

PPAR_γ激动剂荧光探针法研究进展

申坤容, 魏含笑, 李永福, 王英骥* (哈尔滨医科大学药学院, 哈尔滨 150081)

摘要: 过氧化物酶增殖激活受体(peroxisome proliferator activated receptors, PPARs)属于核激素受体家族中的配体激活受体, 包括3种亚型: PPAR_α、PPAR_{β/δ}和PPAR_γ。PPAR_γ具有增强机体对胰岛素敏感性, 调节体内糖平衡以及脂肪分化、生成等多种生物学功能。通过荧光探针法研究PPAR_γ与配体结合, 对研究PPAR_γ激动剂作用机制及筛选PPAR_γ激动剂具有重要的意义。本文针对新型荧光探针法探究PPAR_γ与配体的结合能力以及筛选PPAR_γ激动剂研究进行综述。

关键词: PPAR; 激动剂; 荧光探针法; 亲和力

中图分类号: R917

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2020)01-0120-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.01.024

引用本文: 申坤容, 魏含笑, 李永福, 等. PPAR_γ激动剂荧光探针法研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(1): 120-124.

Progress in Fluorescent Probes for PPAR Gamma Agonists

SHEN Kunrong, WEI Hanxiao, LI Yongfu, WANG Yingji* (College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

ABSTRACT: Peroxisome proliferator activated receptors(PPARs) are ligand-activated receptors in the nuclear hormone receptor family, including three subtypes: PPAR_α, PPAR_{β/δ} and PPAR_γ. PPAR_γ has many biological functions, such as enhancing insulin sensitivity, regulating sugar balance, adipose differentiation and formation. The study of PPAR_γ binding to ligand by fluorescent probe method has great significance for studying the mechanism of PPAR_γ agonist and screening PPAR_γ agonists. This review summarizes the novel fluorescent probe method to explore the binding ability of PPAR_γ to ligands and the screening of PPAR_γ agonists.

KEYWORDS: PPAR; agonist; fluorescence probe; affinity

过氧化物酶增殖激活受体(peroxisome proliferator activated receptors, PPARs)是核激素受体家族中的配体激活受体, 在不同物种中发现3种亚型, 即PPAR_α、PPAR_{β/δ}和PPAR_γ, 调控众多细胞内代谢过程, 属于配体诱导的核受体^[1]。PPAR_α激动剂可激活PPAR_α使其在肝脏、骨骼肌、肾脏、心脏和血管壁中高水平表达, 在脂肪和软骨中的表达量相对较低。PPAR_{β/δ}激动剂激活PPAR_{β/δ}使其在体内广泛表达, 在脑、胃、结肠内的表达量相对较高^[2]。PPAR_γ的基因可转录成4种不同的PPAR_γ mRNA, 却仅能翻译出2种蛋白(PPAR_γ1和PPAR_γ2)。PPAR_γ1在大多数细胞中均有分布, PPAR_γ2则主要分布在脂肪细胞中。PPAR_γ主要由4个功能结构域组成, 包括: 氨基端结构域、DNA结合结构域、转录活性调节结构域和配基结合结构域^[3]。PPAR_γ被激活成为重要的细胞分化转录因子, 且在糖代谢、脂代谢、动脉粥样硬化形成中起重要作用^[4]。PPAR_γ配体作用后表现出

一些不良反应, 如浮肿、体质量增加以及Ldl胆固醇水平提高等。此外有研究证实PPAR_γ能够刺激促炎受体CD14、CD11b/CD1的表达, 针对PPAR_γ激动剂可能产生的一些不良反应仍有待于进一步研究^[5]。

在不同的结构域有不同作用靶点, 对应相应的配体, 包括天然激动剂、合成激动剂和拮抗剂等^[6]。PPARs与各自的配体结合后引起本身构象变化, 调控靶基因表达。PPARs与配体结合后, 厚朴酚(I)与视黄醇类X受体形成异二聚体, 增强与PPAR_γ的亲和力, 进而与靶基因启动子上游的PPAR反应元件结合, 调节靶基因的转录。其配体为脂溶性分子, 受体与配体结合后, 主要通过调节靶基因的表达发挥生物学作用^[1]。探讨PPAR_γ激动剂作为新型药物靶标成为研究热点, 期望通过保护基团、修饰等方法改变使其更具有靶向治疗的特性, 提高疗效, 同时能够减少不良反应^[6]。

