

· 专 论 ·

PPARs 天然激动剂的研究进展

刘丹¹, 师宁宁¹, 蔡博文¹, 赵廷², 吴叶红³, 李玮桓⁴, 张曼丽^{1*}, 史清文^{1*}

1. 河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017

2. 河北医科大学第三医院 药剂科, 河北 石家庄 050051

3. 开滦总医院 药剂科, 河北 唐山 063000

4. 华北理工大学附属医院 药学部, 河北 唐山 063000

摘要: 过氧化物酶体增长因子活化受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs) 是核受体超家族中的配体激活转录因子, 有 3 种亚型 (α 、 β 、 γ), 控制着细胞内多种代谢过程, 代谢综合征等疾病的发生均可能与其异常调控有关, 成为医学界和生物界热门研究的靶点。而目前市场上应用的合成类的 PPARs 激动剂伴随着一系列的副作用, 因此, 从天然产物中寻找安全、有效的 PPARs 激动剂成为当前研究的热点。

关键词: PPARs 天然激动剂; 代谢综合征; 天然产物; 安全有效; 中药

中图分类号: R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)13-2589-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.13.001

Research progress on natural agonists of PPARs

LIU Dan¹, SHI Ning-ning¹, CAI Bo-wen¹, ZHAO Ting², WU Ye-hong³, LI Wei-huan⁴, ZHANG Man-li¹, SHI Qing-wen¹

1. Department of Natural Products Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

2. Department of Pharmacy, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

3. Department of Pharmacy, Kailuan General Hospital of Hebei Province, Tangshan 063000, China

4. Department of Pharmacy, the Affiliated Hospital of North China Institute of Technology University, Tangshan 063000, China

Abstract: Peroxisome proliferators-activated receptors (PPARs) are ligand activated transcription factors belonging to the nuclear receptor superfamily, including three subtypes (α , β , and γ). PPARs are responsible for a variety of metabolic processes in the cell, and the occurrence of metabolic syndrome and other diseases may be related to the abnormal regulation, which has become a hot research target in the medical and biological fields. At present, the synthesis of PPARs agonists in the market is accompanied with a series of side effects, therefore, the search for safe and effective PPARs agonists from natural products has become the main trend of current research.

Key words: natural agonists of PPARs; metabolic syndrome; natural products; safe and effective; Chinese materia medica

过氧化物酶体增长因子活化受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs) 是核受体超家族中的配体激活转录因子^[1], 在不同的物种中已经发现了其 3 种亚型 (α 、 β 、 γ), 表达于机体的多种组织, 控制许多细胞内的代谢过程, 人类的许

多疾病如糖尿病、心血管疾病、代谢综合征以及癌症的发生均可能与其异常调控有关。因此 PPARs 不仅已经成为生物界和医学界进行机制研究的热点, 而且成为新药研发中的新靶点。国际几乎所有大的制药公司, 如葛兰素、罗氏、施贵宝等均在进行核

收稿日期: 2017-03-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81302664); 河北省教育厅重点课题 (ZD2016093); 河北省中医药管理局课题 (2016040)

作者简介: 刘丹 (1991—), 女, 河北医科大学 2014 级硕士研究生, 从事天然产物化学成分的分离纯化及结构鉴定研究。

*通信作者 张曼丽, 女, 博士, 硕士生导师, 主要从事天然产物活性成分研究。Tel: (0311)86265634 E-mail: zhang-manli@163.com

史清文, 男, 博士, 博士生导师, 主要从事天然产物活性成分研究。Tel: (0311)86261270 E-mail: shiqingwen@hebmu.edu.cn

受体药物的研发。针对 PPARs 作为分子靶点开发的治疗糖尿病药物已应用于临床,如 PPAR γ 激动剂罗格列酮及吡格列酮。但是这些上市药物的应用也存在着疗效或副作用不尽如人意的的问题。如长期用药,少数病人会出现肝毒性、水肿或心血管系统的副作用。因此,从天然产物中寻找高效低毒的 PPARs 激动剂仍是该类药物研发的主要途径之一。

随着研究的不断深入,已经发现了很多 PPARs 激动剂,配体激活 PPARs 具有对抗高血压、肥胖、糖尿病、肿瘤等疾病的作用,PPARs 配体的筛选和活性研究成为当前生物学、医学研究的前沿热点,并逐渐成为筛选防治上述疾病的药物靶标。

1 PPAR α 天然激动剂

PPAR α 主要在线粒体较丰富的组织,如肝脏、肾皮质、肠黏膜和心脏等内表达。PPAR α 作为临床用药贝特类药物的药靶,被证明与体内脂代谢平衡密切相关,在胆固醇和脂肪酸的代谢过程中起关键作用,并通过调节多种炎症因子转录因子在动脉粥样硬化以及抗炎中起重要的调节作用。在临床上,PPAR α 激动剂主要用于治疗高脂血症,PPAR α 激活后可调节包括脂肪酸摄取、结合、氧化及脂质运输在内的许多基因的表达,进而可有效改善血脂状况,调节脂质代谢平衡,与脂质代谢关系最为密切。其中贝特类抗高血脂药在临床上得到广泛应用^[2]。

