

维甲酸 X 受体作为药物治疗靶点的研究进展

杨 华 马鹏程

摘 要 维甲酸 X 受体是一类能与 DNA 反应元件结合的配体依赖性激活的转录调控因子,属于核受体超家族成员并在细胞的增殖、分化及凋亡过程中发挥重要作用,参与许多疾病的发生、发展。维甲酸 X 受体与特定配体结合后启动或抑制相关通路,从而延缓疾病病程,改善疾病症状,如肿瘤、心血管疾病、代谢性疾病、阿尔茨海默症及炎症性疾病等。以维甲酸 X 受体为治疗靶点,寻找其特异性激动剂或拮抗剂,或者能影响其发挥转录因子作用的化合物,将是上述疾病治疗的另一方向。

关键词 维甲酸 X 受体 肿瘤 代谢性疾病 阿尔茨海默症 炎症性疾病

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.046

维甲酸受体是细胞核受体超家族成员之一,在细胞的增殖、分化及凋亡过程中发挥重要作用,参与许多疾病的发生、发展与治疗。维甲酸受体有两类,即维甲酸受体(retinoic acid receptors, RARs)和维甲酸 X 受体(retinoid X receptors, RXRs)。RXRs 一级结构、配体特异性及作用均与 RARs 不同,因其可与多种核受体结合形成二聚体发挥作用而成为基础研究热点之一。本文综述近年研究所揭示的 RXRs 作为药物靶点在疾病治疗中的研究进展。

一、维甲酸 X 受体

1. RXRs 的结构特点:20 世纪 90 年代初,人 RXR α 、RXR β 及鼠 RXR γ 逐步被发现,并归属于核受体超家族。目前已知的 RXRs 的亚型包括 RXR α (NR2B1)、RXR β (NR2B2)及 RXR γ (NR2B3)3 种,分别由不同的基因编码,其结构具有高度的同源性^[1]。由于选择性剪接及启动子的不同,RXR 的每一亚型又可分为多种异构体,包括 RXR α 1、RXR α 2、RXR β 1、RXR β 2、RXR γ 1 及 RXR γ 2。

与其他核受体相似,RXR 结构上包括 A~F 5 个功能结构域,每个结构域具有不同的作用,其中 DNA 结合区(DNA binding domain, DBD)及配体结合区(ligand-binding domain, LBD)决定了 RXRs 的功能及特性,其与特定配体结合后在多条信号通路中发挥重要作用。DBD 与特定的 DNA 序列结合(图 1),形成锌指状结构,通过维 A 酸反应元件而进行基因

转录,它决定了 RXRs 作用的特异性。LBD 是配体与 RXRs 结合的区域。在特异性配体和 RXRs 结合后,RXR 构象发生改变,转录辅助活化因子(co-activators, CoA)增加并释放转录抑制因子(corepressor, CoR),从而引起靶基因的转录^[2]。

2. 与 RXRs 相关的二聚体:RXRs 是核受体超家族中的一个特殊成员,能与自身及其他核受体如 RARs、维生素 D₃ 受体(vitamin D receptor, VDR)、过氧化物酶增殖体激活受体(peroxisome proliferators activated receptors, PPAR)、人肝 X 受体(liver X receptors, LXRs)、法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)、人甲状腺激素受体(thyroid hormone receptors, TRs)及雌激素受体(ER)结合形成同源二聚体或异源二聚体进而调控相应的靶基因转录,参与调控多种生理、病理过程及多条信号通路的转导并在二聚体的活化中起主导作用。

根据 RXRs 在异源二聚体活化中的不同作用,其异源二聚体分为三类即非兼容性异源二聚体、兼容性异源二聚体和条件性异源二聚体。非兼容性异源二聚体指无需 RXRs 配体作用即能激活的二聚体,如 TRs/RXR 和 VDR/RXR 属于此类二聚体。兼容性异源二聚体中二聚体则既可被单一的 RXRs 配体或其他核受体配体激活,也可由两者联合激活,发挥协同作用,如 PPARs/RXR、LXR/RXR 及 FXR/RXR。条件性异源二聚体中 RXRs 配体不主动激活异源二聚体,但可促进其他核受体配体的活化,代表受体性为 RARs^[3]。在后两类二聚体中,RXR 的选择性激活作用可以引起不同的生物学效应,与配体结合发挥抗肿瘤、抗炎、降糖、降脂等作用。

