

综 述

肝X受体与炎症相关疾病关系的研究进展

高碧聪¹, 陈泉², 孙婷¹, 王德明^{1,*}, 肖继^{1,*}

¹南华大学附属第二医院麻醉科, 衡阳 421001; ²长沙市第八医院麻醉科, 长沙 410100

摘 要: 肝X受体(liver X receptors, LXRs)属核受体超家族成员, 它活化后具有多种生物学功能, 不仅可调控胆固醇、脂肪酸及葡萄糖等物质的代谢, 而且在免疫炎症反应中发挥重要作用。众多研究表明, LXRs在炎症相关疾病的发生及发展过程中扮演重要角色, 它可抑制神经系统、呼吸系统及心血管系统等全身多个系统炎症相关疾病的炎症反应。本文从LXRs的结构、功能及抗炎机制等方面, 将近年来LXRs与炎症相关疾病关系的研究进展作一综述, 为炎症相关疾病的治疗提供新思路。

关键词: 肝X受体; 炎症相关疾病; 抗炎机制

中图分类号: R363

Research progress of the relationship between liver X receptor and inflammatory-related diseases

GAO Bi-Cong¹, CHEN Quan², SUN Ting¹, WANG De-Ming^{1,*}, XIAO Ji^{1,*}

¹Department of Anesthesiology, The Second Hospital Affiliated to University of South China, Hengyang 421001, China; ²Department of Anesthesiology, The Eighth Hospital of Changsha, Changsha 410100, China

Abstract: The liver X receptors (LXRs) are members of the nuclear receptor superfamily. The activated LXRs have a variety of biological functions, for instance they can not only regulate the metabolism of cholesterol, fatty acids and glucose, but also play an important role in immune inflammatory response. Massive studies have shown that LXRs are involved in the occurrence and progress of inflammatory-related diseases, and can inhibit the inflammation of some inflammatory-related diseases in the nervous system, the respiratory system, and the cardiovascular system. In this review, we summarized the recent progress regarding LXRs in inflammatory-related diseases, including the structure, function and anti-inflammatory mechanism of LXRs, in order to provide new methods for preventing and treating inflammatory-related diseases.

Key words: liver X receptors; inflammatory-related diseases; anti-inflammatory mechanism

核受体作为转录调节因子在调控机体生长发育、新陈代谢及稳态维持等方面扮演着重要作用^[1]。肝X受体(liver X receptors, LXRs)是核受体家族成员之一, 近年来, 随着对LXRs结构及功能的研究, 人们对它的生物学功能有了深入了解, 发现它可能

是治疗炎症相关疾病的一个重要靶点^[2]。现将近年来LXRs在炎症相关疾病中的研究进展作一综述。

1 LXRs的结构、分布及配体

LXRs最早由Willy等人于1995年从肝脏提取

Received 2017-09-03 Accepted 2017-12-05

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81641152, 81301625) and the Project from the Science and Technology Department of Hunan Province, China (No. 2013FJ6006).

*Corresponding authors. WANG De-Ming: Tel: +86-734-8899893; E-mail: wdm1998@163.com; XIAO Ji: Tel: +86-734-8899893; E-mail: 253477652@qq.com

而得, 是配体激活型转录因子^[3]。与其它核受体成员结构一样, LXR α 蛋白结构从 N 端到 C 端由四个功能不同的结构域构成, 分别为氨基端和羧基端的转录活化域、DNA 结合域及配体结合域^[4]。某些基因启动子上存在能与 LXR α 结合的特异 DNA 序列, 被称为肝 X 受体反应元件 (liver X receptors response element, LXRE), 活化的 LXR α 通过与 LXRE 结合, 启动靶基因转录^[5]。

LXR α 分为 LXR α 和 LXR β 两种亚型, 在不同组织中 LXR α 的表达各异, LXR α 在肝脏中表达最多, 在巨噬细胞、脂肪、肺、肠及肾等组织中也大量表达, LXR β 则在全身各组织广泛表达^[6]。LXR α 的配体分为天然配体和人工合成配体, 天然配体主要是胆固醇代谢产物氧化固醇类 [如 22(R)- 羟基胆固醇、25 环氧胆固醇], 人工合成配体包括 T0901317、GW3965、WYE-672、GW3640 及 LXR-623 等^[3]。由于天然配体功能多样, 而人工合成配体亲和力高且毒副作用小, 故更适用于科学实验^[7]。