人体血清中可以检测到的内源性物质,如棕榈酸、花生四烯酸、亚油酸等均是 PPAR α 的天然配体,且与 PPAR α 受体有很高的亲和性^[3]。

除了人体中的这些脂质是 PPAR α 的激动剂之外,许多植物中的化学成分也是 PPAR α 的天然激动剂。小檗碱(berberine,图 1)是中药黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的主要成分,多用于胃肠道细菌感染性疾病的治疗,近年有关研究表明小檗碱可能对糖和脂代谢产生作用。师凌云等^[4]以非诺贝特为阳

性对照药,采用 RT-PCR 法研究小檗碱对 HepG2 细胞 PPAR α 基因及其调节基因棕榈酰基转移酶 I A (CPTI A) mRNA 表达影响的时效和量效关系,结果小檗碱可呈浓度和时间依赖性促进 CPTI A mRNA 的表达,且 PPAR α 特异拮抗剂 MK-886 能阻断非诺贝特和小檗碱的作用,表明小檗碱可能通过激动 PPAR α 促进靶基因 CPTI A mRNA 的表达。李苌清等^[5]通过质粒转染和双荧光素酶报告基因检测系统的方法也证明小檗碱是 PPAR α 的天然选择性激动剂,有望成为新一代安全有效的调血脂药。

石榴花为治疗糖尿病的传统药物,有研究发现,石榴花提取物及其主要成分齐墩果酸(oleanic acid,图 1)能够增强 PPAR α 荧光素酶活性,并且这种作用可以被 PPAR α 抑制剂 MK-886 阻断,通过激活 PPAR α ,石榴花提取物和齐墩果酸能够改善朱克糖尿病脂肪小鼠异常心肌脂质代谢,并能降低脂质循环代谢以及抑制心脏对脂质的摄取^[6-7]。

心肌缺血再灌注损伤的病理过程与炎症反应和氧化应激损伤等机制有关,涉及到多种信号通路的调控,PPAR α 就是其中的一个重要通路^[8]。有实验发现芍药苷(paeoniflorin,图 1)对脑缺血损伤具有一定的保护作用^[9]。郝霁萍等^[10]探究了芍药苷预处理能减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤的机制,结果表明芍药苷预处理能明显增加 PPAR α 蛋白的量,此结果认为芍药苷预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用可能是通过升高 PPAR α 蛋白量,从而减少炎症因子的表达,最后抑制炎症反应起到保护作用。

中药复方是中医用药的主要形式,Kwon 等^[11]研究发现,中药桑葚、黄芪、泽泻、山楂、葛根和丹参以 2:2:2:2:1:1 比例混合,水提取后制成药物,给小鼠 ig 10 周后能使肝脏中 PPAR α 表达增加,并能提高三酰甘油转运蛋白基因的表达。

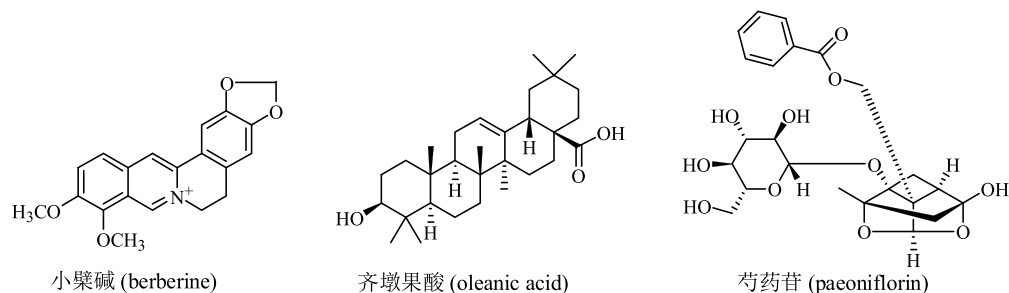


图 1 PPAR α 天然激动剂结构式

Fig. 1 Structures of nature agonists of PPAR α

2 PPAR β 天然激动剂

PPAR β 在体内广泛表达, 尤其高表达于脑、胃和结肠。PPAR β 参与细胞的脂肪代谢和葡萄糖利用, 能维持机体的能量平衡, 在代谢性疾病中起到重要作用。相比于 PPAR α 和 PPAR γ , 有关 PPAR β 的报道较少, 虎杖苷 (polydatin, 图 2) 是虎杖的活性成分, 可用于降低胆固醇、调血脂、抗休克、镇咳等, 黄波等^[12]研究发现, 虎杖苷可以上调 PPAR β 表达, 通过抑制 NF- κ B-iNOS-NO 信号通路改善高糖高胰岛素诱导的心肌细胞肥大, 证明虎杖苷抗糖尿病心肌肥大的作用可能与其对 PPAR β 相关通路的激活有关。