作者单位:210042 南京,中国医学科学院/北京协和医学院皮肤病研究所

通讯作者:马鹏程,电子信箱:mpe815@163.com

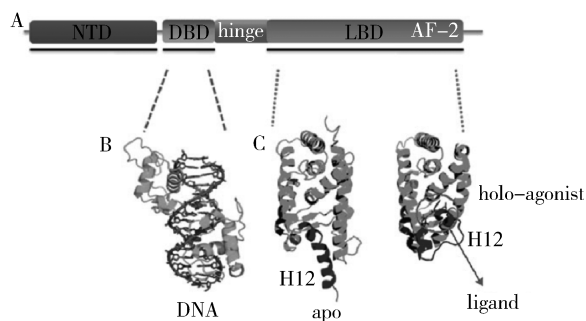


图1 RXR受体结构

A. RXRs 基本结构,由 N 端(NTD)、DBD、铰链区(hinge)、LBD 等组成;B. DBD 与 RXR 结合形成同源二聚体;C. LBD 与特定配体结合

二、RXRs 潜在的药物治疗靶点

RXRs 具有与多种核受体结合形成二聚体的能力,通过活化二聚体,与不同配体结合,参与细胞信号转导而成为药物治疗新靶点。

1. RXRs 与肿瘤:肿瘤发病机制复杂多样,研究发现 RXR 功能缺失或 RXR 表达降低均可引起细胞异常增殖,推测其与 P21 的表达减少相关。P21 通过启动子区域的维 A 酸反应元件 RXREs 上调其表达,发挥抗增殖作用。当 RAR 过度表达并形成大量 RAR/RXR 异源二聚体时,RXR/RXR 同源二聚体减少,RXREs 相应下降进而影响 P21 表达的上调,形成肿瘤^[2]。

在急性早幼粒细胞白血病(APL)中,作为 APL 融合基因四聚体复合物成分的 RXR α 招募并结合辅抑制因子,抑制粒细胞的分化成熟。RXR α 分别与 NPM-RAR α 、NuMA-RAR α 及 PML-RAR α 结合形成异二聚体复合物,抑制 RARE 途径的基因转录,诱导 APL 形成。同时 RXR α 还参与 PRKAR1A-RAR α 突变基因引起的白血病^[4]。Altucci 等^[5]发现全反式维甲酸(ATRA)激活 PKA,使 CoR 与 RAR α 分离后,RXR 选择性配体招募 CoA,诱导基因表达转录,促进细胞分化,两者起协同治疗作用。该研究证实了 RXR 选择性配体能通过辅助调节 RAR/RXR 二聚体活性,诱导细胞分化或凋亡。贝扎罗汀为 RXR 的高度特异性配体,作用于 ATRA 耐受的甲状腺滤泡状癌细胞 FTC238 后能上调 RAR β 及 RXR γ 基因的表达,抑制其细胞增殖,并认为 RXR 选择性配体抑制甲状腺癌增生的前题条件是 RAR β 及 RXR γ 基因的存在^[6]。在乳腺癌组织中,RXR α 的含量明显低于乳腺上皮组织,而且在乳腺癌发生、发展过程中逐渐丢失,说明 RXR α 其对肿瘤的发生、发展起重要的作用^[7]。

贝扎罗汀对非小细胞肺癌的作用则通过 RXR α 抑制 Runx2 表达及 Smad2/3 磷酸化,调节内皮细胞在肿瘤组织中的迁移及浸润,抑制血管内皮生长因子的分泌,减弱肺癌细胞所诱导的新生血管的能力^[8]。

多项临床试验验证了贝扎罗汀治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤、乳腺癌、非小细胞肺癌及甲状腺肿瘤的疗效^[9,10]。Giaginis 等^[11]通过分析 55 例胰腺癌患者中 FXR 及 RXR 的表达,来研究 FXR 与 RXR 在胰腺癌发病中的作用。研究人员对比了不同病程中 FXR、RXR α 、RXR β 及 RXR γ 的表达,发现随着病情的进展 FXR/RXR- α 表达逐渐下降,FXR/RXR- β 及 FXR/RXR- γ 表达升高同时 FXR/RXR- γ 还与淋巴结的转移相关。此项研究提示 FXR 及 RXR 与胰腺癌进展有密切联系,认为临床可将其作为判断疗效与预后的指标及药物潜在的治疗靶点。