2 LXR α 的抗炎机制

目前人们对 LXR α 具体的抗炎机制仍不是很了解, 但已经证实的抗炎机制主要包括反式阻抑、转录后水平调控及通过调控脂质代谢抑制炎症因子表达。了解 LXR α 的抗炎机制对 LXR α 在炎症相关疾病的治疗意义重大。

2.1 LXR α 通过反式阻抑抑制核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、激活蛋白1 (activator protein-1, AP-1) 和信号转导及转录激活因子1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 等转录因子活性

众所周知, NF- κ B、AP-1 和 STAT1 等转录因子活化对促炎因子的表达起到关键作用。在巨噬细胞中, LXR α 激活后可抑制由脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 介导的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、金属蛋白酶-9 (metalloproteinase-9, MMP-9) 及环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 等促炎因子表达, 其机制主要是通过抑制 NF- κ B 和 AP-1 的转录活性^[8]。Ghisletti 等的研究表明没有炎症信号时, NF- κ B 通过招募含冠蛋白 2A (Coronin 2A, CORO2A) 的阻遏物复合体核受体共抑制剂 (nuclear co-repressor, NCOR) 或视黄酸和甲状腺激素受体沉默因子 (silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptor, SMRT) 使其转录活性

受到抑制; 在炎症物质刺激下, NF- κ B 与促炎因子启动子结合, 释放含 CORO2A 的辅阻遏物复合体并招募辅激活物, 使 NF- κ B 活化并触发炎症级联反应^[9]。而 LXR α 与配体结合后可使其 SUMO (small ubiquitin-related modifier) 化, SUMO 化的 LXR α 募集到 NF- κ B 的阻遏物复合体部位, 与辅阻遏物上的 CORO2A 结合, 抑制辅阻遏物复合体释放, 从而抑制 NF- κ B 的转录活性, 此机制称为反式阻抑^[10]。Lee 等研究表明 SUMO 化的 LXR α 可抑制 γ - 干扰素介导的大鼠脑星形胶质细胞炎症因子释放, 其机制为反式阻抑抑制 STAT1 的转录活性^[11]。由此可见, 反式阻抑在整个炎症级联反应中举足轻重。

2.2 LXR α 在转录后水平调控炎症因子表达

LXR α 对真核细胞内基因表达调控不仅可在转录水平进行, 还可在转录后水平进行。转录后水平的调控主要包括: mRNA 在胞浆的定位、翻译起始及 mRNA 降解等。活化的 LXR 可抑制巨噬细胞、CD4⁺ 淋巴细胞、小胶质细胞及树突状细胞等细胞分泌促炎症因子^[12], 如在巨噬细胞中可抑制白介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、白介素-18 (interleukin 18, IL-18)、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、COX2 及 MMP-9 等炎症因子表达^[13], 在 CD4⁺ 淋巴细胞中, 降低白介素-17 (interleukin 17, IL-17) 及 Th1 细胞因子分泌^[14]。本课题组前期研究显示在 LPS 诱导的 THP-1 巨噬细胞中, LXR α 活化后可通过上调锌指蛋白 36 (tristetraprolin, TTP) 表达促使 TNF- α 、IL-1 β 及白介素-6 (interleukin 6, IL-6) 等炎症因子 mRNA 降解, 从而负性调控炎症应答^[15]。

2.3 LXR α 通过调控脂质代谢抑制炎症因子表达

大量研究表明脂质代谢与炎症关系密切, LXR α 活化后可在转录水平调控脂质代谢相关基因的表达, 而这些基因转录后产物具有抗炎效应, Ito 等研究显示激活的 LXR α 可通过启动 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 转录抑制炎症因子表达, 其机制为抑制 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs), 下调 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等信号通路, 这可能与 ABCA1 促进胞膜胆固醇流出, 使脂筏结构及相关信号转导发生改变有关^[16]。而 ABCA1 在脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 生成的起始步骤发挥重要作用, HDL 除了可抑制巨噬细胞中 TLRs 信号转导^[17], 还可抑制活化