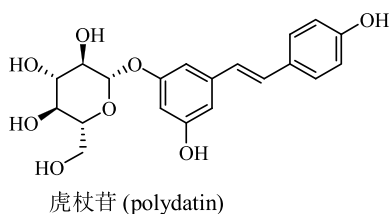


图 2 PPAR β 天然激动剂结构式

Fig. 2 Structures of nature agonist of PPAR β

3 PPAR γ 激动剂

在 PPARs 的 3 种亚型中, 有关 PPAR γ 的报道最多, PPAR γ 高表达于脂肪组织, 是葡萄糖和脂肪代谢的关键调节因素, 还参与调节细胞葡萄糖的摄取^[13]。长期服用合成类 PPAR γ 激动剂如噻唑烷二酮 (TZDs) 类, 可导致患者水肿、体质量增加, 甚至会产生心肌梗死、肝毒性的危险^[14], 随着人们健康意识的不断加强, 以及天然产物对疾病有良好的治疗和预防作用, 使 PPAR γ 成为筛选抗糖尿病天然药物的重要靶点。

柯因 (chrysin, 图 3) 又称白杨素, 是一种有 PPAR γ 活性的黄酮类化合物, 提取于紫葳科 (Bignoniaceae) 植物木蝴蝶 *Oroxylum indicum* (L.) Kurz, 在蜂蜜、蜂胶中的量也比较高, 主要有抗肿瘤、抗炎、防治心脑血管疾病等多种药理作用。Rani 等^[15]研究发现, 柯因可以通过激动 PPAR γ 的活性来抑制晚期糖基化产物及受体系统 (AGE-RAGE), 从而调节氧化应激, 以改善糖尿病大鼠的心肌损伤。柯因的 PPAR γ 激动活性在心血管代谢调节方面起到重要的作用, 在改善糖尿患者心血管方面具有广阔的开发前景。

姜黄素 (curcumin, 图 3) 是一种从姜科植物姜黄 *Curcuma longa* L. 的根茎中提取得到的黄色色

素, 具有抗炎、抗氧化等药理作用。刘尊敬等^[13]以 U937 细胞作为 PPAR γ 激动剂的细胞筛选模型, 验证姜黄素是 PPAR γ 的天然激动剂, 其可通过激活 PPAR γ , 在脑血管病的防治中发挥作用。同属姜科植物的生姜 *Zingiber officinale* Roscoe 的主要成分 6-姜烯酚 (6-shogaol, 图 3) 通过 PPAR γ 的反式激活作用在 3T3-L1 细胞中抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的表达^[16]。

日本植物明日叶 *Angelica keiskei* Koidz 被当地人作为健康的蔬菜, 包含查耳酮、二氢黄酮、香豆素^[17]等多种活性成分, 其中量较多的 4-羟基德里辛 (4-hydroxyderricin, 4HD, 图 3) 据报道具有抗癌^[18]、抗炎^[19]、抗糖尿病^[20]等药理作用, Li 等^[21]研究表明, 4-HD 通过提高脂肪组织中脂联素的生成, 从而激活 PPAR γ , 在 3T3-L1 细胞分化期间 4-HD 能够提高 PPAR γ mRNA 和蛋白质的表达水平, 另外, 在荧光素酶检测中 4-HD 上调 PPAR γ 活性, 4-HD 作为 PPAR γ 配体, 4-HD 在脂肪形成中的作用是通过提高 PPAR γ 配体活性调节脂肪的生成。

林叶新等^[22]从文献、秘方以及验方中选取 12 种治疗糖尿病常用药材, 在 HeLa 细胞上构建靶点作为 PPAR γ 的高通量筛选模型, 从 12 种药材的 58 种不同极性的提取物中筛选出活性高的 8 个部位, 分别为绿萝花的正己烷提取物、醋酸乙酯提取物、正丁醇萃取物, 黄连的醋酸乙酯萃取物, 翼首草的正己烷萃取物、乙醇提取物剩余部分和水提取物去多糖部分, 以及猪牙皂的醋酸乙酯萃取物, 其最高激动倍数分别相当于罗列格酮 (0.5 μ g/mL) 的 199%、253%、121%、127%、121%、107%、109%、105%。此实验为从具有高激动活性的中药提取物中分离纯化具有 PPAR γ 高激动剂奠定了基础。

大黄素 (emodin, 图 3) 为中药大黄 *Rheum palmatum* L. 的主要有效单体, 其药理活性为抗炎、利尿、抗肿瘤、抗菌等, 在临床上得到广泛应用。Yang 等^[23]通过细胞学实验发现大黄素是 PPAR γ 的天然配体, 而且小剂量的大黄素即可抑制细胞对葡萄糖的摄取, 由此表明了大黄素在治疗糖尿病方面可能有较好的作用。宋冰等^[24]的实验恰好证实了这一观点, 实验从动物学水平证实了大黄素不仅能降低血糖, 还可以改善胰岛素的敏感性, 其机制可能为大黄素上调 PPAR γ RNA 和 PPAR α RNA 的表达有关。因此, 大黄素也成为一种天然的 PPAR α/γ 双激动剂, 为糖尿病的防

