

# 新型 PPAR $\delta$ 受体激动剂体外活性筛选及对高血脂金黄地鼠的调脂作用

李露露<sup>1</sup>, 艾进超<sup>2</sup>, 李鸿炎<sup>2</sup>, 郑晓鹤<sup>2\*</sup>, 朱慧民<sup>1,3\*</sup>

(1. 温州医科大学附属第二临床医学院, 浙江 温州 325000; 2. 浙江海正药业股份有限公司, 浙江 台州 318000; 3. 浙江省台州市中心医院, 浙江 台州 318000)

**摘要:** 对新型过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) 激动剂 HS060098 激活 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  和 PPAR $\delta$  受体的活性进行筛选, 并研究其对饮食性高脂血症金黄地鼠的血脂调节作用。首先, 以肝癌 HepG2 细胞构建 PPARs-荧光素酶基因报告系统, 转染绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP) 质粒作为内参, 分别加入不同浓度的 HS060098 后继续培养 24 h, 通过检测荧光素酶的相对活性来评价 HS060098 对 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、PPAR $\delta$  的激动活性; 其次, 以高脂饮食法复制金黄地鼠高脂血症模型, 分别通过预防性给药与治疗性给药考察 HS060098 对高脂血症金黄地鼠血浆中总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平和脂肪指数的影响。体外研究结果显示, HS060098 对 PPAR $\delta$  受体具有显著的激活作用, 半数有效浓度 (EC<sub>50</sub>) 为 0.01  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 对 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  并无明显的激活效应。体内研究结果显示, 通过预防性给药和治疗性给药, 与模型组比较, HS060098 (5、10 和 20  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) 均可显著降低高脂血症金黄地鼠血浆中 TC、TG、LDL-C 水平和脂肪指数 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 升高 HDL-C 水平 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。结果提示, HS060098 具有较强的 PPAR $\delta$  激动活性, 且对金黄地鼠实验性高脂血症具有显著的预防和治疗作用。

**关键词:** 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\delta$ ; 报告基因; 高脂血症; 调脂作用

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2017) 01-0086-05

## Impact of a novel PPAR $\delta$ agonist on blood lipids in hyperlipidemic golden hamsters

LI Lu-lu<sup>1</sup>, AI Jin-chao<sup>2</sup>, LI Hong-yan<sup>2</sup>, ZHENG Xiao-he<sup>2\*</sup>, ZHU Hui-min<sup>1,3\*</sup>

(1. Second Clinical College of Wenzhou Medicine University, Wenzhou 325000, China; 2. Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 318000, China; 3. Taizhou Central Hospital in Zhejiang Province, Taizhou 318000, China)

**Abstract:** The study was designed to explore the effects of HS060098 on activation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR $\alpha$ ,  $\gamma$  and  $\delta$ ) and in the down-regulation of hyperlipidemia in golden hamster. Luciferase gene reporters of PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  and PPAR $\delta$  were constructed in HepG2 cells and the green fluorescent protein (GFP) was used as an internal reference. Transfected cells were then cultured with various concentrations of HS060098 for 24 h. The peroxisome proliferator-response element luciferase activity was determined by the dual-luciferase reporter gene assay system. To investigate the lipid-lowering effect of HS060098, hyperlipidemic golden hamsters fed by high-diet were administered orally with HS060098 through prophylactic and therapeutic approaches respectively. The levels of blood lipids such as total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and fat index in hamsters were evaluated. The results showed that HS060098 was a potent activator of PPAR  $\delta$  with

收稿日期: 2016-07-24; 修回日期: 2016-09-14.

\*通讯作者 Tel: 86-576-88526200, E-mail: htat@163.com;

Tel: 86-576-88828271, Fax: 86-576-88828299, E-mail: zhengxh@hisunpharm.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2016-0730

a good selectivity and the median effective concentration ( $EC_{50}$ ) is  $0.01 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , while no obvious PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  activation was observed. In the golden hamster, oral administration of HS060098 ( $5, 10, 20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) for 2 weeks, led to a significant decrease the concentrations of plasma TC, TG, LDL-C and fat index ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), whereas the contents of plasma HDL-C were increased significantly ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). The data suggest that HS060098 is a novel PPAR $\delta$  agonist with a significant activity in the prevention and therapy of hyperlipemia in golden hamster.