已发现 PPAR γ 在各种恶性肿瘤组织中表达,PPAR γ 的激活可抑制肿瘤细胞的增殖及转移。PPAR γ 激动剂及 RXR 激动剂均可激活兼容性异二聚体 PPAR γ /RXR 并进行信号转录,抑制肿瘤细胞生长。Konopleva 等^[12]报道白血病细胞中 PPAR γ 激动剂联合 RXR 选择性配体 LG100268 具有促进细胞分化及抑制细胞增殖作用。Liu 等^[13]证实了 PPAR γ 激动剂曲格列酮联合 9 顺维甲酸对胃癌细胞 SGC7901 的抑制活性明显强于单用其中任一种药物。

文献报道 RXR α 在肝癌细胞中高度磷酸化且功能失活,而非环状类视黄醇可通过抑制 Ras 细胞外信号调节蛋白(Erk) 1/2 系统抑制 RXR α 磷酸化恢复其生理功能,因此非环状类视黄醇具有预防及治疗肿瘤的作用^[14]。如对表达 RXR α 的转染 HuH7 肝癌细胞,E5166 可激活 CRBP-II RXRE-CAT 效应器从而预防肿瘤复发。研究发现 1.0 μ mol/L 的 RXR 选择性配体 AGN194204 作用于不同的胰腺癌细胞系 6 天后,Mia PaCA-2 细胞、BxPC-3 细胞及 AsPC-1 细胞均被不同程度的抑制,这可能与 cyclin E 及 cdk6 水平的减少及 p27 的上调相关^[15]。

2. RXRs 与心血管疾病:RXRs 与心血管疾病的关系主要表现在心肌发育及血管异常方面。动物实验研究发现,RXR α 基因敲除小鼠容易发生死胎,这可能与 RXR α 基因功能靶向缺失导致室间隔缺损及心室腔发育不良相关^[4,16]。Zhu 等发现 RXR α 的活化能下调血管紧张素受体-1(AT $_1$ R)的表达,降低血管紧张素 II(Ang II)在 LKB1/AMPK 通路中的作用,抑制心肌细胞肥大^[17]。RXR α 沉默则增加 AT $_1$ R 及

Ang II 的表达。RXR α 表达的减少在高血糖介导的心肌细胞凋亡中起重要作用。贝扎罗汀可通过增加 P-LKB1 和 P-AMPK 活性,降低 p70S6K 活性,阻止 RXR α 表达减少,降低心肌肥大的风险。同时在 H9c2 小鼠的心室中,RXR α 能缓解氧化应激状态下内皮细胞的损伤,拮抗过氧化氢诱导的心室肌细胞凋亡^[17]。

血管平滑肌细胞(SMCs)主要维持血管紧张性,参与血管性疾病的发生。RXRs 可抑制成熟 SMCs 中血管紧张素 II 诱导的基因表型的变化,抑制 P38 的活性、SMCs 的肥厚及炎症反应^[18]。在动脉粥样硬化中,RXRs 可减少血管内皮细胞黏附因子的表达,降低炎症因子的招募。给高胆固醇小鼠喂食 RXRs 选择性配体后,可活化 LXR/RXR,诱导 ATP 结合转运体 ABCA1 及 ABCG1 表达,促进游离胆固醇由细胞向肠腔排出,上调 CYP7A1 酶,促进胆固醇向胆汁酸转化,降低体内胆固醇水平,调节胆固醇转运。选择性配体 LG100364 及 LG101305 对 apoE 基因敲除小鼠可促进其胆固醇的代谢,具有抗动脉粥样硬化的作用^[3]。贝扎罗汀通过上调脂肪酸合成酶、ABCA1 及 ABCG1 预防动脉粥样硬化。RXR 选择性配体激活 RXR/FXR 抑制 CYP1A1 和 CYP1B1 的羟基化减少胆汁酸的合成,减少脂肪摄取。

