化、减轻组织缺血再灌注损伤以及影响肿瘤细胞生长与分化的效应。随着对肝脏疾病机制研究的不断深入,PPARs 对其发生发展的调控机制也日益受到关注。笔者就近年来 PPARs 在肝脏疾病中的研究进展进行综述。

【关键词】 肝脏疾病; 过氧化物酶体增殖物激活受体; 机制; 新进展

基金项目:国家自然科学基金(81470876、81270527);黑龙江省自然科学基金(LC2018037)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.04.018

Research advances on function and molecular mechanism of peroxisome proliferator activated receptors in liver diseases

Ma Panfei, Wang Chaoqun, Gu Mingqi, Ma Yong

Department of Hepatic Surgery, Key Laboratory of Ministry of Education, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Ma Yong, Email: doctormy80@163.com

【Abstract】 Peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) are ligand activated nuclear transcription factors and one of the members of the non steroidal nuclear receptor superfamily. It can be divided into PPAR alpha, PPAR beta / delta and PPAR gamma three subtypes according to the different of its structure and function. Previous studies showed that PPARs participated in biochemical reactions and the regulation of other important biological activities such as lipogenesis, glucose metabolism, inflammation, insulin sensitivity and so on. Recent researches showed that PPARs also had effect of anti-fibrosis, protecting ischemia-reperfusion injury and inhibiting the growth and differentiation of tumor cells. This article reviewed the recent research progress of PPARs in these liver diseases.

【Key words】 Liver disease; Peroxisome proliferator activated receptors; Mechanism; Research advance

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81470876, 81270527); Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (LC2018037)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.04.018

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptors, PPARs)是非甾体类核受体超家族成员之一,按其结构及功能的不同,可分为 PPAR α 、PPAR β/δ 及 PPAR γ 3 种亚型。这 3 种亚型由不同的基因编码,其中 PPAR α 由 468 个氨基酸残基组成,位于人的第 22 号染色体,包含 8 个外显子;PPAR β/δ 由 441 个氨基酸残基组成,位于人的染色体 6p21.2~p21.1,包含 11 个外显子;而 PPAR γ 由 479 个氨基酸残基组成,位于人的染色体 3p25,包含 9 个外显子。PPARs 与配体结合才能发挥调控作用,目前已知的 PPARs 配体分为天然配体和合成配体两类。天然配体包括脂肪酸及其代谢衍生物和前列腺素衍生物等,合成配体包括调血脂药物、糖尿病治疗药物、非甾体类解热镇痛抗炎药物等。

PPAR α 在肝脏、骨骼肌、心肌等组织中呈高水平表达,在调节脂肪代谢、糖代谢,促进胆汁合成与分泌,参与氧化应激及抗纤维化等方面具有重要作用。PPAR β/δ 的主要功能为参与脂肪代谢、糖代谢、炎症反应以及肿瘤的发生、发展等,但在组织中表达广泛且无特异性,因此,其研究相对较少。PPAR γ 主要在脂肪组织中呈高表达,其功能比较复杂,既参与脂肪代谢、糖代谢、炎症反应,又能改善心脏衰竭及心室重构,还具有抗动脉粥样硬化、抗纤维化以及诱导肿瘤细胞分化和凋亡的作用。

1 PPARs 与非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病的发病机制尚未明确,目前认为其与脂肪代谢异常、胰岛素抵抗及氧化应激等造成的“二次打击”有关。Mello 等^[1]的研究结果显示:在肝细胞中 PPAR α 能诱导参与脂肪酸转运的肉碱棕榈酰转移酶和参与脂肪酸氧化的解耦联蛋白基因表达,促进脂肪酸运输至线粒体或过氧化物酶体经 β 或 ω 氧化途径降解,还能增加丙二酰辅酶 A 脱羧酶降解脂肪酸生物合成的前体丙二酰辅酶 A 的表达,抑制脂肪的生成途径。Wang 等^[2]的研究结果显示:PPAR α 是脂肪代谢途径的转录调节因子之一,也是肝内微 RNA 的直接靶点,其中 miR-21-PPAR α 和 miR-34a-PPAR α 可能成为非酒精性脂肪性肝病治疗的靶点。PPAR β/δ 的研究较少,其生物学效应和医学应用近几年才被关注。PPAR δ 激动剂 GW501516 可通过调节腺苷酸活化蛋白激酶磷酸化,减少活性氧自由基的产生,抑制促炎细胞因子的释放、炎症小体的激活及脂质过氧化,这种抗炎作用被认为与改善小鼠肝脏脂

