

• 综 述 •

固醇调节元件结合蛋白抑制剂的研究进展

崔 鹤¹, 陈乐园², 魏会强², 宁洪鑫², 李伟亮^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 中国医学科学院 北京协和医学院 放射医学研究所, 天津 300192

摘 要: 固醇调节元件结合蛋白(SREBP)是脂类合成的重要调节转录因子,基本参与了脂肪酸和胆固醇的全部合成过程,调控多种脂质合成关键酶的基因表达。SREBP 抑制剂通过抑制 SREBP 的合成、剪切、转运等过程来抑制其活性,从而降低脂质合成水平来阻止肿瘤生长。主要介绍的 SREBP 抑制剂包括合成小分子结构(PF-429242、法图他汀等)和天然小分子结构(白桦脂醇、灵芝酸、大黄素等),通过作用于不同靶点而对 SREBP 产生抑制作用,从而抑制脂质合成。

关键词: 固醇调节元件结合蛋白; SREBP 抑制剂; 脂质代谢; 肿瘤

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)08-2560-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.08.066

Research progress on sterol regulatory element-binding proteins inhibitors

CUI He¹, CHEN Le-yuan², WEI Hui-qiang², NING Hong-xin², LI Yi-liang²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Abstract: Sterol regulatory element-binding proteins (SREBP) is an important regulator of lipid biosynthesis, which participates in the synthesis of fatty acids and cholesterol, and regulates the gene expression of several key lipid synthesis enzymes. SREBP inhibitors inhibit the activity of SREBP by inhibiting the synthesis, shearing, and transport of SREBP, thus reducing the level of lipid synthesis to prevent the growth of tumors. SREBP inhibitors mainly include synthetic drugs of small molecular structures (PF-429242, fatustatin, etc.) and natural medicine of small molecular structures (betulinol, ganoderic acid, emodin, etc.), which inhibit SREBP by acting on different targets and inhibit lipid synthesis.

Key words: sterol regulatory element-binding proteins; SREBP inhibitor; lipid metabolism; tumor

脂质代谢在调节细胞生长、增殖、分化、存活、凋亡炎症、活动与膜内稳态方面均有重要作用^[1-2]。研究表明脂肪酸的异常合成代谢参与了多种肿瘤疾病(如前列腺癌、乳腺癌、肺癌等^[3-5])的发生和发展,因此,限制脂肪酸的过度合成可以有效地控制肿瘤细胞的增殖^[6]。固醇调节元件结合蛋白(SREBP)是脂类合成的重要调节因子,能够激活编码胆固醇和不饱和脂肪酸合成所需酶的基因,能够调节维持

细胞脂质稳态所需的基因的表达^[7],对于肿瘤的生长、增殖与转移有很大作用。因此,抑制 SREBP 的活性能够在一定程度上影响肿瘤的生长。

SREBP 是一类结构含有基本螺旋-环-螺旋-亮氨酸链(bHLH-Zip)基序的转录因子^[8]。哺乳动物中有 3 种 SREBP 蛋白:SREBP-1 的两种亚型(SREBP-1a 和 SREBP-1c)主要调节脂肪酸的代谢;SREBP-2 主要调节胆固醇的代谢^[9-10]。SREBPs 在

收稿日期: 2019-03-27

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(3332018117); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-3-022 和 2017-I2M-3-019)

作者简介: 崔 鹤(1993—),女,硕士,主要研究方向为药物化学合成。E-mail: choihak132@163.com

*通信作者 李伟亮(1975—),教授,博士生导师。E-mail: liyiliang75@163.com

ER上合成并与SREBPs剪切激活蛋白(SCAP)特异性结合形成非活性前体SREBPs(preSREBPs); preSREBPs在低胆固醇或不饱和脂肪酸的刺激下,消除与胰岛素诱导基因(Insig)的相互作用,被转运至高尔基体。之后preSREBPs通过位点1蛋白酶(S1P)和位点2蛋白酶(S2P)的蛋白质水解后从高尔基体膜被释放,剪切形成成熟SREBPs(mSREBPs),被转运至细胞核中发挥转录调控作用,从而促进多种脂质合成关键酶的基因表达^[11]。细胞核内的SREBP被糖原合成酶激酶-3(GSK-3)磷酸化,SREBP分子以磷酸化依赖的方式被FBW7快速降解^[12]。SREBP的生理作用途径见图1。