转录因子 3 (activating transcription factor 3, AFT3) 的活性^[18], 从而抑制巨噬细胞炎症反应。Rong 等研究显示溶血卵磷脂酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, Lpcat3) 是 LXR 的靶基因, 而 Lpcat3 可通过促进长链不饱和脂肪酸的合成使膜脂组成及相关信号转导发生改变, 进而减少饱和脂肪酸介导的小鼠肝脏内质网应激和炎症反应^[19]。因此, 除了反式阻抑机制, LXR 还可通过促进脂质代谢相关基因表达来发挥抗炎效果。

3 LXR 在炎症相关疾病中的作用

随着对 LXR 抗炎机制的研究, 人们发现 LXR 与诸多炎症相关疾病的发生及发展过程密切相关, 而机体各个系统大多疾病都有炎症机制参与, 如: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、缺血再灌注损伤、急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)、动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 及糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 等 (表 1)。了解 LXR 在这些炎症相关疾病的作用机制可为炎症相关疾病的治疗提供新思路。

3.1 LXR 与神经系统疾病

AD 是以脑组织中 β -淀粉样蛋白 (amyloid β , A β) 沉积及神经原纤维缠结成为特征的神经系统退行性疾病, A β 的沉积与脑组织中炎症介质、粘附分子增加及胆固醇代谢障碍有关, 且 A β 表达增多可激活小胶质细胞和巨噬细胞, 进一步诱导炎症介质及趋化因子分泌^[20]。LXR 活化后可促进小胶质细胞对 A β 的吞噬, 并抑制 A β 介导的炎症反应^[21]。在野生型小鼠中, T0901317 可启动靶基因 ABCA1 和载脂蛋白 E 转录, 促进胆固醇流出, 减少 A β 形成并增加 A β 清除, 而 LXR 敲除小鼠中的 A β 形成明显增加^[22]。由此可见, LXR 在抑制 AD 的炎症反应中扮演重要作用。

脑血管闭塞或脑实质损伤后缺血区域大量炎症因子浸润是脑缺血再灌注损伤 (cerebral ischemia reperfusion injury, CI/R) 的病理特征, 这些炎症介质可破坏血脑屏障, 加重脑水肿。在大鼠大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 缺血性脑卒中模型中, GW3965 和 T0901317 均可抑制 NF- κ B 的转录活性, 减少 iNOS、MMP-9 及 COX-2 等炎症因子表达, 降低小鼠脑梗死面积^[23]。Sironi 等的研究也表明 T0901317 处理 MCAO 大鼠后, 可促进 MCAO 大鼠血管内皮生长因子表达、抑制炎

症反应、降低梗死面积, 并显著改善缺血性损伤引起的细胞毒性水肿程度, 改善损伤后感觉及运动功能恢复, 有效抑制缺血引发的脑损伤^[24]。

脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 除了在机械创伤发生时引起的原发性损伤外, 在损伤后由于损伤部位炎症细胞聚集和炎症因子释放可引起继发性组织损伤和细胞凋亡。在大鼠脊髓损伤模型中, Fandel 等研究显示在大鼠 SCI 后, LXR β 的表达明显增加, 在损伤部位不仅存在小胶质细胞, 还有大量表达 LXR β 的巨噬细胞聚集, 但表达 LXR β 的星形胶质细胞和少突胶质细胞主要存在于脊髓白质中^[25]。T0901317 处理可抑制巨噬细胞和小胶质细胞聚集、降低 NF- κ B 活性、减少炎症因子分泌、减少脊髓轴索损伤和组织水肿, 并改善 SCI 引起的运动功能缺陷^[26]。

3.2 LXR 与肺部疾病

ALI 是以肺泡上皮细胞和肺血管内皮细胞损伤为病理特征的临床重症, 过度的炎症反应是 ALI 发展的重要因素。本研究组前期研究显示在 LPS 诱导的小鼠 ALI 中, LPS 处理后可使肺组织中 LXR α 、LXR β 表达降低, 而经 T0901317 预处理后可抑制 NF- κ B 活性, 减少细胞间粘附蛋白 1 (intercellular cell adhesion molecule 1, ICAM-1) 表达, 从而抑制促炎因子释放, 并促进抑炎因子白介素 -10 (interleukin 10, IL-10) 表达, 减少肺泡液体渗出和间质充血、水肿, 升高动脉血氧分压, 减轻 LPS 导致的肺组织损伤^[27]。近来有研究显示 T0901317 能减少巨噬细胞、淋巴细胞和嗜中性粒细胞在肺部聚集, 抑制与肺纤维化相关的转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 表达, 减轻博莱霉素引起的肺部炎症、肺间质增厚及胶原沉积^[28]。在百草枯介导的小鼠 ALI 中, LXR 活化后可通过抑制 NF- κ B 和 JNK/p38-MAPK 信号通路发挥抗氧化、抗炎及抗凋亡作用^[29]。