肪变性有关^[2-3]。PPAR γ 在脂肪组织中表达量最高,是脂肪组织发育及功能的主要调节因子,在刺激干细胞分化成脂肪细胞和脂肪细胞成熟方面起着关键作用^[2]。Luo 等^[4]的研究结果显示:PPAR γ 激动剂罗格列酮通过调节巨噬细胞或库普弗细胞 M1 表型和 M2 表型的平衡,使巨噬细胞或库普弗细胞从 M1 表型向 M2 表型极化,减轻肝脂肪变性以及局部炎症反应,从而抑制非酒精性脂肪性肝病的发生与发展。PPAR γ 还可通过诱导葡萄糖转运因子、胰岛素受体底物、磷脂酰肌醇-3-羟激酶、脂蛋白脂肪酶等基因的表达,增加葡萄糖敏感性及脂肪酸的吸收与动员,促进葡萄糖与脂肪酸的氧化供能,并抑制外周脂肪组织的分解和再分布,减轻大鼠肝脏的脂肪堆积^[5]。上述研究结果表明:PPARs 可以通过多种途径抑制非酒精性脂肪性肝病的发生与发展。

2 PPARs 与肝脏炎症反应和缺血再灌注损伤

目前大多数学者认为缺血再灌注引起活性氧自由基激增、炎症反应、氧化应激及细胞凋亡是导致器官缺血再灌注损伤发生、发展的关键。近年来有学者的细胞实验结果显示:PPAR α 激动剂 Wy14643 能通过抑制超氧化物歧化酶和谷胱甘肽的失活,减少活性氧生成并加速其清除,同时下调肝细胞内丙二醛、ALT 的含量,抑制肝细胞脂质过氧化,减轻肝细胞缺血再灌注损伤^[6-7]。最新研究结果表明:激活的 PPAR α 除了通过抑制核因子- κ B、调节信号转录因子和转录激活因子 1 相关炎症信号的活化,降低促炎细胞因子和趋化因子的表达,实现抗炎活性,还可通过促进自噬,抑制急性肝衰竭期肝脏炎症反应及肝细胞凋亡,从而产生肝脏保护作用,这为肝脏炎症反应和缺血再灌注损伤提供了新的治疗思路^[8-9]。PPAR β/δ 受体的表达无组织特异性,在缺血再灌注损伤中的研究甚少。Chehaibi 等^[10]关于 PPAR β/δ 受体激动剂 GW0742 治疗缺血性脑损伤的机制研究结果显示:GW0742 能够降低肝脏中趋化因子、血清淀粉样蛋白 A 以及促炎细胞因子的表达量,保护缺血再灌注的脑组织,但 PPAR β/δ 受体激动剂是否在肝脏缺血再灌注损伤中具有同样的作用,有待进一步研究结果证实。Liu 等^[11]的实验结果显示:PPAR γ 激动剂罗格列酮能通过激活核因子 κ B,降低 ALT、髓过氧化物酶、MMP-9 及血管细胞黏附分子-1 的表达水平,明显减轻肝脏缺血再灌注损伤。另有研究结果显示:低剂量 (<25 μ mol/L) 的罗格列酮通过上调 PTEN 基因的表达,可显著抑制脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞产生一氧化氮、前列腺素 E2 及蛋白激酶 B 的激活,抑制炎症反应^[12]。Chen 等^[13] 和 Yang 等^[14] 的研究结果显示:PPAR γ 激动剂通过激活 FAM3A-ATP-Akt 通路,抑制肝脏炎症反应和减轻氧化应激,对肝脏缺血再灌注损伤有保护作用。Alqahtani 和 Mahmoud^[15] 的研究结果显示:PPAR γ 的激活可以促进谷胱甘肽过氧化物酶 3、超氧化物歧化酶、线粒体解耦联蛋白和血红素加氧酶 1 的表达,防止氧化应激,又可以抑制核因子- κ B 的激活,从而抑制促炎细胞因子的产生,发挥抗炎作用;还可以通过诱导 B 细胞淋巴瘤-2 (B cell lymphoma-2, Bcl-2) 和丝裂原激活