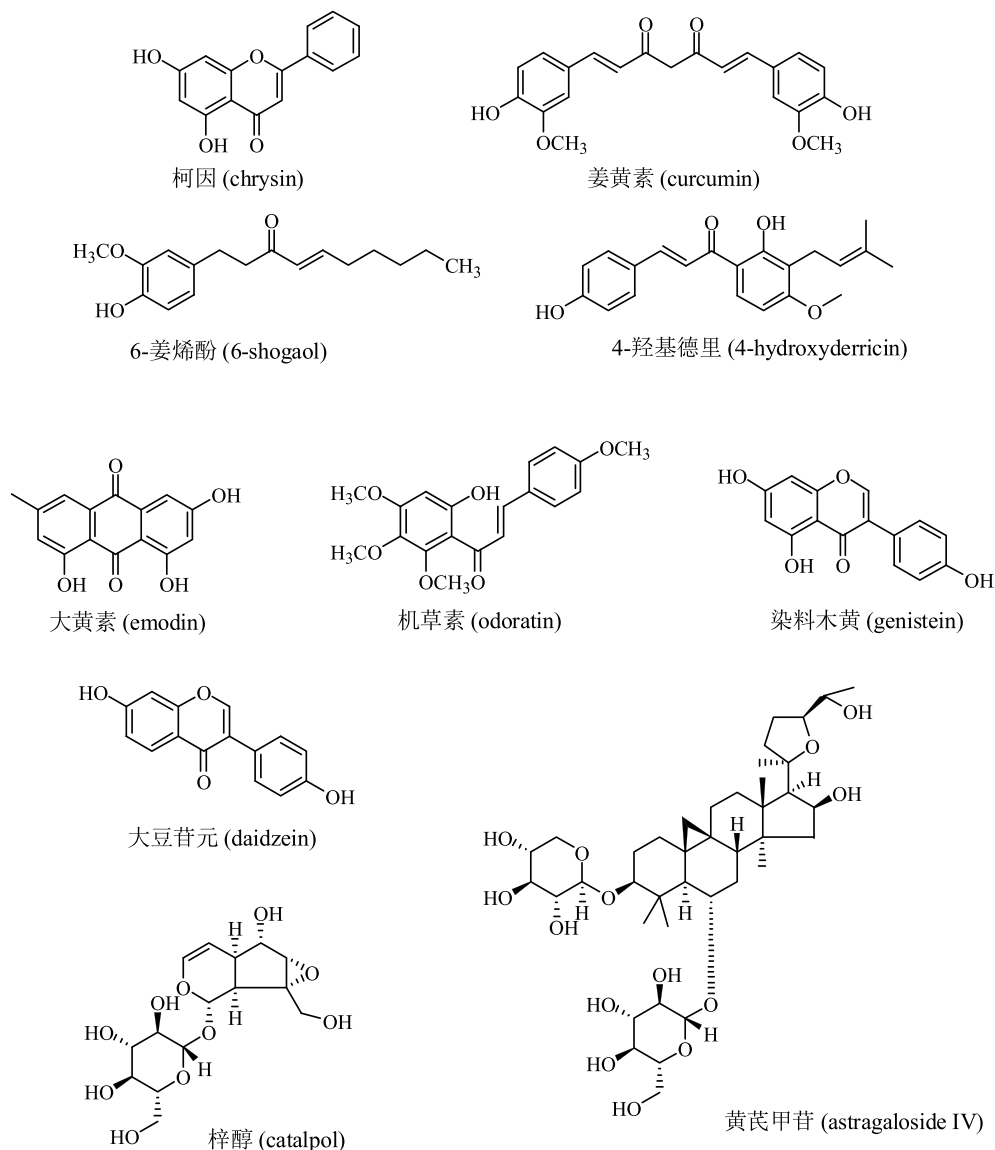


图 3 PPAR γ 天然激动剂结构式

Fig. 3 Structures of nature agonists of PPAR γ

治带来了广阔的前景。

有关文献表明, 有机酸类, 尤其是亚油酸、棕榈酸、硬脂酸等脂肪酸是 PPAR γ 良好的天然配体^[25]。地骨皮为茄科植物枸杞 *Lycium chinense* Mill. 或同属植物宁夏枸杞 *Lycium barbarum* L. 的根皮。现代药理学研究表明地骨皮具有降血糖、调血脂、降血压及抗心血管疾病等作用, 谢练武等^[26]以活性追踪法研究地骨皮中对 PPAR γ 有激动作用的成分, 结果表明地骨皮中脂肪酸类成分对 PPAR γ 有较强的激动作用, 其中蜂花酸、油酸、硬脂酸、亚油酸、亚麻酸、棕榈酸对 PPAR γ 有较强的激动作用, 活性依次增强, 且棕榈酸与吡列格酮相似, 在一定范围内 PPAR γ 的激活作用与浓