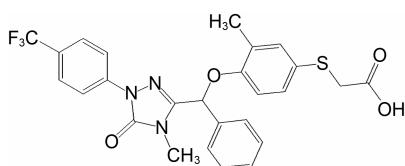
**Key words:** peroxisome proliferator-activated receptor delta; reporter gene; hyperlipidemia; blood lipids regulation

过氧化物酶增殖物激活受体 (PPARs) 是配体激活的核转录因子, 属于核受体超家族, 其分布具有高度组织选择性。PPARs 有 3 种亚型, 分别是 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  和 PPAR $\beta/\delta$  (以下简称为 PPAR $\delta$ )。PPAR $\alpha$  主要在肝、骨骼肌、肾和心脏等器官和组织中表达, 发挥着调节脂肪酸和脂蛋白代谢, 降低炎症反应时程, 抑制平滑肌细胞炎症反应, 促进人巨噬细胞中胆固醇的排出等作用<sup>[1, 2]</sup>。PPAR $\gamma$  主要表达在棕色和白色脂肪组织及小肠组织中, 控制细胞分化和脂肪的储存, 调节胰岛素的作用<sup>[3, 4]</sup>。PPAR $\delta$  近些年逐渐成为研究热点, PPAR $\delta$  分布广泛, 在许多组织中均有表达, 其中在骨骼肌的表达较高, 对于 PPAR $\delta$  的生理功能一直知之甚少。随着强效选择性 PPAR $\delta$  激动剂的出现以及研究的不断深入, 人们发现 PPAR $\delta$  在脂质及糖类代谢、炎症反应、细胞存活、创伤愈合、胚胎移植和中枢神经系统的发育等多方面都有重要作用<sup>[5-8]</sup>。研制开发 PPAR $\delta$  激动剂已成为预防和治疗以脂代谢紊乱和胰岛素抵抗为主要特征的代谢性疾病的新方向。

GW501516 是葛兰素公司开发的 PPAR $\delta$  高选择性激动剂, HS060098 是浙江海正药业股份有限公司自主研发的 PPAR $\delta$  激动剂一类新药 (化学结构式见图 1), 本文从体外采用活细胞内核受体模型对其活性进行考察, 从体内采用金黄地鼠高脂血症模型对其血脂调节作用进行评价, 为临床应用提供参考。

## 材料与方

**实验动物** SPF 级金黄地鼠, 雄性, 体重  $80\sim 100 \text{ g}$ , 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 许可证号: SCXK (京) 2012-0001。室温  $24\pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ , 单



**Figure 1** Chemical structure of HS060098

笼饲养, 适应性饲养 7 天, 自由饮食饮水, 光暗周期 10 h/14 h。

**主要试剂** 胎牛血清、胰蛋白酶、DMEM 培养液、二甲亚砜 (DMSO) 均购自 Gibco 公司; 质粒载体 pcDNA3.1 购自 Invitrogen 公司; 脂质体 FuGENE6 购自 Roche 公司; 反转录试剂盒、质粒提取试剂盒购自 TaKaRa 公司; 荧光素酶检测试剂盒购自 Promega 公司; 总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 试剂盒均购自上海科华生物工程股份有限公司; 供试药 HS060098 由浙江海正药业股份有限公司提供, 相对分子质量为 529.5; GW501516 由沈阳药科大学提供, 相对分子质量为 453.2, 纯度为 98.6%, 均以食用级玉米油为溶媒, 超声振荡 20 min 溶解。

**主要仪器** 3111 型  $\text{CO}_2$  恒温培养箱 (美国 Thermo Scientific 公司); SW-CJ-2D 超净工作台 (苏州净化设备有限公司); SpectraMax Plus384 多功能酶标仪 (美国 MD 公司); CHEMIX-180 全自动生化仪 (日本 Sysmex 公司)。