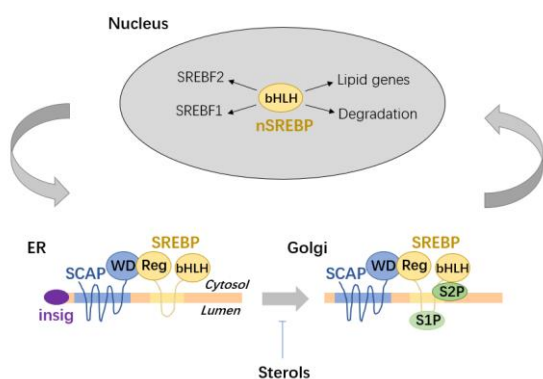


图1 SREBP的生理作用途径

Fig. 1 Physiological pathways of SREBP

SREBP-1是调节脂质稳态的关键调控因子。研究发现SREBP-1过度激活、脂质合成明显上调是前列腺癌、子宫内膜癌和胶质母细胞瘤等的主要特征^[13-15]。细胞核内SREBP-1的活性N-末端能够上调某些下游目标基因的表达,如脂肪酸合成酶(FAS)、硬脂酰辅酶A去饱和酶1(SCD-1)^[16];致癌受体酪氨酸激酶(RTK)/PI3K/Akt通路也能够促进SREBP-1的表达,上调ATP柠檬酸裂解酶(ACL)、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)和FAS的合成,以促进脂肪酸合成和LDL受体的表达,增加肿瘤细胞对胆固醇的摄取。SREBP-2是调节胆固醇合成的相关基因,通过上调参与此过程的蛋白酶来调节胆固醇合成^[17]。mTORC1是胆固醇合成的主要调节因子,被激活的mTORC1会触发停留在内质网(ER)上的SREBP-2向高尔基体的转移,SREBP-2被分割并移至细胞核内,从而激活胆固醇合成基因的表达^[18]。

由于肿瘤细胞的脂类合成代谢旺盛,SREBP通

常会处于高表达水平,抑制其活性,在理论上能降低肿瘤细胞相关代谢速率,可以有效控制其增殖与生长。这表明SREBP抑制剂将可能用于肿瘤的靶向治疗。根据来源目前已经发现的小分子SREBP抑制剂主要分为两类:合成小分子药物包括PF-429242、法图他汀等;天然小分子药物包括萜类(白桦脂醇、灵芝酸)、蒽醌类(大黄素)、黄酮类(脱水淫羊藿黄酮)等。这几类作用于不同的SREBP代谢过程阶段,且大多还处于临床前研究。

1 合成小分子药物

1.1 PF-429242

PF-429242是一种特异性S1P蛋白酶抑制剂,能够降低S1P的活性,从而抑制非活性前体SREBP剪切为mSREBPs的过程,进而降低SREBP及其靶基因的表达水平,影响脂质的合成,导致肿瘤生长受到抑制。Monnerie等^[19]研究发现,在含有PF-429242的分化培养基中生长的少突细胞中,SREBPs自身的转录活性明显降低;同时,内源性SREBP-1靶基因FAS、SREBP-2靶基因HMGCR和ACC的mRNA表达也显著降低。也有研究证实PF-429242在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中能够竞争性地抑制SREBP的活性,下调SRE驱动的人胚胎肾293细胞的荧光素酶报告基因,同时也降低HepG2细胞中内源性SREBP靶基因的表达。在HepG2细胞中,PF-429242抑制胆固醇的合成,造成肿瘤增殖的抑制作用^[11]。作用24h后,肝SREBP靶基因的表达受到了抑制,并且胆固醇和脂肪酸的合成速率下降。因此,其也是潜在的治疗血脂异常相关疾病、代谢综合征相关新型药物^[20]。PF-429242的化学结构见图2。