度呈线性相关, PPAR γ 对棕榈酸还有配体依赖性, 而芳香酸类无明显的激动作用。桑叶中多种提取物, 如黄酮、生物碱和总多糖的降血糖作用被广泛研究, 桑叶也常与其他中药配伍治疗糖尿病, 宋如望等^[27]从桑叶中分离得到 19 种脂肪酸, 并构建 COS-7 细胞高通量筛选模型筛选其中具有 PPAR γ 激动活性的单体及组分, 结果表明亚油酸、亚麻酸、十四酸、十五酸是 PPAR γ 的天然配体。

Zhang 等^[28]对从飞机草 *Chromolaena odorata* L. 中分离得到的 14 个化合物并进行 PPAR γ 活性测定, 结果表明飞机草素 (odoratin, 图 3) 对 PPAR γ 有较强的激动活性, 这也是首次从飞机草中发现具有 PPAR γ 激动活性的单体化合物。

大豆异黄酮为大豆 *Glycine max* (L.) Merr. 生长中形成的次级代谢产物, 是一种生物活性物质, 其抗肿瘤作用引起广泛研究, 主要成分为染料木黄酮 (genistein, 图 3) 和大豆苷元 (daidzein, 图 3), 戎嵘等^[29]采用免疫细胞化学染色法检测乳腺癌 MCF-7 细胞的 PPAR γ 表达情况, 以 PPAR γ 介导的荧光素酶报告基因检测大豆异黄酮和 PPAR γ 配体罗格列酮对 MCF-7 细胞 PPAR γ 的激活作用, 实验结果表明染料木黄酮、大豆苷元和罗格列酮均呈时间依赖性地抑制 MCF-7 细胞增殖, 且 PPAR γ 拮抗剂 GW9662 可以显著减弱染料木黄酮、大豆苷元和罗格列酮对 MCF-7 增殖抑制作用, 证明大豆异黄酮可以通过激活乳腺癌细胞 MCF-7 的 PPAR γ 信号途径抑制其增殖。

梓醇 (catalpol, 图 3) 为中药地黄 *Rehmannia glutinosa* (Gaetn.) Libosch. ex Fisch. et Mey. 的有效成分, 是一种环醚萜葡萄糖苷类化合物, 在风湿性关节炎、骨关节炎等方面有很好的疗效^[30-31], 但关于肠内的抗炎活性却少有报道。Park^[32]研究发现梓醇可以抑制白细胞介素-1 β (IL-1 β) mRNA 并且刺激 IL-6、IL-8 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 等前炎性细胞因子的产生, 更深入的机制研究发现, 梓醇在 Caco-2 结肠癌细胞内的作用效果和 PPAR γ 激动剂曲格列酮有相似的效果, 为梓醇应用于临床提供了参考。

除了代谢方面的疾病, 还发现一些具有 PPAR γ 激动作用的物质对神经系统方面的疾病也有作用。 β -淀粉样蛋白 (A β) 在脑内的沉积被认为是阿尔茨海默病 (AD) 发病的始动因素之一。淀粉样前体蛋白 β 位点分裂酶 1 (BACE1) 是 A β 生成过程中重要的蛋白酶。Wang 等^[33]研究发现, 黄芪甲苷 (astragaloside IV, 图 3) 可以通过激动 PPAR γ 抑制 A β 的产生, 并且抑制 BACE1。因此, 黄芪甲苷可能是一种在治疗 AD 方面很有前景的 A β 病理调节剂。

4 PPARs 多重天然激动剂

近年来, 不同亚型 PPARs 激动剂的联合应用为代谢综合征患者在糖、脂方面的调节提供了良好的前景, PPARs 多重激动剂能够更好地平衡体内的脂质和葡萄糖^[34-35]。从药理学角度看, PPARs 多重激动剂具有更好的治疗效果, 然而, 潜在的安全问题也不容忽视, 如体质量增加、体液潴留、肾小球滤过减少等, 像成功研发的双效激动剂 Muraglitazar

和 Tesaglitazar 等因为安全问题却并未通过 III 期临床试验^[36-37]。因此, 现代药物多趋向于安全有效的非特异性的 PPARs 激动剂的研发。

4.1 PPAR α/γ 双激动剂

目前, 关于 PPAR α/γ 双激动剂的研究较多, PPAR α 激动剂具有较好的调脂效果, PPAR γ 激动剂在改善胰岛素抵抗和治疗 2 型糖尿病具有良好的疗效, 二者合用互相协同并发挥补充作用, 能够同时调节 2 型糖尿病患者的血糖和脂质水平, 对各类代谢性疾病起到更好的作用。合成的 PPAR α/γ 激动剂 (图 4) 主要有烷氧基丙酸类, 如瑞士罗化公司的 Aaleglitazar 等; 苯氧基异丁酸类, 如礼莱公司的 LY465608 等; 甘氨酸类, 如百时美施贵宝制药公司的 Muraglitazar 等^[38]。