**HS060098 PPARs 靶点检测** HepG2 细胞在含 10% 胎牛血清、 $100 \text{ u}\cdot\text{mL}^{-1}$  青霉素和  $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  链霉素的 DMEM 培养基中, 于  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  环境下培养后, 将细胞按每孔 20000 个接种于 96 孔板内, 每孔  $100 \mu\text{L}$ 。参照转染试剂说明用 FuGENE6 将质粒共转染 HepG2 细胞, 构建 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、PPAR $\delta$  荧光素酶基因报告系统, 具体方法参见文献<sup>[9]</sup>。24 h 后将原  $100 \mu\text{L}$  培养液弃去, 加入  $200 \mu\text{L}$  新鲜培养液, 然后分别加入不同浓度的药物诱导刺激, DMSO 作为空白对照, 待测药物每个浓度或空白对照设 3 孔平行实验。在相同条件下继续培养 24 h 后裂解细胞, 酶标仪化学发光法迅速检测细胞裂解液中的荧光素酶活性。为了避免细胞接种数量和化合物毒性等因素造成的实验误差, 还同时共转染了绿色荧光蛋白 (GFP) 质粒作为内参来校正转染效率, 以溶剂对照的校正荧光值为 1, 计算各组细胞荧光增加的倍数, 数值越

大表示激活能力越高。

**HS060098 预防性给药调血脂药效实验** 金黄地鼠适应性喂养 1 周后, 按体重均匀随机分成 6 组, 分别为正常组、模型组、GW501516 (10 mg·kg<sup>-1</sup>) 组、HS060098 (20 mg·kg<sup>-1</sup>) 组、HS060098 (10 mg·kg<sup>-1</sup>) 组和 HS060098 (5 mg·kg<sup>-1</sup>) 组, 每组 8 只。实验药物剂量参考阳性药和前期预实验结果而设定。正常组继续喂饲普通饲料, 其余各组换喂高脂饲料 (0.3% 胆固醇+20% 棕榈油+79.7% 基础饲料), 造模同时灌胃给药, 给药体积 10 mL·kg<sup>-1</sup>, 正常组和模型组给予等体积溶媒。给药 2 周后, 动物乙醚麻醉, 眼眶后静脉采血 500 μL, 1% 肝素钠抗凝, 4 °C 下 4 500 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min, 取血浆 200 μL 于微量杯, 用全自动生化仪测定血浆中 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 值。随后, 断颈处死动物, 摘取睾丸、肾脏及腹腔白色脂肪, 并称湿重, 计算脂肪指数。

**HS060098 治疗性给药调血脂药效实验** 金黄地鼠适应性喂养 1 周后, 随机挑取 8 只作为正常组, 其余动物喂饲高脂饲料 (0.3% 胆固醇+20% 棕榈油+79.7% 基础饲料), 喂饲 1 周后, 乙醚麻醉, 动物眼眶后静脉采血取血浆, 用全自动生化仪测定 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 值。根据体重、TC、TG、LDL-C、HDL-C 值, 筛选出 40 只喂饲高脂饲料动物均匀随机分为模型组、GW501516 (10 mg·kg<sup>-1</sup>) 组、HS060098 (20 mg·kg<sup>-1</sup>) 组、HS060098 (10 mg·kg<sup>-1</sup>) 组和 HS060098 (5 mg·kg<sup>-1</sup>) 组, 每组 8 只。分组当日均按 10 mL·kg<sup>-1</sup> 灌胃给药, 正常组和模型组给予等体积溶媒, 给药期间继续喂饲高脂饲料。给药 2 周后, 同法测定血浆中 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 水平并计算脂肪指数。

**统计学处理** 所有实验结果均采用平均值±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 的形式表示, 数据采用 SPSS 19.0 软件处理, 组间差异比较采用 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

### 1 HS060098 对 PPARs 受体激活情况的影响

半数有效浓度 (median effective concentration, EC<sub>50</sub>) 是衡量化合物药理作用的重要指标之一。本次模型筛选中, 观察了 HS060098 在 6 种不同浓度条件下对受体的激活情况, 能较全面地反映化合物的药理特性, 相应的荧光倍数及 EC<sub>50</sub> 值见表 1, HS060098 对 PPAR $\alpha$  受体和 PPAR $\gamma$  受体并无明显的激活作用, 但对 PPAR $\delta$  受体具有显著的激活作用, EC<sub>50</sub> 为 0.01 μmol·L<sup>-1</sup>。