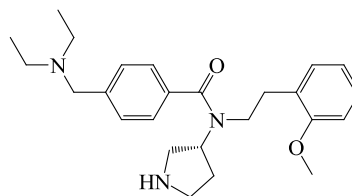


图2 PF-429242的化学结构

Fig. 2 Chemical structure of PF-429242

1.2 法图他汀

法图他汀是第1个被发现的能够抑制SREBPs激活过程的非甾醇类小分子,是一种通过对SCAP产生抑制作用来抑制SREBP-1和SREBP-2活性的抑制剂^[21]。法图他汀能够直接与SCAP结合,竞争

性抑制 SREBP 与 SCAP 结合形成 preSREBP 的过程, 阻断其由内质网向高尔基体的转运。研究发现在 DU145 细胞中, 它可以阻断 SREBPs 的激活过程, 明显降低与脂肪酸或甾醇合成相关的合成酶基因的表达; 降低细胞中脂肪生成基因的转录水平。实验发现通过分析 SREBP 转录靶标 HMG-CoA 合成酶 (HMGCS1) 在 CHO 细胞中的表达, 证实了法图他汀对 HMGCS1 具有剂量相关性抑制作用。20 $\mu\text{mol/L}$ 法图他汀能够完全阻断甾醇调节的 HMGCS1 表达, 半抑制浓度 (IC_{50}) 值为 2.5~10 $\mu\text{mol/L}$ 。之后在人类细胞 HEK293 细胞中也进行了类似实验, 证明了法图他汀能够有效阻断哺乳动物细胞中 SREBP 的活化作用, IC_{50} 值为 2.5~10 $\mu\text{mol/L}$ 。法图他汀对 SREBPs 的蛋白水解活性也有一定的影响作用, 它对 SREBP-1 外源表达的成熟形式存在一定的抑制作用; 同时也有实验表明法图他汀处理的 CHO-K1 细胞中 SREBP-2 成熟核活性形式的量也存在减少的现象, 说明其对两种 SREBPs 亚型均存在抑制作用。法图他汀能够阻断 SCAP 的 ER 出口, 使 SCAP-SREBP 复合物停留在 ER 中^[22]。也有研究发现虽然法图他汀对 SREBP 有抑制且对脂质代谢也存在影响, 但法图他汀的抗肿瘤作用也可以归因于它对细胞分裂的抑制^[23]。法图他汀能够抑制微管蛋白的聚合, 干扰细胞有丝分裂纺锤体的形成, 抑制肿瘤细胞增殖。由于胶质母细胞瘤等侵袭性肿瘤通常具有很高的代谢速率和增殖速率, 很容易对现有的单靶点抗肿瘤药物产生抗性, 而法图他汀这类同时具有 SREBP 抑制和微管蛋白聚合抑制活性的小分子抑制剂则有可能为该类肿瘤的治疗提供更好的选择。Fatostatin 的化学结构见图 3。

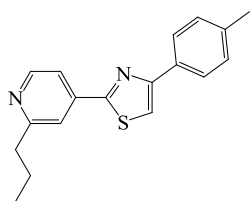


图3 法图他汀的化学结构

Fig. 3 Chemical structure of Fatostatin

1.3 BF175

BF175 是一种能够对 SREBP 在细胞核内的转录有抑制作用的含硼化合物, 也是首个被发现能够靶向抑制 SREBP 活性阻碍脂质合成的小分子阻断剂^[24]。研究表明 RNA 聚合酶 II 转录亚基 15 (MED15) -