来自植物中的多种成分对 PPARs 都有激活作用, 如异戊二烯醇类物质可以治疗高脂血症和糖尿病, 并且对胰岛素抵抗和循环血脂水平都有一定的改善作用。Takahashi 等^[39]研究发现, 法尼醇 (farnesol, 图 4) 和香叶基香叶醇 (geranylgeraniol, 图 4) 均可以激动 PPAR α 和 PPAR γ , 它们可以促进脂肪细胞和肝细胞的分化。有关研究表明 aP2 基因与肥胖和胰岛素抵抗有关^[40], 法尼醇和香叶基香叶醇可以增加 3T3-L1 细胞中 aP2 基因的表达。此研究为中药在肥胖、糖尿病、高脂血症方面的治疗提供了良好的前景。

右心室重构是肺动脉高压患者死亡的主要原因之一, 研究发现, 蛇床子素 (osthole, 图 4) 对野百合碱所致的大鼠右心室重构有改善作用, 其机制可能为蛇床子素能够上调 PPAR α 和 PPAR γ 的表达^[41]。

4.2 PPAR β/γ 双激动剂

黑茶是中国的传统茶类, 具有良好的保健作用, 有研究表明, 黑茶热水提取成分对 PPAR β 和 PPAR γ 有激动作用, 为黑茶在防治代谢方面疾病的作用提供了理论基础^[42]。

4.3 PPAR $\alpha/\beta/\gamma$ 泛激动剂

PPAR $\alpha/\beta/\gamma$ 泛激动剂能对机体发挥不同的调节作用, 对于此类药物的研发成为目前研究的焦点, 但在目前研究中有关 PPARs 的泛激动剂报道较少。实验发现大麻素 (cannabinoid, 图 5) 是 PPARs 的泛激动剂, 通过激动 PPARs 发挥保护神经的作用^[43]。土槿皮乙酸 B (pseudolaric acid B, 图 5) 为金钱松 *Pseudolarix amabilis* (Nelson) Rehd. 的主要成分, 具有抗真菌的活性, Jardat 等^[44]研究发现土槿皮乙酸对 PPAR α 、 β 和 γ 均有激动作用, 且呈浓度依赖性。

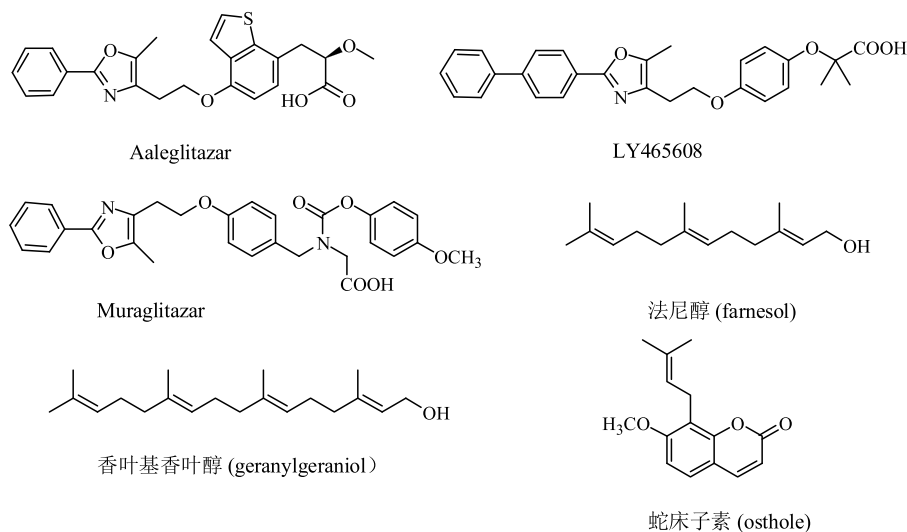


图 4 PPAR α / γ 双激动剂结构式

Fig. 4 Structures of PPAR α / γ dual agonists

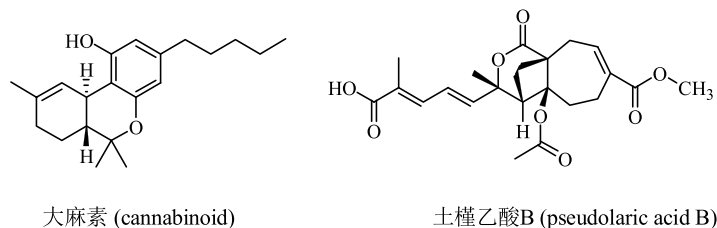


图 5 PPAR α / β / γ 泛激动剂结构式

Fig. 5 Structures of PPAR α / β / γ pan agonists

5 结语

在现代医学中, 中药在药物开发和利用中起着越来越重要的作用^[45]。生物、化学等多学科的综合发展, 以及分子生物学、虚拟筛选、计算机辅助药物设计等科学技术的应用, 使人们对 PPARs 的研究不断深入, 并有相关化合物已经上市或进入临床试验阶段。相比于合成的 PPARs 激动剂, 从天然产物中发现高效低毒的激动剂成为目前研究的主要趋势和重要方向。

本文总结了对 PPARs 有激动作用的天然产物, 这些激动剂基本来源于传统中药, 广泛应用于临床, 在对 PPARs 激动活性方面还需要进一步探索, 随着科技的不断进步, 各学科的日益交叉发展, 期待从天然产物中发现更多疗效好、副作用小的 PPARs 激动剂, 更好地治疗人体代谢方面的疾病。

参考文献

[1] Francis G A, Annicotte J S, Auwerx J. PPAR agonists in the treatment of atherosclerosis [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2003, 3(2): 186-191.