的蛋白激酶途径,实现抗凋亡作用。上述研究结果显示:PPARs 抑制肝脏缺血再灌注损伤主要是通过抗活性氧自由基生成、抗氧化应激、抑制肝脏炎症反应和细胞凋亡实现。

3 PPARs 与肝纤维化

肝纤维化演变成肝硬化是一个连续过程,肝星状细胞由静止型转变为激活型,增殖加速并产生过量的细胞外基质在肝脏中积累是肝纤维化的基础。PPAR α 和 PPAR γ 在抗肝纤维化中具有重要作用。Chen 等^[16] 的研究结果显示:内源性 PPAR α 配体油酰乙醇胺能显著抑制肝纤维化模型中小鼠肝细胞 TGF- β 1 和基质重塑酶的基因表达,降低血清 ALT、AST、TG 水平,从而有效抑制肝星状细胞的活化和肝纤维化。另有研究结果显示:PPAR α 激活剂非诺贝特可抑制环氧合酶-1 的表达及血栓素 A2 释放,改善血管内皮细胞的功能紊乱,降低门静脉压力,在一定程度上抑制肝纤维化的发生与发展^[17]。有研究结果显示:PPAR γ 激动剂能抑制 p-Akt 和 Bcl-2 的表达,诱导肝星状细胞凋亡^[18]。Choi 等^[19] 的研究结果表明:激活的 PPAR γ 可下调 TGF- β 1/Smad 信号,抑制肝星状细胞产生过多的 I 型胶原、 α -平滑肌肌动蛋白,使活化的肝星状细胞转化为静止期,从而抑制肝星状细胞的增殖及细胞外基质产生,发挥抗肝纤维化作用。Jin 等^[20] 的研究结果显示:姜黄素通过激活 PPAR γ 诱导 p53 基因,促进肝星状细胞衰老标记物 P16、P21 和高迁移率族蛋白 A1 的表达,又可以抑制肝星状细胞 I 型胶原、 α -平滑肌肌动蛋白的表达,从而导致活化的肝星状细胞生长停滞和衰老,延缓纤维化。Zhang 等^[21] 的研究结果显示:PPAR γ 通过抑制血小板衍生因子 β 介导的血管生成信号转导,降低血管内皮细胞的运动能力及 VEGF 的表达,抑制肝纤维化病理性血管生成。综上所述,PPARs 可以通过多种途径参与肝纤维化的发生过程,但确切机制还有待进一步研究结果证实。