激酶诱导结构域相互作用 (KIX) 介导的复合物与 SREBP 反式激活域 (TAD) 的结合对 SREBP 转录活性是存在影响的^[25]。因此, 用小分子阻断 SREBP 反式激活域 (TAD) 与结构域复合物之间的相互作用可能会是治疗脂质稳态异常疾病与癌症的新切入点。研究发现引入生物活性分子框架的硼原子可以通过氢键或共价键与靶蛋白产生相互作用, 并且这种相互作用能够产生强大的生物活性。从其结构上看, BF175 可能是与 MED15-KIX 结构域的第 3 螺旋上的 YLS 基序结合, 从而抑制其与 SREBP 反式激活域 (TAD) 的相互作用, 以达到 SREBP 的转录受到阻碍的目的^[26]。其中, 由于 SREBP-1c 和 SREBP-2 与 MED15-KIX 结构域的亲和力要弱于 SREBP-1a, 因此 BF175 抑制 SREBP-1a 的转录效果较好, 能够特异性阻断 MED15-KIX 结构域与 SREBP1a-TAD 的结合。同时, 通过 BF175 对其他结构域与转录因子也进行了检测, 发现其对其他常见转录因子并无影响, 也证明了 BF175 抑制 MED15-KIX 和 SREBP-TAD 相互作用是相对特异的。此外, BF175 也存在其他生物过程的作用。BF175 能够抑制脂源性基因的表达。研究表明在 HepG2 细胞中, BF175 能够导致 FAS 基因 (SREBP-1a 和 SREBP-1c 的主要靶基因) 中 mRNA 水平呈剂量相关性下降, 说明 BF175 抑制 FAS 基因在转录水平的表达。另外, 在 HepG2 细胞中通过 qRT-PCR 处理后 SREBP-1c 的水平也显著降低, 说明其也能够对 SREBP-1c 的基因表达有抑制作用。目前, BF175 还处在药物临床前研究。BF175 的化学结构见图 4。

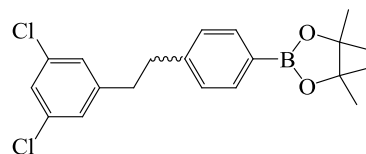


图4 BF175 的化学结构

Fig. 4 Chemical structure of BF175

1.4 25-羟基维生素 D

25-羟基维生素 D 是一种内源性 SREBP 抑制剂, 主要在肝脏中产生。Asano 等^[27]通过筛选内源性分子的化合物库, 确定了 25-羟基维生素 D 对 SREBP 的活性有抑制作用。其作用机制是通过诱导 SCAP 的蛋白水解过程并加速其泛素介导的降解进程来抑制 SREBP 的活性, 降低 SREBP 水平。研究发现 25-羟基维生素 D 能够与 SCAP 进行物理结合,

促使丝氨酸蛋白酶对 SCAP 的 C-末端进行蛋白水解去除过程^[28]。其中, SCAP 的去除片段包括 SREBP 结合域, 因此 SREBP 由于不能与 SCAP 进行结合变得极不稳定, 从而下调 SREBP 调控的脂质基因。另外, 经过测量, 体内的 25-羟基维生素 D 水平为血清或血浆中的循环浓度, 理想浓度为 50~100 nmol/L^[29], 研究发现产生 SREBP 抑制作用的 IC₅₀ 值约为 1 μmol/L。25-羟基维生素 D 的化学结构见图 5。

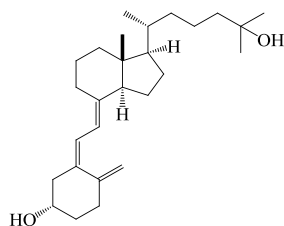


图 5 25-羟基维生素 D 的化学结构

Fig. 5 Chemical structure of 25OHD

1.5 BioE-1115、BioE-1197

BioE-1115 和 BioE-1197 是两种代表性的 PASK 抑制剂。PASK 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 作为营养应答代谢调节剂在体内发挥重要作用。有研究表明, 缺乏 PASK 基因的小鼠表现出许多组织特异性的脂质代谢异常。实验发现, PASK 敲除降低了 GPAT1 和 SCD1 启动子的活性, 而 SREBP-1c 是 GPAT1、SCD1 以及脂肪酸和 TAG 生物合成途径的其他组分的主要摄取与胰岛素应答调节剂之一^[30], 由此推断 PASK 在调节 SREBP-1c 的基因表达有重要作用。PASK 抑制剂能够降低 SREBP-1c 启动子驱动的荧光素酶报告基因对胰岛素的反应活性, 损害由 SREBP-1c 驱动的胰岛素应答性脂质合成, 作为体外 PASK 抑制剂的 IC₅₀ 值约为 4 nmol/L。正常饮食对照大鼠或高果糖饮食喂养的 12 周龄的三酰甘油 SD 大鼠经过 BioE-1115 处理后, 肝脏中的成熟 SREBP-1 受到抑制, 这与在 PASK 敲除小鼠肝脏中观察到的情况是一致的^[11]。BioE-1115 和 BioE-1197 的化学结构见图 6。