3. RXRs 与糖尿病:胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的主要发病机制,同时伴有游离脂肪酸及葡萄糖的消耗降低。RXRs 可调节糖尿病相关的基因转录。Miyazaki 等^[19]发现糖尿病小鼠模型中显性位点失活突变的 RXR β (dnRXR β)的表达可促进机体对葡萄糖的耐受。同时 dnRXR β 还能影响胰岛素基因的转录,增加胰岛细胞中胰岛素的分泌。研究者认为调节胰岛细胞中内源性 RXRs 的活性,可作为 2 型糖尿病的新治疗靶点。

糖尿病患者骨骼肌中饱和脂肪酸(FAs)的积累干扰胰岛素信号转导及葡萄糖的吸收。RXR 选择性配体能增加 FAs 的吸收及氧化,诱导硬脂酰辅酶 A 脱氢酶 1(SCD)的表达,使 FAs 变为单一不饱和脂肪储存体内。FAs 还能被转化为甘油二酯及神经酰胺,两者能减少胰岛素信号转导,增加葡萄糖向糖原转化并储存于体内。RXR 选择性配体 LG100754 及 LG101506 既能激活 PPAR/RXR 又能拮抗 RXR/RXR,进而通过促进脂肪细胞分化及抑制 TNF- α 介导的胰岛素受体磷酸化促使血清葡萄糖水平降低。LG100754 还能增加 PPAR 敏感度,减少胰岛素抵抗。

RXR 选择性配体与 PPAR γ /RXR 结合调节活化的 c-Cbl - 相关蛋白(CAP)/c-Cbl 通路,激活 PPAR γ ,并通过促进胰岛素受体-1 酪氨酸磷酸化和 Akt 的磷酸化来增加骨骼肌中葡萄糖的代谢^[5]。Zhang 等^[20]体外实验发现,RXRs 受体拮抗剂丹莪醌通过与 RXR α 配体结合区结合后具有治疗代谢性疾病的作用,可增加饮食诱导的肥胖患者胰岛素的敏感度,从而为糖尿病的治疗提供了新的研究方向。

然而几乎所有动物实验显示 RXRs 激动剂可引起血脂升高、体重增加及甲状腺功能减退等不良反应。因此限制了 RXRs 激动剂在糖尿病方面的应用^[21]。有研究者通过改良 RXRs 激动剂结构合成新的 RXRs 部分激动剂[CBt-PMN(11b)、1-(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氢-2-萘基)-1H-苯并三唑-5-碳酸],该药保留了 RXRs 激动剂降糖、降脂的能力而明显减少了不良反应,为 RXRs 激动剂成为临床治疗 2 型糖尿病的一线药物打下基础^[21,22]。

4. RXRs 与阿尔茨海默病:阿尔茨海默病(AD)是一种常见的中枢神经系统变性疾病。一般认为 β 淀粉样蛋白(A β)是 AD 发病的主要危险因素,RXR α 也参与 AD 的发生。RXR α 有 7 个单核苷酸多态位点,其中与 AD 发病相关的是单核苷酸 rs3132293,当(rs3118570、rs1536475 和 rs3132293)3 个单核苷酸多态位点同时存在时则能降低 AD 风险。载脂蛋白 E(ApoE)是大脑中主要的胆固醇转运蛋白,可降解 A β 。Zhao 等^[23]研究发现 9 顺维甲酸通过 RXR/RAR 途径发挥作用,在星形胶质细胞中 9 顺维甲酸能促进 ApoE 表达的增加。在敲除了星形胶质细胞中 RXR α 的表达后,9 顺维甲酸对 ApoE 的作用明显减弱。RXRs 拮抗剂 HX531 与 9 顺维甲酸共同作用于星形胶质细胞后,ApoE 的表达被抑制。

一项小样本研究对比了健康人群及 AD 患者 RXR α 的 mRNA 及蛋白表达水平,发现健康人群 RXR α 的 mRNA 及蛋白水平明显低于 AD 患者,且与临床 AD 病情呈正相关,作者认为 RXR α 在 AD 的发病中起重要作用^[24]。小鼠模型中观察到贝扎罗汀具有治疗 AD 的作用,可能与 RXR α 被激活后其下游靶基因 ABCA-1 表达增加相关^[25]。Balducci 等^[26]也认为贝扎罗汀治疗 AD 是通过增加 ApoE 及 ABCA-1 的表达及小神经胶质细胞吞噬作用实现的。