4 PPARs 与肝癌

肿瘤细胞增殖与凋亡的失衡是肿瘤发生和发展的关键环节。Zhang 等^[22] 和 Vitale 等^[23] 的研究结果显示:PPAR α 通过抑制核因子- κ B 启动子活性,降低 p65、p50 的磷酸化和 Bcl-2 蛋白的水平,提高核因子- κ B 抑制蛋白 α 的表达,显著抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡。另有研究表明,PPAR α 激动剂氯贝特抑制核因子- κ B 介导的 caspase-3 的活化,诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡;非诺贝特通过增加 C 端调节蛋白的表达,抑制 Huh 7 肝癌细胞的增殖,还能通过增加内源性血管生成抑制剂凝血酶敏感素-1 的表达,抑制肿瘤血管的生成,从而抑制肝癌的发生和发展^[24]。PPAR γ 天然配体 15-脱氧-前列腺素 J2 抑制核因子- κ B,诱导细胞凋亡,而合成配体罗格列酮、曲格列酮等通过降低 c-Myc、Bcl-2、VEGF 和成纤维细胞因子的表达,抑制肿瘤细胞增殖,并诱导细胞凋亡^[24-25]。Cheung 等^[26] 的研究结果显示:PPAR γ 在肝癌细胞中的直接效应物是 CITED2,经腺病毒将 PPAR γ 导入 Hep3B、HepG2 和 Huh7 细胞,能显著增加这 3 种肝癌细胞系

中 CITED2 mRNA 的表达,上调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、抗增殖调节剂 $\alpha 1$ 、促凋亡因子、抑癌基因 maspin 等的表达,下调细胞周期调控因子细胞周期蛋白 D1、癌基因端粒酶逆转录酶及侵袭和(或)转移相关基因 MMP-2 的表达,进而阻止肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞衰老凋亡,抑制肝癌的发生与发展。另有研究结果表明:PPAR γ 过表达可抑制 SEPT2 的表达,从而下调 MMP-2 和 MMP-9,发挥抑癌作用^[27]。高剂量(25~100 $\mu\text{mol/L}$) 罗格列酮通过上调 PTEN 基因的表达,可抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶磷酸化,阻断活性氧自由基生成,还可以导致细胞 G1 期阻滞,促进肿瘤细胞凋亡,并抑制肿瘤细胞生长^[12]。曲格列酮不仅通过增加 p21 和 p27 来抑制细胞增殖,而且通过 PI3K-Akt 途径诱导肝癌细胞凋亡^[28]。PPAR β/δ 可介导细胞周期蛋白 E1 和 VEGF 的表达,促进肿瘤的进展,也可促进组氨酰转移核糖核酸合成酶诱导的细胞衰老,从而抑制肿瘤的发生^[24]。以上研究结果表明:PPAR α 、PPAR γ 对肝脏肿瘤的发生发展具有重要抑制作用。然而,PPAR β/δ 抑制或促进肿瘤发展的具体机制有待进一步研究。

5 PPARs 与酒精性肝病

酒精性肝病是长期大量饮酒造成的肝脏损害,近年来有逐年增多趋势,此类肝脏疾病的预防和治疗越来越受重视^[29-30]。Lebrun 等^[31]的研究结果显示:乙醇喂养的小鼠经 PPAR α 激动剂 Wy14-643 治疗后,能够抑制枯否细胞的活化,改善肝脏胰岛素抵抗,降低小鼠肝脏中核因子- κB 调节的促炎因子、趋化因子和炎症细胞的活性,从而保护机体免受乙醇诱导的肝脂肪变性、肝脏炎症和肝纤维化。另有研究结果显示:PPAR α 通过增强慢性饮酒的小鼠线粒体功能,促进脂肪酸和胆汁酸的代谢,抑制小鼠酒精性肝病的发展^[32]。Li 等^[33]的研究结果显示:汉黄芩素能够通过增加 PPAR γ 的表达和活性,抑制核因子- κB -p-p65 的活性,显著降低炎症细胞因子 TNF α 和 IL-6 的释放和表达,从而减轻酒精性肝病发病过程中的肝脏炎症反应。然而,Zhang 等^[34]的研究结果显示:PPAR γ 基因敲除可阻断脂肪生成相关基因的表达,显著降低酒精诱导的炎性趋化因子和炎细胞浸润,明显减轻酒精诱导的脂质积累和肝脏炎症。这与此前的研究结果截然相反,因此,PPAR γ 是否对酒精性肝病具有保护作用,需要进一步研究结果证实。