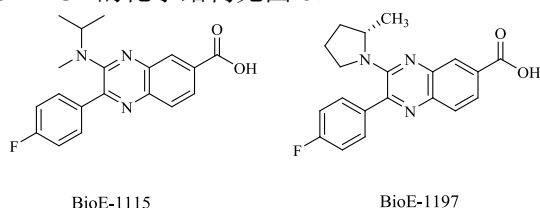


图 6 BioE-1115 和 BioE-1197 的化学结构

Fig. 6 Chemical structure of BioE-1115 and BioE-1197

2 天然小分子药物

2.1 白桦脂醇

白桦脂醇是一种白桦树皮内分离出的三萜类化合物。白桦脂醇能够通过阻断 SREBP-1 对脂肪酸合成的调节, 同时对于 SRIT-1-LKB1-AMPK 信号通路有激活作用; 能够抑制 SCAP 将 SREBP 转运至高尔基体的过程, 从而抑制 SREBP 的成熟, 下调脂质合成相关基因的表达, 来抑制肿瘤的生长。白桦脂醇在改善肝脏等脂质代谢、减少三酰甘油的积累有着明显作用^[31]。实验表明由于 SREBP-2 是自身的直接靶点, 白桦脂醇能够有效下调其表达约 40% 左右; 并且在白桦脂醇的处理下, HMGCR、HMG-CoA 合成酶等胆固醇合成相关基因均有下调的现象, 白桦脂醇以溶度相关的方式显著降低了胆固醇和脂肪酸的合成。在肥胖型 (DIO) 小鼠中, 白桦脂醇降低了胆固醇和三酰甘油水平, 增强了胰岛素的敏感性。也表明在诱导酒精性肝损伤的 C57BL/6 小鼠中给药, 白桦脂醇能够有效降低 LX-2 细胞活力, 降低 I 型胶原蛋白和 α-平滑肌动蛋白 (α-SMA) 水平, 并激活肝激酶 B-1 (LKB1) 和磷酸腺苷蛋白激酶 (AMPK) 的磷酸化。此外, 白桦脂醇也可以预防低密度脂蛋白基因敲除小鼠动脉粥样硬化的发生^[32-33]。白桦脂醇的化学结构见图 7。

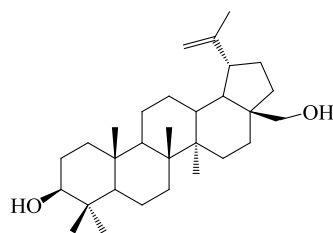


图 7 白桦脂醇的化学结构

Fig. 7 Chemical structure of betulin

2.2 灵芝酸

灵芝酸 (GAA) 是从灵芝中提取的灵芝三萜主要成分之一^[34]。近几年研究发现灵芝具有免疫调节活性和抗癌活性, 灵芝菌丝粉末能够降低血浆胆固醇水平; 灵芝酸对 HMG-CoA 还原酶和乙酰-CoA 乙酰转移酶 (ACAA) 有抑制作用^[35]。Zhu 等^[36]实验证明 GAA 能明显降低正常肝细胞 HL-7702 细胞内胆固醇和三酰甘油水平, 可以下调胆固醇、脂肪酸和三酰甘油合成的基因表达; 又发现用 GAA 处理后的携带 SRE 驱动荧光素酶的人肝细胞 HL-7702 细胞系中, 荧光素酶活性明显降低, 证明了 GAA

降低脂质水平的作用机制是对 SREBP 活性的抑制。对 HL-7702 细胞进行定时定量 PCR 分析,发现 10 $\mu\text{mol/L}$ GAA 能够显著降低脂肪酸合成相关基因 FAS、ACC1、和 SCD-1 等 SREBP-1 靶基因的 mRNA 表达水平,也能够下调 15 种胆固醇合成相关基因 HMGCR、LSS、FDPS、MVK 和 FDFT1 等 SREBP-2 靶基因的表达水平。虽然其作用机制目前暂不清楚,作为一种天然小分子 SREBP 抑制剂,GAA 的研究具有非常重要的意义。灵芝酸的化学结构见图 8。