### 2 HS060098 预防性给药调血脂作用

与正常组比较, 模型组金黄地鼠血浆中 TC、TG 和 LDL-C 水平均明显升高 ( $P < 0.01$ ), 表明金黄地鼠高脂血症模型造模成功。与模型组比较, GW501516 组可显著降低血浆中 TC、LDL-C 含量和升高脂肪指数 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 但对 TG 和 HDL-C 无显著作用 ( $P > 0.05$ ); HS060098 高、中、低 (20、10 和 5 mg·kg<sup>-1</sup>) 3 个剂量组较模型组比均可显著降低血浆中 TC、TG、LDL-C 水平和脂肪指数 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), HS060098 中、低剂量组可以显著升高血浆中 HDL-C 水平 ( $P < 0.05$ ), 但 HS060098 高剂量组 HDL-C 水平与模型组比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 这可能与预防性给药实验只按体重分组, 该组 HDL-C 水平基础值偏低或样本例数过少、个体差异较大有关。结果表明, HS060098 调脂效果强于 GW501516, 见表 2。

**Table 1** The active effects of HS060098 on the peroxisome proliferator-activated receptors. ia: Inactivity

Relative fluorescent intensity/μmol·L <sup>-1</sup>	PPAR $\alpha$	PPAR $\gamma$	PPAR $\delta$
0.001	0.76 ± 0.09	0.91 ± 0.12	1.50 ± 0.13
0.01	0.90 ± 0.13	1.08 ± 0.22	2.40 ± 0.01
0.1	0.89 ± 0.24	1.02 ± 0.19	3.29 ± 0.35
1	0.95 ± 0.17	1.10 ± 0.11	4.01 ± 0.29
5	1.16 ± 0.09	1.25 ± 0.25	3.79 ± 0.05
10	1.16 ± 0.06	1.19 ± 0.09	3.86 ± 0.30
EC <sub>50</sub>	ia	ia	0.01

**Table 2** Effects of HS060098 on blood lipid levels of hyperlipidemia golden hamsters through prophylactic administration. TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol; HDL-C: High density lipoprotein cholesterol.  $n=8$ ,  $\bar{x} \pm s$ .  $\Delta\Delta P < 0.01$  vs normal group; \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs model group

Group	Dose/mg·kg <sup>-1</sup>	TC/mmol·L <sup>-1</sup>	TG/mmol·L <sup>-1</sup>	LDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>	HDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>	Fat index/%
Normal	-	3.56 ± 0.28	1.53 ± 0.46	1.38 ± 0.31	1.80 ± 0.25	1.63 ± 0.18
Model	-	11.95 ± 2.10 $\Delta\Delta$	3.20 ± 1.73 $\Delta\Delta$	2.97 ± 1.04 $\Delta\Delta$	2.90 ± 0.33 $\Delta\Delta$	2.44 ± 0.34 $\Delta\Delta$
GW501516	10	7.14 ± 0.39**	2.95 ± 0.73	2.03 ± 0.36*	2.81 ± 0.22	1.91 ± 0.39**
HS060098	20	4.66 ± 0.48**	1.45 ± 0.35*	0.44 ± 0.18**	2.81 ± 0.26	1.88 ± 0.23**
	10	5.23 ± 0.38**	1.04 ± 0.29**	0.42 ± 0.10**	3.16 ± 0.20*	1.67 ± 0.32**
	5	5.46 ± 1.31**	0.96 ± 0.18**	0.56 ± 0.21**	3.04 ± 0.32*	1.99 ± 0.31*

**Table 3** Effects of HS060098 on blood lipid level of golden hamsters with hyperlipemia through therapeutic administration.  $n=8$ ,  $\bar{x} \pm s$ .  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$  vs normal group; \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs model group

Group	Dose/mg·kg <sup>-1</sup>	TC/mmol·L <sup>-1</sup>	TG/mmol·L <sup>-1</sup>	LDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>	HDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>	Fat index/%
Normal	—	4.09 ± 0.60	2.19 ± 0.36	1.22 ± 0.20	1.50 ± 0.70	2.49 ± 0.21
Model	—	12.71 ± 2.85 $\Delta\Delta$	3.32 ± 1.98 $\Delta\Delta$	1.72 ± 0.73 $\Delta$	2.63 ± 0.27 $\Delta\Delta$	3.59 ± 1.07 $\Delta$
GW501516	10	8.43 ± 0.67**	4.61 ± 2.08	1.97 ± 0.73**	2.75 ± 0.37*	3.00 ± 0.43
HS060098	20	6.51 ± 0.80**	2.50 ± 1.34*	0.71 ± 0.50**	3.19 ± 0.14**	2.73 ± 0.27*
	10	7.15 ± 0.83**	2.89 ± 0.81*	1.09 ± 0.28**	3.21 ± 0.22**	2.83 ± 0.40*
	5	8.05 ± 1.12**	1.40 ± 0.47**	0.94 ± 0.34**	3.57 ± 0.50**	2.56 ± 0.28*