荧光探针由荧光基团、连接基团和识别基团3

基金项目: 国家大学生创新创业训练计划项目(201710226019, 201810226076)

作者简介: 申坤容, 女 Tel: 18385206343 E-mail: 1546114123@qq.com

*通信作者: 王英骥, 男, 博士, 硕导 Tel: (0451)86699342

E-mail: wangyjhm@163.com

部分组成,若给予紫外照射,荧光基团获得能量从基态变成激发态^[7],于是从高能轨道跃迁到低能轨道发射荧光,从而达到稳定状态。且其发光的短波范围多在 300~500 nm,超出此范围所产生的荧光具有一定的光毒性。在此范围下,选择适当的小分子作为探针与配体相互作用^[8],发生构象变化而产生荧光信号,进而根据其信号强度的变化来反映配体与受体间的结合状态^[9]。由于荧光探针法操作简单、灵敏度高、选择性强,而被广泛用于离子和小分子检测、酶活性以及蛋白结合情况等领域^[10]。

依据不同的荧光探针结构和功能,主要将其分为结合型荧光探针法、反应型荧光探针法和增强型荧光探针法。其中结合型荧光探针主要通过共价键链接识别基团和荧光基团,在荧光发射长波区 Stokes 位移较大,依据荧光强度的变化实现对分析物的检测^[11];反应型荧光探针主要基于荧光分子与目标化合物结合,致使探针的荧光性质发生改变,从而达到检测目标化合物的目的,其具有对目标化合物的高效识别性和不可逆性^[12];增强型荧光探针利用与识别基团结合能力的强弱来检测目标化合物^[11]。

近年来,为缩短新药研发周期、降低新药研发成本和提高新药命中率,高新技术逐渐发展为双分子荧光显微成像技术。双分子荧光吸收是分子从基态跃迁到激发态的过程中吸收 2 个较低能量的近红外区的光子而产生荧光。其主要以特定的探针标记特定的分子后通过成像技术观察,对活体状态下的生物过程进行细胞和分子水平上的定性和定量研究,高通量筛选药物。通过双分子荧光成像技术则其探测深度可>2.8 cm,分辨率高、灵敏度高且能实时检测,但目前对于双分子荧光探针成像技术在药物等研究领域相对滞后^[13]。而在生物医学领域,荧光探针对于机体是否有不良反应,成为选择合适的分子作为荧光基团的重要标准^[6]。

1 PPAR_γ 激动剂荧光探针法

1.1 结合型荧光探针法研究 PPAR_γ 配体

PPAR_γ 的激动剂配体存在差异性。将含有 PPAR_γ 基因质粒(PIRES-PPAR_γ)、萤火虫荧光素酶报告基因质粒(PPPRE×3-TK-Luciferase)和内参照质粒(PRL-TK)以不同比例转染入细胞中,在特定条件下添加荧光素酶,检测其活性并进行比对分析。在 2:6:1 的比例下,检测活性最大,PPAR_γ

与其配体结合能力最强^[14]。同时在特定条件下,PPAR_γ 与配体结合所形成的结晶配合物状态,表明 PPAR_γ 对一些药物具有高度选择性,同时发现其晶体配合物的形态和发出的信号也有高度的差异性,表明不同的转录因子由于其三维结构差异,导致对新型 PPAR_γ 的诱导能力不同,致使 PPAR_γ 与配体的亲和力表现出一定的差异性^[15-16]。