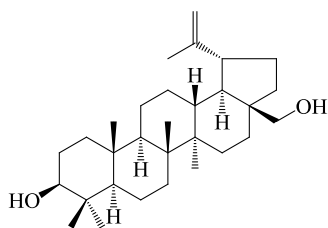


图 8 灵芝酸的化学结构

Fig. 8 Chemical structure of GAA

2.3 大黄素

大黄素(6-甲基-1,3,8-三羟基蒽醌)是从掌叶大黄等中药中提取的一种蒽醌衍生物,具有抗炎、抗癌和护肝作用。Li 等^[37]根据报告基因检测结果发现,大黄素是以剂量相关的方式来抑制人甾醇调节元件启动子活性的,能够下调 SREBP 的转录活性。实验研究了大黄素对肥胖雄性 C57BL/6 小鼠的药理作用,发现其能够抑制 Huh-7 细胞的 SREBP 活性。大黄素能够显著抑制 SREBP-2 的 mRNA 表达;又通过实验检测了 10 种胆固醇合成相关基因(HMGCR、HMGCS、FDFT1 等)和 9 种脂肪酸和三酰甘油合成相关基因(SREBP-1、FAS、SCD-1 等),均通过大黄素的处理而下调其表达。另外,大黄素在治疗过程中可以阻断体质量的增加,能够降低血脂、肝胆固醇和三酰甘油的含量,改善胰岛素敏感性等。综上所述,大黄素可以有效改善高脂饮食引起的肥胖和相关的代谢紊乱。大黄素的化学结构见图 9^[38]。

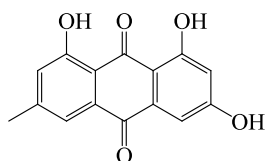


图 9 大黄素的化学结构

Fig. 9 Chemical structure of emodin

2.4 脱水淫羊藿黄素

脱水淫羊藿黄素(AHI)是存在于淫羊藿属植物中的一种前叶黄酮类化合物,是淫羊藿的主要有效成分之一。通过建立表达 SRE 启动子驱动的荧光素酶报告基因的人肝 HL-7702 细胞筛选出具有 SREBPs 特异性小分子抑制,发现 AHI 具有显著降低 SRE-荧光素酶活性的作用;之后又进一步发现 AHI 能够以剂量相关方式来降低 HepG2 和 HL-7702 细胞中成熟 SREBP-1/2 的表达水平。通过高通量筛选,Zheng 等^[39]证明了 AHI 是通过调节 LKB1/AMPK/mTOR 途径来抑制 SCAP/SREBPs 复合物和 Sec23/Sec24 之间的相互作用,从而抑制 SREBPs 的合成。此外,AHI 也阻断 SREBPs 的成熟,降低胆固醇和脂肪酸生物合成相关的靶基因的表达。另外,AHI 具有多种生物学活性,抑制癌细胞生长并促进癌细胞凋亡,抑制类固醇性骨坏死和骨形成活性,促进神经元和心脏细胞分化等。AHI 的化学结构见图 10。

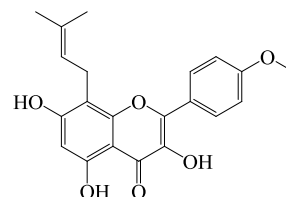


图 10 脱水淫羊藿黄素的化学结构

Fig. 10 Chemical structure of AHI

3 结语

作为肿瘤疾病最有代表性的特征之一,脂质代谢异常成为近几年治疗肿瘤的重要研究方向。SREBP 作为脂质合成的关键调节因子,将其作为靶点的新型药物的研发也引起人们的重视。在肿瘤细胞中,因其需要大量的能源物质来维持其快速的增殖与生长,对脂质、氨基酸、葡萄糖等需求量也会比普通细胞高。为了维持其生理活动,通常肿瘤伴随着 SREBP 的高表达水平。因此,以 SREBP 作为靶点,SREBP 抑制剂会是很有效果的抗肿瘤药物,也显示出非常好的抗肿瘤活性,并且不同种类的抑制剂有着不同的作用位点与作用机制。因此,SREBP 抑制剂的研发与探索在肿瘤治疗方面有着重要意义。此外,SREBP 在糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖等代谢紊乱相关疾病也起到重要作用。对 SREBP 的调节机制的掌握与了解,并深入研究相关代谢病症的病理与特点,会对 SREBP 抑制剂的研究