6 PPARs 与肝炎病毒感染

PPARs 在肝炎病毒感染中也扮演着重要的角色。Du 等^[35]在小鼠体内实验结果显示:合成的 PPAR 激动剂非诺贝特和罗格列酮可在转录水平上显著增加 HBV mRNA 的表达,促进 HBV 复制,而且小鼠肝脏中乙型肝炎病毒核心抗原的表达也明显升高。Ban 等^[36]的研究结果显示:PPAR α 和 PPAR β/δ 拮抗剂可以有效抑制 HCV RNA 复制。以上研究结果表明 PPARs 的激活可促进肝炎病毒复制。然而,进一步研究结果表明:PPARs 还具有抗肝炎病毒相关性肝

症、肝纤维化和肝癌的作用^[37-38]。有研究结果显示:PPAR γ 通过抑制促炎细胞因子如 TNF α 和 IL-6 的表达,参与抗炎反应,在慢急性乙型肝炎肝衰竭中起保护作用,同时启动子甲基化导致 PPAR γ 沉默,可促进慢性乙型肝炎患者肝炎和肝纤维化的发生与发展^[37]。Balandaram 等^[38]的研究结果显示:PPAR β/δ 通过下调血清中 ALT、肝细胞周期蛋白 D1、原癌基因 c-myc 及 TNF α mRNA 的表达,调节枯否细胞的抗炎活性,促进肝癌细胞凋亡,抑制 HBV 转基因小鼠肝肿瘤的生长与转移。以上研究为肝炎病毒感染的治疗提供了新的思路,同时提示病毒性肝炎患者使用 PPAR 激动剂类药物时,需要监测病毒载量。

7 小结

PPARs 发现已近 30 年,学者对 PPAR 各亚型及其受体的结构和功能有了更深入的认识。笔者相信随着分子生物学、基因组学等相关学科的进一步发展,研究者能够更加深入地阐明 PPARs 在肝脏疾病中的作用机制,为临床治疗策略的制订以及以 PPARs 为靶点的药物研发提供新的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mello T, Materozzi M, Galli A. PPARs and Mitochondrial Metabolism: From NAFLD to HCC [J]. PPAR Res, 2016, 2016: 7403230. DOI: 10.1155/2016/7403230.
- [2] Wang N, Kong R, Luo H, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J]. PPAR Res, 2017, 2017(16): 1-8. DOI: 10.1155/2017/6561701.
- [3] Lee HJ, Yeon JE, Ko EJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-delta agonist ameliorated inflammasome activation in non-alcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(45): 12787-12799. DOI: 10.3748/wjg.v21.i45.12787.
- [4] Luo W, Xu Q, Wang Q, et al. Effect of modulation of PPAR γ activity on Kupffer cells M1/M2 polarization in the development of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Sci Rep, 2017, 7: 44612. DOI: 10.1038/srep44612.
- [5] Sato D, Oda K, Kusunoki M, et al. PPAR γ activation alters fatty acid composition in adipose triglyceride, in addition to proliferation of small adipocytes, in insulin resistant high-fat fed rats [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 773: 71-77. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.01.012.
- [6] Chen K, Li YH, Xu SQ, et al. Protective effects of peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist, Wy14643, on hypoxia/reoxygenation injury in primary rat hepatocytes [J]. PPAR Res, 2012, 2012: 547980. DOI: 10.1155/2012/547980.
- [7] Gao Z, Li YH. Antioxidant Stress and Anti-Inflammation of PPAR α on Warm Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury [J]. PPAR Res, 2012, 2012: 738785. DOI: 10.1155/2012/738785.
- [8] Ren F, Zhang L, Zhang X, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase 3 β promotes autophagy to protect mice from acute liver failure mediated by peroxisome proliferator-activated receptor α [J]. Cell Death Dis, 2016, 7(3): e2151. DOI: 10.1038/cddis.2016.56.
- [9] Jiao M, Ren F, Zhou L, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α activation attenuates the inflammatory response to protect the liver from acute failure by promoting the autophagy pathway [J]. Cell Death Dis, 2014, 5(8): e1397. DOI: 10.1038/cddis.2014.361.
- [10] Chehaibi K, le Maire L, Bradoni S, et al. Effect of PPAR- β/δ