研究目的蛋白生物学功能时,以烯酮化合物和叠氮化合物作为双功能配体,PPAR_γ 为靶蛋白,荧光素为探针。通过 ESL-质量分析和 X 射线结晶分析方法揭示 PPAR_γ 与配体的结合部位和结合方式^[17]。在 1-苯胺基萘-8-磺酸与 PPAR_γ 结合的情况下,通过荧光染料竞争 1-苯胺基萘-8-磺酸 PPAR_γ 配体检测和量化 PPAR_γ 的配体结合。根据荧光各向异性这一特性,诱导 PPAR_γ 与荧光标记肽(SRC-1)相互作用^[18]。而 MCAM 基因敲除会影响 PPAR_γ 诱导和 PPAR_γ 激动剂的基因表达^[19]。在含荧光标记肽(SRC-1)和 PPAR_γ 溶液中加入 PPAR_γ 配体,极化条件下,用琥珀密码子荧光探针法进行荧光检测 PPAR_γ 与配体激动剂结合形式,如法尼醇(2.89 μmol·L⁻¹)和比辛(21.1 μmol·L⁻¹)等 PPAR_γ 激活物的荧光偏振度显著增加,计算出其离解作用常数(KD),反映 PPAR_γ 与配体的亲和力大小,进而表明结合的能力和稳定性^[20]。

1.2 反应型荧光探针法研究 PPAR_γ 配体

探针在结合过程中,多以非键合形式结合。检测小分子时,多数会发生旧化学键断裂和新化学键形成,而并非以配位和氢键相结合,产生特殊的光化学信号,通过检测其信号的变化程度来反映小分子的活性以及受体与配体亲和力大小。主要有化学键断裂反应、化学键形成反应和形成荧光的串联反应^[21]。

反应型荧光探针较敏感,能够实时检测其产生的荧光信号^[22],进而通过检测出的荧光信号的强度变化来反映受体与激动剂的结合情况^[23]。然而长期以来,在氧化反应、氧化还原反应等反应中,探针自由基与氧、超氧化物和各种抗氧化分子发生反应所得的产物会影响荧光信号,氧化剂会掩蔽封闭基团的亲核攻击所产生的荧光,可用小分子荧光探针检测细胞活性氧的种类^[24]。活性氧主要产生于线粒体,其生理功能与人类的疾病密切相关,如细胞信号转导、损害核酸蛋白质和诱导氧化应激等,选择用小分子荧光探针检测其内

在活性,从而检测和识别它^[25]。其含量对细胞调控起至关重要的作用,反应型罗丹明类荧光探针法检测其结构和络合状态,即以反应型活性氧化物(reactive oxygen species, ROS)为探针,罗丹明与 ClO⁻反应过程中,罗丹明被水解,在 550 nm 处罗丹明与 ClO⁻的浓度呈线性关系^[21,26]。

在研究其治疗大脑的炎症状态过程中,以荧光素法检测 NADPH 氧化酶活性,二氯二氢荧光素二乙酸荧光探针法产生活性氧,PPAR_γ 参与 GW9662 和 T0070907、激动剂吡格列酮和 PPAR_γ 靶基因 Abcg1 和 CD36 的表达,不能提高 PPAR_γ 靶基因 Abcg1 和 CD36 的表达,且 PPAR_γ 拮抗剂 GW9662 和 T0070907 不能改变替米沙坦对 COX-2 的诱导作用。结果表明,PPAR_γ 激动剂吡格列酮可降低 IL-1β 诱导的炎症反应^[27]。

1.3 增强型荧光探针法研究 PPAR_γ 配体

增强型荧光探针法是目前的研究热点,广泛用于医疗、农业、工业和药物合成等领域,过氧化氢(H₂O₂)是一种强氧化剂,应用时考虑溶剂的种类、pH、温度等因素,在最佳实验条件下,其荧光强度增强,随 H₂O₂ 的浓度呈线性变化,其线性范围为 0.1~1.2 mmol·L⁻¹^[28]。为了能实时监测、检测并分析微量 PCR 产物,而发展新的荧光分析法——表面等离子体增强荧光光谱^[29]。实时定量 PCR 和 Western blotting 分析脂肪代谢相关基因在高脂饮食喂养的 NR4A1 基因敲除小鼠体内外 NR4A1 的表达。发现在体外 3T3-L1 前脂肪细胞中过表达,以致 GATA 结合蛋白 2(GATA2)的过表达,进而抑制 PPAR_γ 表达;而在体内相对于对照组而言,PPAR_γ 和 Fas 基因呈较高水平表达^[30]。在大鼠体内进行永久性和短暂的大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)对比研究时,发现瞬态 MCAO 后的增强荧光强度高于永久 MCAO 模型的荧光强度,而羟基自由基清除后, MCI-186 的荧光强度显著被抑制增强^[31]。