发有很大帮助,未来对更加安全、高效、低毒的药物研发也能够起到一定的指导作用。

参考文献

- [1] Huang C, Freter C. Lipid metabolism, apoptosis and cancer therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(1): 924-949.
- [2] Santos C R, Schulze A. Lipid metabolism in cancer [J]. *FEBS J*, 2012, 279(15): 2610-2623.
- [3] Hashmi S, Wang Y, Suman D S, et al. Human cancer: Is it linked to dysfunctional lipid metabolism? [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850(2): 352-364.
- [4] Yoshii Y, Furukawa T, Saga T, et al. Acetate/acetyl-CoA metabolism associated with cancer fatty acid synthesis: overview and application [J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2): 211-216.
- [5] Currie E, Schulze A, Zechner R, et al. Cellular fatty acid metabolism and cancer [J]. *Cell Metab*, 2013, 18(2): 153-161.
- [6] Kuhajda F P. Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology [J]. *Nutrition*, 2000, 16(3): 202-208.
- [7] Osborne T F, Espenshade P J. Evolutionary conservation and adaptation in the mechanism that regulates SREBP action: what a long, strange tRIP it's been [J]. *Genes Dev*, 2009, 23(22): 2578-2591.
- [8] Sato R. Sterol metabolism and SREBP activation [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 501(2): 177-181.
- [9] Horton J D, Goldstein J L, Brown M S. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver [J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(9): 1125-1131.
- [10] Jeon T I, Osborne T F. SREBPs: metabolic integrators in physiology and metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(2): 65-72.
- [11] Soyal S M, Nofziger C, Dossena S, et al. Targeting SREBPs for treatment of the metabolic syndrome [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(6): 406-416.
- [12] Bengoechea-Alonso M T, Ericsson J. The phosphorylation-dependent regulation of nuclear SREBP1 during mitosis links lipid metabolism and cell growth [J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(20): 2753-2765.
- [13] Huang W C, Li X, Liu J, et al. Activation of androgen receptor, lipogenesis, and oxidative stress converged by SREBP-1 is responsible for regulating growth and progression of prostate cancer cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(1): 133-142.
- [14] Deberardinis R J, Sayed N, Ditsworth D, et al. Brick by brick: metabolism and tumor cell growth [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2008, 18(1): 54-61.
- [15] Im S S, Yousef L, Blaschitz C, et al. Linking lipid metabolism to the innate immune response in macrophages through sterol regulatory element binding protein-1a [J]. *Cell Metab*, 2011, 13(5): 540-549.
- [16] Guo D, Prins R M, Dang J, et al. EGFR signaling through an Akt-SREBP-1-dependent, rapamycin-resistant pathway sensitizes glioblastomas to antiproliferative therapy [J]. *Sci Signal*, 2009, 2(101): 82.
- [17] Horton J D, Shimomura I, Ikemoto S, et al. Overexpression of sterol regulatory element-binding protein-1a in mouse adipose tissue produces adipocyte hypertrophy, increased fatty acid secretion, and fatty liver [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(38): 36652-36660.
- [18] Eid W, Dauner K, Courtney K C, et al. mTORC1 activates SREBP-2 by suppressing cholesterol trafficking to lysosomes in mammalian cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(30): 7999-8004.
- [19] Monnerie H, Romer M, Jensen B K, et al. Reduced sterol regulatory element-binding protein (SREBP) processing through site-1 protease (S1P) inhibition alters oligodendrocyte differentiation *in vitro* [J]. *J Neurochem*, 2017, 140(1): 53-67.
- [20] Hay B A, Abrams B, Zumbunn A Y, et al. Aminopyrrolidineamide inhibitors of site-1 protease [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(16): 4411-4414.
- [21] Kamisuki S, Mao Q, Abu-Elheiga L, et al. A small molecule that blocks fat synthesis by inhibiting the activation of SREBP [J]. *Chem Biol*, 2009, 16(8): 882-892.
- [22] Shao W, Machamer C E, Espenshade P J. Fatostatin blocks ER exit of SCAP but inhibits cell growth in a SCAP-independent manner [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(8): 1564-1573.
- [23] Gholkar A A, Cheung K, Williams K J, et al. Fatostatin inhibits cancer cell proliferation by affecting mitotic microtubule spindle assembly and cell division [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(33): 17001-17008.
- [24] Zhao X, Xiao L, Zong H, et al. Inhibition of SREBP transcriptional activity by a boron-containing compound improves lipid homeostasis in diet-induced obesity [J]. *Diabetes*, 2014, 63(7): 2464-2473.
- [25] Yang F, Vought B W, Satterlee J S, et al. An ARC/Mediator subunit required for SREBP control of cholesterol and lipid homeostasis [J]. *Nature (London)*, 2006, 442(7103): 700-704.
- [26] Das B C, Zhao X, Tang X Y, et al. Design, synthesis and biological study of pinacolyl boronate-substituted stilbenes as novel lipogenic inhibitors [J]. *Bioorg Med*