### 3 HS060098 治疗性给药调血脂作用

与正常组比较, 模型组金黄地鼠血浆中 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平以及脂肪指数均显著升高 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 见表 3。与模型组比较, GW501516 能显著降低高血脂症金黄地鼠血浆中 TC 水平 ( $P < 0.01$ ), 显著升高 HDL-C 水平 ( $P < 0.05$ ), 但对血浆中 LDL-C 水平不降反升 ( $P < 0.01$ ), 对 TG 和脂肪指数无显著性影响 ( $P > 0.05$ ); HS060098 高、中、低 3 个剂量组均可显著降低高血脂症金黄地鼠血浆中 TC、TG、LDL-C 水平和脂肪指数 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 显著升高 HDL-C 水平 ( $P < 0.01$ ), 其降血脂作用明显优于 GW501516。

### 讨论

PPARs 在无配体存在时, 与维甲酸 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 形成 PPARs/RXR 异二聚体, 并募集辅抑制因子组成无活性的复合体从而抑制其靶基因的表达; 当配体出现, 并与 PPARs 配体结合区的氨基酸残基结合后, 可激活 PPARs, 此时配体与 PPARs 及 RXR 形成有转录活性的复合体, 并进一步与特定基因启动子上的 PPAR 特异性反应元件 (peroxisome proliferator responsive element, PPRE) 结合, 从而调控下游靶基因的转录, 发挥配体的生物学效应<sup>[10, 11]</sup>。根据 PPAR 信号传导通路的特性, 本研究利用荧光素酶报告基因法在细胞水平上构建了 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、PPAR $\delta$  激动剂筛选模型, 通过检测出的荧光素酶活性来评价 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  及 PPAR $\delta$  的转录活性, 同时还通过量-效分析计算出相应的 EC<sub>50</sub> 值, 以此反映 HS060098 对 PPARs 不同受体激动能力的强弱。本实验结果表明, HS060098 对 PPAR $\delta$  具有明显的激活作用, 为其药理机制的研究提供了新的理论。

有研究<sup>[12]</sup>报道, 与小鼠、大鼠、青鳉和家兔等相比, 金黄地鼠的脂质代谢特征与人类更为相近, 且对

胆固醇和脂质更为敏感, 具有饲养容易, 血量充足, 造模时间短和模型稳定等优势, 因此金黄地鼠被广泛应用于高血脂症和动脉粥样硬化的研究<sup>[13-15]</sup>。综合上述因素, 本研究采用金黄地鼠作为实验动物, 经高脂饮食诱导后形成了以 TC、TG、LDL-C 升高为特征的高血脂症模型, 成模率达 85% 以上, 其中 HDL-C 显著升高, 这可能是因为高脂饮食后导致金黄地鼠体内总胆固醇急剧上升, 而 HDL-C 是总胆固醇成分之一的缘故<sup>[16, 17]</sup>。本研究分别通过预防性给药与治疗性给药考察了 HS060098 对高血脂症金黄地鼠血浆中 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平以及脂肪指数的影响。结果显示, 无论是预防性给药还是治疗性给药, HS060098 表现出调血脂效果均优于 GW501516。预防性和治疗性给药中, 除 TC 外, HS060098 降血脂作用量效关系不明显, 推测可能与分组时主要以 TC 平均值一致而其他值相近, 加之每组样本例数过少, 对高脂饮食喂养过程难以控制、对禁食等敏感性不一致带来的个体差异有关<sup>[18]</sup>, 通过增加样本例数将会得到比较好的量效关系。