胰岛素增敏剂的研究中,在 300 nm 时,5-羟色胺的吸收带较色氨酸的能量低,此时胰岛素的光谱增强,证明可以通过其荧光强度的变化从而有效检测、识别和分析此种胰岛素类似物。胰岛素增敏剂可用于糖尿病的治疗,主要增强胰岛素与受体的结合能力和亲和力^[32]。其中胰岛素敏感信号通路的关键蛋白是 P13K、P38MAPK 和 PPAR_γ^[33],在辅酶的作用下,根据配体不同,诱导

其相应基因。激动剂激活 PPAR_γ 后,其配体结构域发生构象变化,改变糖和脂肪相关靶基因的转录,提高胰岛素敏感性^[34]。姜黄素是一种天然生物活性化合物,具有较强的抗氧化活性。通过模拟分子对接和分子动力学研究姜黄素与 PPAR_γ 蛋白的相互作用机制,其结果显示 Ser289、His323、His449 和 Tyr473 等残基能与 PPAR_γ 形成稳定的氢键相互作用,能显著激活 PPAR_γ,改变大鼠代谢水平。且对大鼠体内 PPAR_γ、核因子-κB(NF-κB)的表达和组织病理学进行研究,其切片病理结果显示可治疗 CMetS^[35]。糖尿病和心衰两者间相互作用,PPAR_γ 不仅能改善胰岛素抵抗、血糖和脂代谢,对左心室重构、纤维化和舒张功能也会产生一定的影响^[36]。

如何设计荧光化学传感器成为研究重点。氯化物和溴原子团簇都是具有异常大的斯托克位移的荧光,通过荧光响应技术,定量检测非质子溶剂中有机锡溴化物在微摩尔浓度水平上,有机锡溴化物荧光传感系统在非质子溶剂中快速发生卤素置换反应,用 X 射线衍射可观察到明显的荧光变化^[37]。在体外跟踪识别、检测分析时,其相对敏感性较低。而通过研究^[38]发现, QD 标记的多聚体可以有效检测到其荧光强度的变化,此外,当用不同分子量的有机染料加载聚合体还可用于预测小分子有机物(如常规药物和稳定剂等有机物)从聚合物中释放的速率,从而可通过比较其速率值的变化情况来反映其荧光强度的变化情况,间接识别和分析目标化合物。

2 PPAR_{α/γ} 双重激动剂荧光探针法

配体(S)-6 是一种 PPAR_{α/γ} 双重激动剂,在 Ser273 上抑制了 Cdk5 介导的 PPAR_γ 磷酸化,改善胰岛素抵抗,可医治 2 型糖尿病^[39]。4,6-二甲氧基异黄酮-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(Wistin)能激活 PPAR_γ,而在检测猴 COS7 肾细胞的 PPAR_α 时,以荧光素酶为探针分子,在浓度为 10 μg·mL⁻¹下, Wistin 也能激活 PPAR_α^[40]。

PPAR_{α/γ} 双重激动剂沙格列他(Saroglitazar)治疗 2 型糖尿病合并血脂异常,安全有效^[41],为寻找更具保护性的 PPAR_{α/γ} 双重激动剂,用 L-酪氨酸骨架代替 α-邻苯丙酸骨架,对 72 种化合物进行结构修饰^[42]。MHY908 能增强 AC2F 细胞 PPAR_α 和 PPAR_γ 的结合和转录活性,降低血清葡萄糖、甘油三酯和胰岛素水平,降低了胰岛素抵抗,不增加