哮喘是以复发性喘息、呼吸急促及咳嗽为特征的慢性气道炎症性疾病, 这些症状与气道炎症、气道重塑及气道超高反应性密切相关。早发型过敏反应是最常见的哮喘类型, 与免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE)、Th2 型细胞因子白介素 -4 (interleukin 4, IL-4) 和白介素 -13 (interleukin 13, IL-13) 过表达密切相关。在小鼠支气管哮喘模型中, T0901317 处理后不仅可降低血清 IgE 表达, 还可降低与气道平滑肌厚度相关的 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth

表1. 肝X受体在炎症相关疾病中的研究

Table 1. The researches of the liver X receptors in inflammatory-related diseases

Disease	Mechanism of action	References
AD	↓ Glial inflammation; ↓ A β levels	[20–22]
CI/R	↓ NF- κ B; ↓ infarct size; ↓ brain edema; ↓ brain damage; ↓ functional deficits	[23, 24]
SCI	↓ Inflammation of macrophage and glial; ↓ NF- κ B; ↓ tissue injury; ↑ limb function	[25, 26]
ALI	↓ NF- κ B; ↓ ICAM1; ↓ inflammation; ↑ IL-10; ↓ TGF- β 1; ↓ neutrophil recruitment; ↓ JNK/p38-MAPK	[27–29]
Asthma	↓ IgE; ↓ α -SMA; ↓ TGF- β 1; ↓ MMP-9	[30, 31]
AS	↓ NF- κ B; ↓ AP-1; ↓ MMP-9; ↓ macrophage inflammation; ↓ endothelial cell damage; ↓ SMC proliferation	[32–34]
MI/R	↓ TLR4; ↓ NF- κ B; ↓ myocardial fibrosis; ↓ infarct size; ↓ oxidative stress; ↓ ventricular dysfunction	[35, 36]
DN	↓ AP-1; ↓ OPN; ↓ MCP-1; ↓ TGF- β 1; ↓ glomerulosclerosis; ↓ renal interstitial fibrosis	[37, 38]
RA	↑ The clearance of NCOR and SMRT; ↓ inflammation; ↓ Proteoglycan degradation	[39, 40]
Atopic dermatitis	↑ Tegument protein; ↑ Transglutaminase-1; ↓ skin thickness and inflammation	[41–43]

AD: Alzheimer's disease; CI/R: cerebral ischemia reperfusion injury; SCI: spinal cord injury; ALI: acute lung injury; AS: atherosclerosis; MI/R: myocardial ischemia reperfusion injury; DN: diabetic nephropathy; RA: rheumatoid arthritis; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; OPN: osteopontin; NCOR: nuclear co-repressor; SMRT: silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptor. ↑: increase; ↓: decrease.

muscle actin, α -SMA) 及与气道重塑相关的 TGF- β 1 和 MMP-9 表达, 但对炎症细胞聚集及 Th2 型细胞因子并没有明显影响^[30]。然而 Smet 等研究显示 GW3965 是小鼠嗜酸粒细胞性哮喘的正调节因子, 可促进 Th2 型细胞因子释放, 增加气道炎症反应, 且 LXRs 敲除小鼠可使 Th2 类细胞因子释放减少^[31]。

3.3 LXRS与心血管疾病

AS 发病机制复杂, 炎症反应贯穿整个 AS 发展过程。巨噬细胞内的胆固醇晶体可作为炎症信号激动剂, 它可激活 Nod 样受体 3 (NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3, Nlrp3) 炎性体, Nlrp3 炎性体与凋亡斑点样蛋白结合后可激活 Caspase-1, Caspase-1 活化后可使无活性的 IL-1 β 和 IL-18 的前体被加工成有活性的形式分泌到细胞中, 并触发 NF- κ B 炎症级联反应。而体内过多的胆固醇可使 LXRs SUMO 化, SUMO 化的 LXRs 通过反式阻抑抑制 NF- κ B 的转录活性^[32]。LXRs 活化后还可抑制 NF- κ B 下游 MMP-9 表达, 而 MMP-9 的过多分泌与平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 增殖、新生内膜形成及斑块不稳定密切相关。Spillmann 等