[2] 张 玥, 姜 宁, 苏 丽, 等. PPAR α 与运动改善脂质代谢的关系 [J]. *中国康复医学杂志*, 2008, 23(6): 495-498.

[3] Banner C D, Göttlicher M, Widmark E, *et al.* A systematic analytical chemistry cell assay approach to isolate activators of orphan nuclear receptors from biological extracts: characterization of peroxisome proliferator-activated receptor activators in plasma [J]. *J Lipid Res*, 1993, 34(9): 1583-1591.

[4] 师凌云, 田 蜜, 常 伟, 等. 小檗碱对脂质代谢相关基因 PPAR α 和 CPT1A 表达的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(11): 1461-1464.

[5] 李荃清, 章 涛, 田 蜜, 等. 黄连小檗碱是 PPAR α 的天然选择性激动剂 [A] // 全国生化与分子药理学药物靶点研讨会论文摘要集 [C]. 银川: 中国药学会生化药理专业委员会, 2008.

[6] 林叶新, 夏之宁, 杨丰庆, 等. PPA 受体天然激动剂的研究进展 [J]. *天然产物研究与开发*, 2012, 24(7): 998-1005.

[7] Huang H W, Peng G, Kota B P, *et al.* Pomegranate flower improves cardiac lipid metabolism in a diabetic rat model:

- Role of lowering circulating lipids [J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 145(6): 767-774.
- [8] Hecker M, Behnk A, Morty R E, *et al.* PPAR- α activation reduced LPS-induced inflammation in alveolar epithelial cells [J]. *Exp Lung Res*, 2015, 41(7): 1-11.
- [9] Li X F, Wen Z B, He X F, *et al.* Effects of cinnamic acid on expression of tissue factor induced by TNF α in endothelial cells and its mechanisms [J]. *J Chin Med Assoc*, 2006, 69(5): 207-212.
- [10] 郝霁萍, 高宇勤, 贺少辉, 等. 芍药苷预处理激活 PPAR α 对在体大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究 [J]. *中国中医急症*, 2015, 24(11): 1888-1890.
- [11] Jeong K H, Hee H S, Young C S. Traditional Chinese medicine improves dysfunction of peroxisome proliferator-activated receptor α and microsomal triglyceride transfer protein on abnormalities in lipid metabolism in ethanol-fed rats [J]. *Biofactors*, 2005, 23(3): 163-176.
- [12] 黄波, 江芬, 薛莱, 等. PPAR β 在虎杖苷抗高糖高胰岛素诱导心肌肥大中的作用 [J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(9): 1264-1269.
- [13] 刘尊敬, 鲍秀琦, 贾树红, 等. PPAR γ 激动剂筛选细胞模型的构建及验证姜黄素为 PPAR γ 天然激动剂的研究 [J]. *中风与神经疾病*, 2011, 28(10): 872-874.
- [14] Graham D J, Staffa J A, Andrade S E, *et al.* Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs [J]. *JAMA*, 2004, 292(21): 2585-2590.
- [15] Rani N, Bharti S, Bhatia J, *et al.* Chrysin, a PPAR- γ agonist improves myocardial injury in diabetic rats through inhibiting AGE-RAGE mediated oxidative stress and inflammation [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 250(1): 59-67.
- [16] Isa Y, Miyakawa Y, Yanagisawa M, *et al.* 6-Shogaol and 6-gingerol, the pungent of ginger, inhibit TNF- α mediated downregulation of adiponectin expression via different mechanisms in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373(3): 429-434.
- [17] Akihisa T, Tokuda H, Ukiya M, *et al.* Chalcones, coumarins, and flavanones from the exudate of *Angelica keiskei*, and their chemopreventive effects [J]. *Cancer Lett*, 2003, 201(2): 133-137.
- [18] Kimura Y, Taniguchi M, Baba K. Antitumor and antimetastatic activities of 4-hydroxyderricin isolated from *Angelica keiskei* roots [J]. *Planta Med*, 2004, 70(3): 211-219.
- [19] Michiko Y, Kyuichi K, Miki M, *et al.* Inhibitory effects of 4-hydroxyderricin and xanthoangelol on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW264 macrophages [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(2): 462-467.
- [20] Enoki T, Ohnogi H, Nagamine K, *et al.* Antidiabetic activities of chalcones isolated from a Japanese herb, *Angelica keiskei* [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(15): 6013-6017.
- [21] Li Y J, Goto T, Yamakuni K, *et al.* 4-Hydroxyderricin, as a PPAR γ agonist, promotes adipogenesis, adiponectin secretion, and glucose uptake in 3T3-L1 cells [J]. *Lipids*, 2016, 51(7): 787-795.
- [22] 林叶新, 夏之宁. 抗糖尿病天然药物的 PPAR γ 活性部位筛选 [J]. *天然产物研究与开发*, 2016, 28(4): 505-513.
- [23] Yang Y, Shang W B, Zhou L B, *et al.* Emodin with PPAR γ ligand-binding activity promotes adipocyte differentiation and increases glucose uptake in 3T3-L1 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 353(2): 225-230.
- [24] 宋冰, 刘学政. 大黄素对 KKAY 糖尿病小鼠脂肪组织 PPAR- α 及 PPAR- γ 表达影响的实验研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2012, 35(10): 692-695.
- [25] Kliewer S A, Sundseth S S, Jones S A, *et al.* Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors α and γ [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(9): 4318-4323.
- [26] 谢练武, 李顺祥, 潘宇, 等. 活性跟踪法研究地骨皮中的 PPAR γ 激动作用成分 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 39(8): 2484-2488.
- [27] 宋如璠, 耿明星, 吕正兵, 等. 桑叶中对 PPAR γ 有激活作用的组分分离和活性鉴定 [J]. *蚕业科学*, 2015, 41(3): 511-517.
- [28] Zhang M L, Irwin D, Li X N, *et al.* PPAR γ agonist from *Chromolaena odorata* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(12): 2076-2081.
- [29] 戎嵘, 韦红梅, 周静, 等. 大豆异黄酮激活 PPAR γ 抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖 [J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(6): 1025-1029.
- [30] Liu C L, Cheng L, Ko C H, *et al.* Bioassay-guided isolation of anti-inflammatory components from the root of *Rehmannia glutinosa* and its underlying mechanism via inhibition of iNOS pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 143(3): 867-875.
- [31] Yu M C, Lin S K, Lai J N, *et al.* The traditional Chinese medicine prescription patterns of Sjögren's patients in Taiwan: A population-based study [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(1): 435-442.