体质量, 却能增加脂联素水平^[43]。TZD18 是一种具有 PPAR α/γ 双重活性的强效激动剂, 能降低 HMG-CoA 还原酶活性, 显著抑制脂肪酸合成的基因表达, 引诱脂肪酸降解和基因敲除使产生甘油三酯的基因功能丧失, 降低仓鼠和狗的胆固醇和甘油三酯水平^[44]。绿原酸(chlorogenic acid, CGA) 从洋蓍麻中分离得到, 是治疗代谢性疾病(如 2 型糖尿病)的高效药物。经 RT-PCR 鉴定, CGA 可对 PPAR γ (150%)和 GLUT4(220%)以及 PPAR α (40%)和 FATP(25%)的 mRNA 高水平表达^[45]。SN159 激活 PPAR α/γ 能提高脂肪酸氧化和葡萄糖利用率, 增强葡萄糖和脂质代谢, 治疗 2 型糖尿病和相关代谢紊乱^[46]。PPAR α/γ 双重激动剂阿列格列扎尔对心肌缺血再灌注损伤具有保护作用, 减轻梗死面积^[47]。对于 PPAR α/γ 双重激动剂荧光探针法尚处于研究中。

3 结论与展望

PPAR γ 与 PPAR α/γ 双重激动剂可产生重要的生物效应, 期待随着科学技术的发展, 寻找出亲和性较强、更具靶向性的分子和新型的荧光探针技术。同时, 希望在研究荧光探针的作用机理以及合成具有高灵敏度、高度选择性的新型荧光探针分子时, 可运用药物分子探针和分子设计思想对其进行复合、组装、设计合成, 通过 3D-QSAR 揭示配体-结构-性能-药效关系, 筛选出新型靶向药物。

REFERENCES

- [1] YU S T, REDDY J K. Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1771(8): 936-951.
- [2] YAN Y, FURUMURA M, NUMATA S, et al. Various peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ agonists differently induce differentiation of cultured human keratinocytes [J]. *Exp Dermatol*, 2015, 24(1): 62-65.
- [3] ZHANG Y, XING Z J, MA Y H, et al. Research progress of PPAR γ agonists [J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2015, 24(7): 771-777.
- [4] 李利平, 付方明. PPAR γ 研究进展[J]. *国外医学: 内分泌学分册*, 2003, 23(1): 29-32.
- [5] BERNARDO A, MINGHETTI L. PPAR-gamma agonists as regulators of microglial activation and brain inflammation [J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(1): 93-109.
- [6] HE X, HU J F, YUAN Y H, et al. Research progress on the relationship between high-fat diet and Alzheimer's disease [J]. *Chin Pharmacol Bull*(中国药理学通报), 2012, 28(3): 297-300.
- [7] ZHANG S H. The overview of the principle and application of biofluorescent probes [J]. *Mod Chem Res*(当代化工研究), 2019, 2(2): 37-38.
- [8] XIN Y B, LIANG Q Y, LI J J, et al. Two photon protein

fluorescent probes development and its application in drug research [J]. *J Pharm Res*(药学研究), 2017, 36(7): 401-403, 408.