研究显示 T0901317 和 GW3965 可通过抑制氧化应激和炎症反应改善 TNF- α 诱导的内皮细胞受损^[33]。在血管内皮细胞中, Gao 等研究显示激活的 LXRs 可通过干扰 AP-1 或 NF- κ B 的转录活性从而抑制 LPS 诱导的内皮素-1 产生^[34]。综上所述, LXRs 不仅可抑制巨噬细胞炎症反应, 还可抑制内皮细胞受损及 SMC 增殖, 对抑制 AS 的炎症反应效果显著。

心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MI/R) 是心肌长时间缺血后重新恢复血供引起的心肌细胞损伤, 在再灌注过程中存在炎症细胞聚集、氧自由基和炎症介质释放, 从而加重心肌缺血引发的心肌细胞损伤。LXRs 在心肌细胞中高表达, 有动物实验研究显示 T0901317 可通过抑制 TLR4 信号、减少衔接蛋白 TRAF-6 和 MyD88 的表达, 抑制 NF- κ B 的转录活性, 从而减少炎性因子在梗死心肌中的表达, 同时可抑制心肌细胞凋亡和心肌纤维化并改善梗死心脏功能^[35]。He 等研究表明 GW3965 可降低 MI/R 后的氧化和硝化应激, 并抑制内质网应激和线粒体途径介导的心肌细胞凋亡、减少梗死心肌面积, 并证明 GW3965 是通过激

活 LXR α 而不是 LXR β 来减轻 MI/R^[36]。

3.4 LXR α 与其它炎症相关疾病

DN 是糖尿病慢性并发症之一, 骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 和单核细胞趋化因子 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 表达增加被认为是 DN 的重要发病机制之一。有学者研究显示 TO901317 可通过负性调节 AP-1 抑制近端肾小管上皮细胞中 OPN 表达, 并减少系膜基质聚集和肾间质纤维化, 但对血糖水平无影响^[37]。在高糖高脂诱导的大鼠 DN 模型中, GW3965 可减少肾脏氧化应激, 并抑制与肾小球硬化和肾间质纤维化相关的炎症因子和纤维化因子 TNF- α 、MCP-1 和 TGF- β 1 的表达, 从而改善肾功能^[38]。

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 以外周关节滑膜增生导致关节软骨及骨质破坏为特征, 在滑膜增生部位存在滑膜炎、成纤维细胞样滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocytes, FLS) 激活及炎症细胞聚集。除此之外, RA 患者外周关节还存在蛋白聚糖代谢异常。在 RA 患者滑膜组织提取 FLS, GW3965 处理 RA-FLS 后可通过抑制 LPS 诱导辅助遏物 NCOR 和 SMRT 的清除, 减少 FLS 中 IL-1 β 、MMP-9、COX-2 及 MCP-1 等促炎因子表达^[39]。由于炎症因子释放增加可导致蛋白聚糖降解异常, TO901317 处理骨关节炎患者的关节软骨细胞可抑制 IL-1 介导的蛋白聚糖降解^[40]。

特应性皮炎 (atopic dermatitis) 是皮肤慢性炎症性疾病, 免疫细胞聚集和角质细胞分化障碍可导致角质层水化和表皮屏障功能受损。LXR α 高表达于人类和啮齿动物皮肤的角质形成细胞, LXR α 活化后可促使角质细胞分化, 并增加与角质层形成相关的外皮蛋白和转谷氨酰胺酶 -1 的表达^[41]。在接触性皮炎小鼠模型中, TO901317 和 GW3965 可减轻抗原刺激所致的小鼠皮肤炎症反应, 改善皮肤屏障功能^[42]。TO901317 可减轻紫外线照射所致的皮肤异常增厚和皮肤老化^[43]。