综上所述, HS060098 是一种选择性很强的新型 PPAR $\delta$  受体激动剂, 且具有良好的预防和治疗高血脂血症的作用, 药效远好于 GW501516, 前期毒理研究也未显示较大毒性, 目前国内外还没有 PPAR $\delta$  激动剂上市, HS060098 具有良好的发展前景。但本实验仅从核受体模型对 HS060098 进行了体外筛选研究, 在金黄地鼠高血脂模型上进行了简单的体内降血脂水平的研究, 仅涉及到药物初期的筛选研究, 药效研究不够深入和全面, 其药效学、药代动力学及安全性评价均需具体考察, 进一步可从体外如以肝癌细胞 HepG2 建立细胞内脂质堆积模型, 体内如建立豚鼠或与人更为接近的灵长类动物恒河猴高血脂模型, 并从血脂水平以及脂肪吸收、代谢相关蛋白和基因的表达等方面进一步研究, 为 HS060098 成药性评价提供更多的数据支撑。

## References

- [1] Tremblay-Mercier J, Tessier D, Plourde M, et al. Bezafibrate mildly stimulates ketogenesis and fatty acid metabolism in hypertriglyceridemic subjects [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334: 341–346.
- [2] Ma JJ, Zhang Q, Fang N, et al. A cell-based screening model for human PPAR $\alpha$  agonist ligands discovery and its applicability [J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2011, 46: 1798–1804.
- [3] Sugii S, Olson P, Sears DD, et al. PPAR $\gamma$  activation in adipocytes is sufficient for systemic insulin sensitization [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106: 22504–22509.
- [4] Festuccia WT, Blanchard PG, Belchior T, et al. PPAR $\gamma$  activation attenuates glucose intolerance induced by mTOR inhibition with rapamycin in rats [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306: E1046–E1054.
- [5] Berger JP, Akiyama TE, Meinke PT. PPARs: therapeutic targets for metabolic disease [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, 26: 244–251.
- [6] Rajagopal R, Semenkovich CF. Peroxisome proliferator activated receptor- $\delta$ : the middle child vies for attention [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34: 5–7.
- [7] Gong HY, Zhu Y, Li ZH, et al. Embryo-fetus development toxicity of a novel PPAR- $\delta$  agonist in rat [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2014, 49: 1536–1542.
- [8] Reilly SM, Lee CH. PPAR $\delta$  as a therapeutic target in metabolic disease [J]. *FEBS Lett*, 2008, 582: 26–31.
- [9] Li Z, Liao C, Ko BCB, et al. Design, synthesis, and evaluation of a new class of noncyclic 1,3-dicarbonyl compounds as PPAR $\alpha$  selective activators [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14: 3507–3511.
- [10] Motojima K. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR): structure, mechanisms of activation and diverse functions [J]. *Cell Struct Funct*, 1993, 18: 267–277.
- [11] Kanzer-Lewis G. Early combination therapy with a thiazolidinedione for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Educ*, 2003, 29: 954–961.
- [12] Zhang L, Perdomo G, Kim DH, et al. Proteomic analysis of fructose-induced fatty liver in hamsters [J]. *Metabolism*, 2008, 57: 1115–1124.
- [13] Gao J, Lian ZQ, Zhu P, et al. Lipid-lowering effect of cordycepin (3'-deoxyadenosine) from *Cordyceps militaris* on hyperlipidemic hamsters and rats [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2011, 46: 669–676.
- [14] Choi WH, Gwon SY, Ahn J, et al. Cooked rice prevents hyperlipidemia in hamsters fed a high-fat/cholesterol diet by the regulation of the expression of hepatic genes involved in lipid metabolism [J]. *Nutr Res*, 2013, 33: 572–579.
- [15] Jiang CY, Yang KM, Yang L, et al. A  $^1\text{H}$  NMR based metabolomics approach to progression of coronary atherosclerosis in a hamster model [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2013, 48: 495–502.
- [16] Lee CL, Tsai TY, Wang JJ, et al. *In vivo* hypolipidemic effects and safety of low dosage *Monascus* powder in a hamster model of hyperlipidemia [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2006, 70: 533–540.
- [17] Lian ZQ, Li Y, Gao J, et al. A novel AMPK activator, WS070117, improves lipid metabolism discords in hamsters and HepG2 cells [J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 67.
- [18] Li LP, Sun JW, Cao YB, et al. Studies on the application of the hyperlipemia model of golden hamster and Wistar rat [J]. *J Pharm Pract (药与实践杂志)*, 2007, 25: 369–371.