- [9] LV Y Z, FENG X Y, LIU L X, et al. Review on luminescence mechanism of fluorescence probe method [J]. *Fujian Anal Test*(福建分析测试), 2017, 2(6): 25-30.
- [10] QIAN M, ZHANG L W, WANG J Y. Progress in research of reaction-activated fluorescent probe for enzymes [J]. *J Chem Ind Eng*(化工学报), 2017, 68(1): 8-22.
- [11] WANG S, SUN X Y, CHEN J L. Application of rhodamine-based fluorescent molecular probes in visualization of cellular pyruvic acid [J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报), 2018, 49(1): 79-86.
- [12] WANG R X, LAI X J, QIUGUAN Y S, et al. Recent advances in reaction-based excited state intramolecular proton transfer(ESIPT) fluorescence probe [J]. *Chin J Org Chem*(有机化学), 2019, 39(4): 952-960.
- [13] MA J, TIAN Y S. Application prospect of two-photon fluorescence imaging technology in drug development [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2016, 33(3): 381-385.
- [14] 刘治国. PPAR γ 激动剂体外筛选模型的建立及其应用[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.
- [15] LOIODICE F, POCHETTI G. Structural insight into the crucial role of ligand chirality in the activation of PPARs by crystallographic methods [J]. *Curr Top Med Chem*, 2011, 11(7): 819-839.
- [16] MITRO N, GODIO C, CRESTANI M. Fluorescence resonance energy transfer techniques to study ligand-mediated interactions of PPARs with coregulators [J]. *Methods Mol Biol*, 2013(952): 219-227.
- [17] KOJIMA H, ITOH T, YAMAMOTO K. On-site reaction for PPAR γ modification using a specific bifunctional ligand [J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(24): 6492-6500.
- [18] ZORRILLA S, PÉREZ-SALA D. Combined biophysical and cell-based approaches for the assessment of ligand binding to PPAR γ [J]. *Methods Mol Biol*, 2013(952): 237-252.
- [19] GABRIELLI M, ROMERO D G, MARTINI C N, et al. MCAM knockdown impairs PPAR γ expression and 3T3-L1 fibroblasts differentiation to adipocytes [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 448(1/2): 299-309.
- [20] NAGAI H, EBISU S, ABE R, et al. Development of a novel PPAR γ ligand screening system using pinpoint fluorescence-probed protein [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2011, 75(2): 337-341.
- [21] FU Y, YAN F Y, ZHENG T C, et al. Reactive rhodamine fluorescent probes [J]. *Prog Chem*(化学进展), 2015, 27(9): 1213-1229.
- [22] JAGER W F, NORDER B. Reactive and nonreactive fluorescent probes for monitoring the photoinitiated polymerization of dimethacrylates: the role of luminophore distribution in heterogeneous environments [J]. *Macromolecules*, 2000, 33(23): 8576-8582.
- [23] BANKS P R, PAQUETTE D M. Comparison of three common amine reactive fluorescent probes used for conjugation to biomolecules by capillary zone electrophoresis [J]. *Bioconjug Chem*, 1995, 6(4): 447-458.
- [24] WINTERBOURN C C. The challenges of using fluorescent probes to detect and quantify specific reactive oxygen species in living cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(2): 730-738.
- [25] LOU Z R, LI P, HAN K L. Fluorescent probes for