4 总结与展望

近 20 年来, 随着对 LXR α 调控炎症反应研究的深入, 发现了其反式阻抑、转录后调控及通过调控脂质代谢抑制炎症因子表达等抗炎机制, 并确定了 LXR α 活化后在全身多个系统炎症相关疾病的可能治疗作用。尽管目前对 LXR α 的研究局限在基础研究, 还没有成功地应用于人类疾病的治疗, 但随着

药理技术的发展, 近年来研发了新型的选择性 LXR α 激动剂, 包括 LXR β 选择性激动剂、组织选择性激动剂及反式阻抑激动剂。虽然这些药物在 I 期临床试验中发现存在未预料到的副作用, 但减少其毒副作用的方法仍在探索, 如可通过局部给药预防相关副作用等。此外, 为避免肝脏中 LXR α 活化引起脂肪肝变性和高脂血症, 将 LXR α 激动剂与抑制脂肪合成的药物合用于炎症相关疾病的治疗仍是有可能的。随着 LXR α 在炎症相关疾病研究的深入及其相关药物的研发, LXR α 激动剂有望安全有效地靶向应用于人类疾病的治疗。

参考文献

- 1 Lazar MA. Maturing of the nuclear receptor family. *J Clin Invest* 2017; 127(4): 1123–1125.
- 2 Zhang XQ, Even-Or O, Xu X, van Rosmalen M, Lim L, Gadde S, Farokhzad OC, Fisher EA. Nanoparticles containing a liver X receptor agonist inhibit inflammation and atherosclerosis. *Adv Healthc Mater* 2015; 4(2): 228–236.
- 3 Willy PJ, Umesono K, Ong ES, Evans RM, Heyman RA, Mangelsdorf DJ. LXR, a nuclear receptor that defines a distinct retinoid response pathway. *Genes Dev* 1995; 9(9): 1033–1045.
- 4 Ma Z, Deng C, Hu W, Zhou J, Fan C, Di S, Liu D, Yang Y, Wang D. Liver X receptors and their agonists: targeting for cholesterol homeostasis and cardiovascular diseases. *Curr Issues Mol Biol* 2017; 22: 41–64.
- 5 Pehkonen P, Welter-Stahl L, Diwo J, Ryyanen J, Wieniecke-Baldacchino A, Heikkinen S, Treuter E, Steffensen KR, Carlberg C. Genome-wide landscape of liver X receptor chromatin binding and gene regulation in human macrophages. *BMC Genomics* 2012; 13: 50.
- 6 Kappus MS, Murphy AJ, Abramowicz S, Ntonga V, Welch CL, Tall AR, Westerterp M. Activation of liver X receptor decreases atherosclerosis in *Ldlr*^{-/-} mice in the absence of ATP-binding cassette transporters A1 and G1 in myeloid cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(2): 279–284.
- 7 Viennois E, Pommier AJ, Mouzat K, Oumeddour A, El HF, Dufour J, Caira F, Volle DH, Baron S, Lobaccaro JM. Targeting liver X receptors in human health: deadlock or promising trail? *Expert Opin Ther Targets* 2011; 15(2): 219–232.
- 8 Steffensen KR, Jakobsson T, Gustafsson JA. Targeting liver X receptors in inflammation. *Expert Opin Ther Targets* 2013; 17(8): 977–990.
- 9 Ghisletti S, Huang W, Jepsen K, Benner C, Hardiman G, Rosenfeld MG, Glass CK. Cooperative NCoR/SMRT inter-