5. RXRs 与炎症疾病:炎症疾病中,炎症介质可降低 RXR α 的表达,说明 RXR α 及其配体在炎症疾

病中有重要作用。RXR α 可作为细胞内靶点,利用 RXR 选择性配体发挥抗炎作用^[5]。研究发现 PPAR α 可抑制 NF- κ B 信号通路,降低老龄鼠中前炎症因子的产生。PPAR α /RXR 属于兼容性异二聚体,可被 RXR 受体激动剂激活,发挥抗炎作用。RXR 激动剂 PA024 促进 RAR 配体介导的信号通路转导,抑制皮肤或 T 细胞中炎症特定归巢受体 E-选择素及 P-选择素配体的表达,抑制 CCR6 的表达^[27]。

Chen 等^[28]发现在衰老的巨噬细胞中 RXR α 表达被抑制,COX-2 及 PGE₂ 水平升高。炎症介质可通过 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)依赖通路下调 RXR α 的水平及其转录。作者用 9 顺维甲酸及 RXR 受体拮抗剂 HX531 分别作用于鼠巨噬细胞 RAW264.7,发现 9 顺维甲酸可抑制 NF- κ B 的活性及 PGE₂、COX-2 的产生;HX531 作用后 COX-2、TNF- α 及 IL-6 表达水平上升,推测这与 RXR α 下调相关。同时在 RXR α 受体敲除的鼠 RAW264.7 中 PGE2 增加。

RXR α 受体敲除的小鼠巨噬细胞中发现趋化因子配体 6(CCL6)及 CCL9 水平下降,在化学诱导的急性腹膜炎小鼠模型中炎症区招募的白细胞计数明显减少。其原因可能与 CCL6 及 CCL9 作为趋化因子诱导单核细胞及粒细胞迁移并分泌 IL-6 及 MCP-1 相关^[3]。9-顺维甲酸或贝扎罗汀作用于转染的鼠巨噬细胞 RAW264.7 后上调 CCL 的表达,激活 CCL 启动子上 RXR 同源二聚体反应元件。而 RXR 受体拮抗剂 LG100754 可抑制 CCL6 及 CCL9mRNA 的表达。作者认为以 RXR 为靶点阻止趋化因子及白细胞的迁移是治疗炎症性疾病的一种切入点^[29]。

RXR 选择性配体 AGN194204 具有诱导初始 T 细胞分化为调节性 T 细胞,通过 IL-2 及 TGF- β 刺激 Foxp3 表达,减少 IL-17A 表达的作用,同时在髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白 35~55 氨基酸肽诱导的脑脊髓炎模型中也表现出抗实验性自身免疫性脑膜炎的潜力^[5]。Bollag 等^[30]用 9-顺维甲酸成功治疗多名顽固性湿疹患者,可能与激活 RXRs 后活化 TH2 功能,抑制炎症反应有关。

总之,RXR s 可通过本身或与其他核受体结合形成异二聚体发挥作用,参与细胞分化、凋亡、维持内环境稳定等生理过程,同时被用作药物靶点来治疗相关疾病。RXR 激动剂具有抗肿瘤、抗炎、抗血脂等作用,从而可用于肿瘤、炎症性疾病、代谢性疾病及心血管疾病的治疗,有些已经临床证实了其疗效。以 RXRs 为靶点,寻找 RXRs 特异性激动剂或拮抗剂或者能影