- agonist GW0742 treatment in the acute phase response and blood-brain barrier permeability following brain injury [J]. *Transl Res*, 2017, 182:27-48. DOI:10.1016/j.trsl.2016.10.004.
- [11] Liu YI, Liu Z, Chen Y, et al. PPAR γ activation reduces ischemia/reperfusion-induced metastasis in a murine model of hepatocellular carcinoma [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11 (2): 387-396. DOI: 10.3892/etm.2015.2934.
- [12] Lin CF, Young KC, Bai CH, et al. Rosiglitazone Regulates Anti-Inflammation and Growth Inhibition via PTEN [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(2): 787924. DOI: 10.1155/2014/787924.
- [13] Chen Z, Wang J, Yang W, et al. FAM3A mediates PPAR γ 's protection in liver ischemia-reperfusion injury by activating Akt survival pathway and repressing inflammation and oxidative stress [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (30): 49882-49896. DOI: 10.18632/oncotarget.17805.
- [14] Yang W, Chen J, Meng Y, et al. Novel Targets for Treating Ischemia-Reperfusion Injury in the Liver [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (5). pii: E1302. DOI: 10.3390/ijms19051302.
- [15] Alqahtani S, Mahmoud AM. Gamma-Glutamylcysteine Ethyl Ester Protects against Cyclophosphamide Induced Liver Injury and Hematologic Alterations via Upregulation of PPAR γ and Attenuation of Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 4016209. DOI: 10.1155/2016/4016209.
- [16] Chen L, Li L, Chen J, et al. Oleylethanolamide, an endogenous PPAR- α ligand, attenuates liver fibrosis targeting hepatic stellate cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(40): 42530. DOI: 10.18632/oncotarget.6466.
- [17] Rodríguez-Vilarrupla A, Laviña B, García-Calderó H, et al. PPAR α activation improves endothelial dysfunction and reduces fibrosis and portal pressure in cirrhotic rats [J]. *J Hepatol*, 2012, 56 (5): 1033-1039. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.008.
- [18] Zhu D, Wang J, Sun X, et al. Septin4_{i1} regulates apoptosis in hepatic stellate cells through peroxisome proliferator-activated receptor- γ /Akt/B-cell lymphoma 2 pathway [J]. *J Histochem Cytochem*, 2015, 63 (3): 163-169. DOI: 10.1369/0022155414567230.
- [19] Choi JH, Jin SW, Choi CY, et al. Capsaicin Inhibits Dimethylnitrosamine-Induced Hepatic Fibrosis by Inhibiting the TGF- β 1/Smad Pathway via Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Activation [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65 (2): 317-326. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b04805.
- [20] Jin H, Lian N, Zhang F, et al. Activation of PPAR γ /P53 signaling is required for curcumin to induce hepatic stellate cell senescence [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7 (4): e2189. DOI: 10.1038/cddis.2016.92.
- [21] Zhang F, Kong D, Chen L, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ interrupts angiogenic signal transduction by transrepression of platelet-derived growth factor- β receptor in hepatic stellate cells [J]. *J Cell Sci*, 2014, 127 (Pt 2): 305-314. DOI: 10.1242/jcs.128306.
- [22] Zhang N, Chu ES, Zhang J, et al. Peroxisome proliferator activated receptor alpha inhibits hepatocarcinogenesis through mediating NF- κ B signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2014, 5 (18): 8330-8340. DOI: 10.18632/oncotarget.2212.
- [23] Vitale SG, Laganà AS, Nigro A, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Modulation during Metabolic Diseases and Cancers; Master and Minions [J]. *PPAR Res*, 2016, 2016: 6517313. DOI: 10.1155/2016/6517313.
- [24] Gou Q, Gong X, Jin J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are potential drug targets for cancer therapy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (36): 60704-60709. DOI: 10.18632/oncotarget.19610.