- Chem Lett*, 2011, 21(18): 5638-5641.
- [27] Asano L, Watanabe M, Ryoden Y, *et al.* Vitamin D metabolite, 25-hydroxyvitamin D, regulates lipid metabolism by inducing degradation of SREBP/SCAP [J]. *Cell Chem Biol*, 2017, 24(2): 207-217.
- [28] Adams C M, Reitz J, De Brabander J K, *et al.* Cholesterol and 25-hydroxycholesterol inhibit activation of SREBPs by different mechanisms, both involving SCAP and insigs [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(50): 52772-52780.
- [29] El-Hajj Fuleihan G, Bouillon R, Clarke B, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(7): 1119-1133.
- [30] Wu X, Romero D, Swiatek W, *et al.* PAS kinase drives lipogenesis through SREBP-1 maturation [J]. *Cell Rep*, 2014, 8(1): 242-255.
- [31] Bai T, Yang Y, Yao Y L, *et al.* Betulin alleviated ethanol-induced alcoholic liver injury via SIRT1/AMPK signaling pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 105: 1-12.
- [32] Tang J J, Li J G, Qi W, *et al.* Inhibition of SREBP by a small molecule, betulin, improves hyperlipidemia and insulin resistance and reduces atherosclerotic plaques [J]. *Cell Metab*, 2011, 13(1): 44-56.
- [33] Kim K J, Lee Y, Hwang H G, *et al.* Betulin suppresses osteoclast formation via down-regulating NFATc1 [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(6): E154.
- [34] Xu J W, Zhao W, Zhong J J. Biotechnological production and application of ganoderic acids [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2010, 87(2): 457-466.
- [35] Li C, Li Y, Sun H H. New ganoderic acids, bioactive triterpenoid metabolites from the mushroom *Ganoderma lucidum* [J]. *Nat Prod Res*, 2006, 20(11): 7.
- [36] Zhu J, Jin J, Ding J, *et al.* Ganoderic acid A improves high fat diet-induced obesity, lipid accumulation and insulin sensitivity through regulating SREBP pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 290: 77-87.
- [37] Li J, Ding L, Song B, *et al.* Emodin improves lipid and glucose metabolism in high fat diet-induced obese mice through regulating SREBP pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 770: 99-109.
- [38] Hongping M, Miaomiao N, Weilin Z, *et al.* Emodin reverses leukemia multidrug resistance by competitive inhibition and downregulation of P-glycoprotein [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187971.
- [39] Zheng Z G, Zhou Y P, Zhang X, *et al.* Anhydroicaritin improves diet-induced obesity and hyperlipidemia and alleviates insulin resistance by suppressing SREBPs activation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 122: 42-61.