响 RXRs 发挥转录因子作用的化合物对研发肿瘤、炎症性疾病、代谢性疾病及心血管疾病等的治疗药物具有较广阔的前景。

参考文献

- Benbrook DM, Chambon P, Rochette-Egly C, *et al.* History of retinoic acid receptors[J]. *Subcell Biochem*, 2014, 70:1-20
- Dawson M, Xia Z. The retinoid X receptors and their ligands[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 21(1):21-56
- Yamada S, Kakuta H. Retinoid X receptor ligands: a patent review (2007-2013)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2014, 24(4):443-452
- Thomas M, Sukhai MA, Kamel-Reid S. An emerging role for retinoid X receptor in malignant hematopoiesis[J]. *Leuk Res*, 2012, 36(9):1075-1081
- Altucci L, Rossin A, Hirsch O, *et al.* Retinoid triggered differentiation and tumor-selective apoptosis of acute myeloid leukemia by protein kinase A-mediated desubordination of retinoid X receptor[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(19):8754-8765
- Cras A, Politis B, Balitrand N, *et al.* Bexarotene via CBP/p300 induces suppression of NF- κ B-dependent cell growth and invasion in thyroid cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(2):442-453
- Shilkaitis A, Bratescu L, Green A, *et al.* Bexarotene induces cellular senescence in MMTV-Neu mouse model of mammary carcinogenesis[J]. *Cancer Prev Res*, 2013, 6(4):299-308
- Fu J, Wang W, Liu YH, *et al.* In vitro anti-angiogenic properties of LGD1069, a selective retinoid X-receptor agonist through down-regulating Runx2 expression on human endothelial cells[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11:227
- Oliveira A, Fernandes I, Alves R, *et al.* Primary cutaneous CD30 positive anaplastic large cell lymphoma-report of a case treated with bexarotene[J]. *Leuk Res*, 2011, 35(11):e190-e192
- Panchal MR, Scarisbrick JJ. The utility of bexarotene in mycosis fungoides and Sézary syndrome[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8:367-373
- Giaginis C, Koutsounas I, Alexandrou P, *et al.* Elevated farnesoid X receptor (FXR) and retinoid X receptors (RXRs) expression is associated with less tumor aggressiveness and favourable prognosis in patients with pancreatic adenocarcinoma[J]. *Neoplasma*, 2015, 62(2):332-341
- Konopleva M, Elstner E, McQueen TJ, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and retinoid X receptor ligands are potent inducers of differentiation and apoptosis in leukemias[J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3:1249-1262
- Liu Y, Zhu Z A, Zhang SN, *et al.* Combinational effect of PPAR γ agonist and RXR agonist on the growth of SGC7901 gastric carcinoma cells in vitro[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(4):2409-2418
- Shimizu M, Shirakami Y, Imai K, *et al.* Acyclic retinoid in chemoprevention of hepatocellular carcinoma: targeting phosphorylated retinoid X receptor- α for prevention of liver carcinogenesis[J]. *J Carcinog*, 2012, 11:11
- Balasubramanian S, Chandraratna RA, Eckert RL. Suppression of hu-

- man pancreatic cancer cell proliferation by AGN194204, an RXR – selective retinoid[J]. *Carcinogenesis*,2004,25(8):1377 – 1385
- 16 Hu J, Ning RB, Lin XY, *et al.* Retinoid X receptor agonists inhibit hypertension – induced myocardial hypertrophy by modulating LKB1/AMPK/p70S6K signaling pathway [J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(8):1112 – 1124
 - 17 Singh AB, Guleria RS, Nizamutdinova IT, *et al.* High glucose – induced repression of RAR/RXR in cardiomyocytes is mediated through oxidative stress/JNK signaling[J]. *J Cell Physiol*,2012,227:2632 – 2644
 - 18 Lehman AM, Montford JR, Horita H, *et al.* Activation of the retinoid X receptor modulates angiotensin II – induced smooth muscle gene expression and inflammation in vascular smooth muscle cells[J]. *Mol Pharmacol*,2014,86(5):570 – 579
 - 19 Miyazaki S, Taniguchi H, Moritoh Y, *et al.* nuclear Hormone retinoid X Receptor (RXR) negatively regulates the glucose – stimulated insulin secretion of pancreatic β – Cells [J]. *Diabetes*, 2010, 59(11):2854 – 2861
 - 20 Zhang HT, Zhou R, Li L, *et al.* Danthron functions as a retinoic X receptor antagonist by stabilizing tetramers of the receptor[J]. *J Biol Chem*,2011,286(3):1868 – 1875
 - 21 Kawata K, Morishita K, Nakayama M, *et al.* RXR partial agonist produced by side chain repositioning of alkoxy RXR full agonist retains antitype 2 diabetes activity without the adverse effects[J]. *ACS Med Chem*,2015,58(2):912 – 926
 - 22 Ohsawa F, Yamada S, Yakushiji N, *et al.* Mechanism of retinoid X receptor partial agonistic action of 1 – (3,5,5,8,8 – pentamethyl – 5,6,7,8 – tetrahydro – 2 – naphthyl) – 1H – benzotriazole – 5 – carboxylic acid and structural development to increase potency[J]. *J Med Chem*,2013,56(5):1865 – 1877
 - 23 Zhao J, Fu Y, Liu CC, *et al.* Retinoic acid isomers facilitate apolipoprotein E production and lipidation in astrocytes through the retinoid X receptor/retinoic acid receptor pathway [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(16):11282 – 11292
 - 24 Kram A, Schmeidler J, Katsel P, *et al.* Increased expression of RXR α in dementia; an early harbinger for the cholesterol dyshomeostasis[J]. *JMol Neurodegener*,2010,5:36
 - 25 Tousi B. The emerging role of bexarotene in the treatment of Alzheimer’s disease; current evidence[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*,2015,11:311 – 315
 - 26 Balducci C, Paladini A, Micotti E, *et al.* The continuing failure of bexarotene in alzheimer’s disease mice [J]. *J Alzheimers Dis*,2015,46(2):471 – 482
 - 27 Takeuchi H, Yokota – Nakatsuma A, Ohoka Y, *et al.* Retinoic acid receptor activation differentiation with differential dependence Foxp3 + regulatory T cell and Th17 Cell[J]. *J Immunol*,2013,191(7):3725 – 3733
 - 28 Chen H, Ma F, Hu X, *et al.* Elevated COX₂ expression and PGE2 production by downregulation of RXR α in senescent macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2013,440(1):157 – 162
 - 29 Venteclef N, Jakobsson T, Steffensen KR, *et al.* Metabolic nuclear receptor signaling and the inflammatory acute phase response[J]. *Trends Endocrinol Metab*,2011,22(8):333 – 343
 - 30 Bubna AK. Alitretinoin in dermatology – an update[J]. *Indian J Dermatol*,2015,60(5):520