- [32] Park K S. Catalpol reduces the production of inflammatory mediators via PPAR- γ activation in human intestinal Caco-2 cells [J]. *J Nat Med*, 2016, 70(3): 620-626.
- [33] Wang X, Wang Y, Hu J P, *et al.* Astragaloside IV, a natural PPAR γ agonist, reduces A β production in alzheimer's disease through inhibition of BACE1 [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 54 (4): 1-11.
- [34] Rubenstrunk A, Hanf R, Hum D, *et al.* Safety issues and prospects for future generations of PPAR modulators [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1771(8): 1065-1081.
- [35] Feldman P L, Lambert M H, Henke B R. PPAR modulators and PPAR pan agonists for metabolic diseases: the next generation of drugs targeting peroxisome proliferator-activated receptors? [J]. *Curr Top Med Chem*, 2008, 8(9): 728-749.
- [36] Nissen S E, Wolski K, Topol E J. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Jama*, 2005, 294(20): 2581-2586.
- [37] Fiévet C, Fruchart J C, Staels B. PPAR α and PPAR γ dual agonists for the treatment of type 2 diabetes and the metabolic syndrome [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6(6): 606-614.
- [38] 曾 芬, 曾庆乐. PPAR α/γ 双重激动剂的研究新进展 [J]. *海峡药学*, 2011, 23(5): 11-14.
- [39] Takahashi N, Kawada T, Goto T, *et al.* Dual action of isoprenols from herbal medicines on both PPAR γ and PPAR α in 3T3-L1 adipocytes and HepG2 hepatocytes [J]. *FEBS Lett*, 2002, 514(2/3): 315-322.
- [40] Hotamisligil G S, Johnson R S, Distel R J, *et al.* Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein [J]. *Science*, 1996, 274(5291): 1377-1379.
- [41] 李叶丽, 王颖婉, 李意奇, 等. 蛇床子素可能通过上调 PPAR α 和 PPAR γ 的表达减轻野百合碱所致大鼠右心室重构 [J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(9): 1270-1273.
- [42] 宋鲁彬, 黄建安, 黄 浩, 等. 中国黑茶对 PPARs 的作用研究 [J]. *茶叶科学*, 2008, 28(5): 319-325.
- [43] Sun Y, Bennett A. Cannabinoids: a new group of agonists of PPARs [J]. *PPAR Res*, 2007, 2007(3): 23513.
- [44] Jaradat M S, Noonan D J, Wu B, *et al.* Pseudolaric acid analogs as a new class of peroxisome proliferator-activated receptor agonists [J]. *Planta Med*, 2002, 68(8): 667-671.
- [45] Saklani A, Kuttu S K. Plant-derived compounds in clinical trials [J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13(3/4): 161-171.