- [25] Nojima H, Kuboki S, Shinoda K, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibits tumor growth by negatively regulating nuclear factor- κ B activation in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2016, 23(9): 574-584. DOI: 10.1002/jhpb.378.
- [26] Cheung KF, Zhao J, Hao Y, et al. CITED2 is a novel direct effector of peroxisome proliferator-activated receptor γ in suppressing hepatocellular carcinoma cell growth [J]. *Cancer*, 2013, 119 (6): 1217-1226. DOI: 10.1002/cncr.27865.
- [27] Cao LQ, Shao ZL, Liang HH, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) inhibits hepatoma cell growth via downregulation of SEPT2 expression [J]. *Cancer Lett*, 2015, 359(1): 127-135. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.01.004.
- [28] Hsu HT, Chi CW. Emerging role of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2014, 1: 127-135. DOI: 10.2147/JHC.S48512.
- [29] 宋阳,周飞.《2018年欧洲肝病学会临床实践指南:酒精性肝病管理》摘译 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34 (7): 1415-1419. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.07.010.
- [30] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.酒精性肝病防治指南(2018年更新版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 939-946. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.006.
- [31] Lebrun V, Molendi-Coste O, Lanthier N, et al. Impact of PPAR- α induction on glucose homeostasis in alcohol-fed mice [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 125(11): 501-511. DOI: 10.1042/CS20130064.
- [32] Li HH, Tyburski JB, Wang YW, et al. Modulation of fatty acid and bile acid metabolism by PPAR α protects against alcoholic liver disease [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2014, 38(6): 1520-1531. DOI: 10.1111/acer.12424.
- [33] Li HD, Chen X, Yang Y, et al. Wogonin attenuates inflammation by activating PPAR- γ in alcoholic liver disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50: 95-106. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.06.013.
- [34] Zhang W, Sun Q, Zhong W, et al. Hepatic Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Signaling Contributes to Alcohol-Induced Hepatic Steatosis and Inflammation in Mice [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40(5): 988-999. DOI: 10.1111/acer.13049.
- [35] Du L, Ma Y, Liu M, et al. Peroxisome Proliferators Activated Receptor (PPAR) agonists activate hepatitis B virus replication in vivo [J]. *Virol J*, 2017, 14 (1): 96. DOI: 10.1186/s12985-017-0765-x.
- [36] Ban S, Ueda Y, Ohashi M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor delta antagonists inhibit hepatitis C virus RNA replication [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23 (17): 4774-4778. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.07.005.
- [37] Zhao ZH, Fan YC, Zhao Q, et al. Promoter methylation status and expression of PPAR- γ gene are associated with prognosis of acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. *Clin Epigenetics*, 2015, 7 (1): 115. DOI: 10.1186/s13148-015-0149-2.
- [38] Balandaram G, Kramer LR, Kang BH, et al. Ligand activation of peroxisome proliferator-activated receptor- β / δ suppresses liver tumorigenesis in hepatitis B transgenic mice [J]. *Toxicology*, 2016, 363-364: 1-9. DOI: 10.1016/j.tox.2016.07.010.

(收稿日期: 2019-03-14)

本文引用格式

马盼飞,王超群,谷明旗,等.过氧化物酶体增殖物激活受体在肝脏疾病中的作用及分子机制研究进展 [J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18 (4): 403-406. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.04.018.

Ma Panfei, Wang Chaoqun, Gu Mingqi, et al. Research advances on function and molecular mechanism of peroxisome proliferator activated receptors in liver diseases [J]. *Chin J Dig Surg*, 2019, 18 (4): 403-406. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.04.018.