(收稿日期:2016 – 01 – 17)

(修回日期:2016 – 01 – 26)

(上接第 174 页)

- 15 Vandsburger MH, Radoul M, Cohen B, *et al.* Mri reporter genes: Applications for imaging of cell survival, proliferation, migration and differentiation [J]. *NMR Biomed*, 2013, 26(7):872 – 884
- 16 Campan M, Lionetti V, Aquaro GD, *et al.* Ferritin as a reporter gene for in vivo tracking of stem cells by 1.5 – t cardiac mri in a rat model of myocardial infarction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(6):H2238 – 2250
- 17 Chung J, Kee K, Barral JK, *et al.* In vivo molecular mri of cell survival and teratoma formation following embryonic stem cell transplantation into the injured murine myocardium [J]. *Magn Reson Med*, 2011, 66(5):1374 – 81
- 18 Naumova AV, Reinecke H, Yarnykh VL, *et al.* Ferritin overexpression for noninvasive magnetic resonance imaging – based tracking of stem cells transplanted into the heart [J]. *Mol Imaging*, 2010, 9(4):201 – 210
- 19 Naumova AV, Yarnykh VL, Balu N, *et al.* Quantification of mri signal of transgenic grafts overexpressing ferritin in murine myocardial infarcts [J]. *NMR Biomed*, 2012, 25(10):1187 – 1195
- 20 Wang J, Zhang S, Rabinovich B, *et al.* Human CD34⁺ cells in experimental myocardial infarction; long – term survival, sustained functional improvement, and mechanism of action [J]. *Circ Res*, 2010, 106(12):1904 – 1911
- 21 Naumova AV, Balu N, Yarnykh VL, *et al.* Magnetic resonance imaging tracking of graft survival in the infarcted heart; iron oxide particles versus ferritin overexpression approach [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, 19(4):358 – 367
- 22 Vandsburger MH, Radoul M, Cohen B, *et al.* MRI reporter genes: applications for imaging of cell survival, proliferation, migration and differentiation [J]. *NMR Biomed*, 2013, 26(7):872 – 884
- 23 Bai X, Yan Y, Coleman M, *et al.* Tracking longterm survival of intramyocardially delivered human adipose tissue – derived stem cells usingbioluminescence imaging [J]. *Mol Imaging Biol*, 2011,13(4):633 – 645
- 24 Penn MS, Dong F, Klein S, *et al.* Stem Cells for Myocardial Regeneration [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90(4):499 – 501
- 25 Cohen B, Ziv K, Plaks V, *et al.* Mri detection of transcriptional regulation of gene expression in transgenic mice [J]. *Nat Med*, 2007, 13(4):498 – 503

(收稿日期:2016 – 03 – 06)

(修回日期:2016 – 03 – 13)