- mitochondrial reactive oxygen species in biological systems [J]. *Acta Phys-Chim Sin*, 2017, 33(8): 1573-1588.
- [26] ZENG X D, ZHU B C, ZHU L. Study on the interaction between a hydrogen peroxide fluorescent probe and human serum albumin [J]. *Appl Chem Indust(应用化学工业)*, 2017, 46(8): 1640-1644.
- [27] PANG T, WANG J, BENICKY J, et al. Telmisartan directly ameliorates the neuronal inflammatory response to IL-1 β partly through the JNK/c-Jun and NADPH oxidase pathways [J]. *J Neuroinflammation*, 2012(9): 102.
- [28] LIU C H, LIU B, QI F P, et al. An enhanced fluorescent probe for the determination of hydrogen peroxide using benzindolescontaining hydroxyl [J]. *J Hunan City Univ Nat Sci(湖南城市学院学报: 自然科学版)*, 2017, 3(60): 65-69.
- [29] YAO D F, YU F, KIM J, et al. Surface plasmon field-enhanced fluorescence spectroscopy in PCR product analysis by peptide nucleic acid probes [J]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32(22): e177. Doi:10.1093/nar/gnh175.
- [30] QIN D D, YANG Y F, PU Z Q, et al. NR4A1 retards adipocyte differentiation or maturation Via enhancing GATA2 and p53 expression [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10): 4709-4720.
- [31] TOMIZAWA S, IMAI H, TSUKADA S, et al. The detection and quantification of highly reactive oxygen species using the novel HPF fluorescence probe in a rat model of focal cerebral ischemia [J]. *Neurosci Res*, 2005, 53(3): 304-313.
- [32] LAWS W R, SCHWARTZ G P, RUSINOVA E, et al. 5-Hydroxytryptophan: an absorption and fluorescence probe which is a conservative replacement for [A14 tyrosine] in insulin [J]. *J Protein Chem*, 1995, 14(4): 225-232.
- [33] FENG W W, DING Y Y, ZHANG W J, et al. Chromium malate alleviates high-glucose and insulin resistance in L6 skeletal muscle cells by regulating glucose uptake and insulin sensitivity signaling pathways [J]. *Biometals*, 2018, 31(5): 891-908.
- [34] PORSKJÆR CHRISTENSEN L, BAHIJ EL-HOURI R. Development of an *in vitro* screening platform for the identification of partial PPAR γ agonists as a source for antidiabetic lead compounds [J]. *Molecules*, 2018, 23(10): E2431.
- [35] AGRAWAL R, NATH V, KUMAR H, et al. Deciphering PPAR γ activation in cardiometabolic syndrome: studies by in silico and in vivo experimental assessment [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2018, 38(2): 122-132.
- [36] OIKONOMOU E, MOUROUZIS K, FOUNTOLAKIS P, et al. Interrelationship between diabetes mellitus and heart failure: the role of peroxisome proliferator-activated receptors in left ventricle performance [J]. *Heart Fail Rev*, 2018, 23(3): 389-408.
- [37] NIU Y F, CHEN X Y, ZHU Y, et al. A fluorescent probe for organotin bromides based on the halogen replacement reaction of lead(II) halide anionic clusters [J]. *Sensor Actuat B: Chem*, 2017(242): 632-636.
- [38] SEMKOVA S, NIKOLOVA B, ZHELEV Z, et al. Loading efficiency of polymersomes with contrast agents and their intracellular delivery: quantum dots versus organic dyes [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(2): 825-831.
- [39] LAGHEZZA A, PIEMONTESE L, CERCHIA C, et al. Identification of the first PPAR α/γ dual agonist able to bind to canonical and alternative sites of PPAR γ and to inhibit its Cdk5-mediated phosphorylation [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(18): 8282-8298.
- [40] SUZUKI M, NAKAMURA F, TAGUCHI E, et al. 4',6-Dimethoxyisoflavone-7-O- β -D-glucopyranoside (wistin) is a peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) agonist in mouse hepatocytes [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 446(1/2): 35-41.
- [41] CHATTERJEE S, MAJUMDER A, RAY S. Observational study of effects of Saroglitazar on glycaemic and lipid parameters on Indian patients with type 2 diabetes [J]. *Sci Rep*, 2015(5): 7706.
- [42] JIA W Q, JING Z, LIU X, et al. Virtual identification of novel PPAR α/γ dual agonists by scaffold hopping of saroglitazar [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2018, 36(13): 3496-3512.
- [43] PARK M H, PARK J Y, LEE H J, et al. Potent anti-diabetic effects of MHY908, a newly synthesized PPAR α/γ dual agonist in db/db mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78815. DOI:10.1371/journal.pone.0078815.
- [44] QIU G, SOUMYA P S, WANG P R, et al. A novel peroxisome proliferator-activated receptor α/γ dual agonist demonstrates favorable effects on lipid homeostasis [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(4): 1640-1648.
- [45] SANCHEZ M B, MIRANDA-PEREZ E, VERJAN J C G, et al. Potential of the chlorogenic acid as multitarget agent: Insulin-secretagogue and PPAR α/γ dual agonist [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2017(94): 169-175.
- [46] JUNG Y J, CAO Y K, PAUDEL S, et al. A novel partial PPAR α/γ dual agonist SN159 improves insulin sensitivity [J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2016, 37(2): 226-233.
- [47] QIAN J, CHEN H, BIRNBAUM Y, et al. Aleglitazar, a balanced dual PPAR α and γ agonist, protects the heart against ischemia-reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(2): 129-141.

收稿日期: 2018-11-13
(本文责编: 李艳芳)