- actions establish a corepressor-based strategy for integration of inflammatory and anti-inflammatory signaling pathways. *Genes Dev* 2009; 23(6): 681–693.
- 10 Schulman IG. Liver X receptors link lipid metabolism and inflammation. *FEBS Lett* 2017; 591(19): 2978–2991.
 - 11 Lee JH, Park SM, Kim OS, Lee CS, Woo JH, Park SJ, Joe EH, Jou I. Differential SUMOylation of LXRA and LXRβ mediates transrepression of STAT1 inflammatory signaling in IFN-γ-stimulated brain astrocytes. *Mol Cell* 2009; 35(6): 806–817.
 - 12 Waddington KE, Jury EC, Pineda-Torra I. Liver X receptors in immune cell function in humans. *Biochem Soc Trans* 2015; 43(4): 752–757.
 - 13 Pourcet B, Gage MC, Leon TE, Waddington KE, Pello OM, Steffensen KR, Castrillo A, Valledor AF, Pineda-Torra I. The nuclear receptor LXR modulates interleukin-18 levels in macrophages through multiple mechanisms. *Sci Rep* 2016; 6: 25481.
 - 14 Cui G, Qin X, Wu L, Zhang Y, Sheng X, Yu Q, Sheng H, Xi B, Zhang JZ, Zang YQ. Liver X receptor (LXR) mediates negative regulation of mouse and human Th17 differentiation. *J Clin Invest* 2011; 121(2): 658–670.
 - 15 Xiao J, Chen Q, Tang D, Ou W, Wang J, Mo Z, Tang C, Peng L, Wang D. Activation of liver X receptors promotes inflammatory cytokine mRNA degradation by upregulation of tristetraprolin. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2017; 49(3): 277–283.
 - 16 Ito A, Hong C, Rong X, Zhu X, Tarling EJ, Hedde PN, Gratton E, Parks J, Tontonoz P. LXRs link metabolism to inflammation through Abca1-dependent regulation of membrane composition and TLR signaling. *eLife* 2015; 4: e8009.
 - 17 Azzam KM, Fessler MB. Crosstalk between reverse cholesterol transport and innate immunity. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23(4): 169–178.
 - 18 De Nardo D, Labzin LI, Kono H, Seki R, Schmidt SV, Beyer M, Xu D, Zimmer S, Lahrmann C, Schildberg FA, Vogelhuber J, Kraut M, Ulas T, Kersiek A, Krebs W, Bode N, Grebe A, Fitzgerald ML, Hernandez NJ, Williams BR, Knolle P, Kneilling M, Rocken M, Lutjohann D, Wright SD, Schultze JL, Latz E. High-density lipoprotein mediates anti-inflammatory reprogramming of macrophages via the transcriptional regulator ATF3. *Nat Immunol* 2014; 15(2): 152–160.
 - 19 Rong X, Albert CJ, Hong C, Duerr MA, Chamberlain BT, Tarling EJ, Ito A, Gao J, Wang B, Edwards PA, Jung ME, Ford DA, Tontonoz P. LXRs regulate ER stress and inflammation through dynamic modulation of membrane phospholipid composition. *Cell Metab* 2013; 18(5): 685–697.
 - 20 de Wit NM, Vanmol J, Kamermans A, Hendriks J, de Vries HE. Inflammation at the blood-brain barrier: The role of liver X receptors. *Neurobiol Dis* 2017; 107: 57–65.
 - 21 Sodhi RK, Singh N. Liver X receptors: emerging therapeutic targets for Alzheimer's disease. *Pharmacol Res* 2013; 72: 45–51.
 - 22 Koldamova RP, Lefterov IM, Staufenbiel M, Wolfe D, Huang S, Glorioso JC, Walter M, Roth MG, Lazo JS. The liver X receptor ligand T0901317 decreases amyloid beta production *in vitro* and in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 2005; 280(6): 4079–4088.
 - 23 Morales JR, Ballesteros I, Deniz JM, Hurtado O, Vivancos J, Nombela F, Lizasoain I, Castrillo A, Moro MA. Activation of liver X receptors promotes neuroprotection and reduces brain inflammation in experimental stroke. *Circulation* 2008; 118(14): 1450–1459.
 - 24 Sironi L, Mitro N, Cimino M, Gelosa P, Guerrini U, Tremoli E, Saez E. Treatment with LXR agonists after focal cerebral ischemia prevents brain damage. *FEBS Lett* 2008; 582(23–24): 3396–3400.
 - 25 Fandel D, Wasmuth D, Avila-Martin G, Taylor JS, Galan-Arriero I, Mey J. Spinal cord injury induced changes of nuclear receptors PPARα and LXRβ and modulation with oleic acid/albumin treatment. *Brain Res* 2013; 1535: 89–105.
 - 26 Paterniti I, Genovese T, Mazzon E, Crisafulli C, Di Paola R, Galuppo M, Bramanti P, Cuzzocrea S. Liver X receptor agonist treatment regulates inflammatory response after spinal cord trauma. *J Neurochem* 2010; 112(3): 611–624.
 - 27 Wang D, Liu M, Wang Y, Luo M, Wang J, Dai C, Yan P, Zhang X, Wang Y, Tang C, Xiao J. Synthetic LXR agonist T0901317 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats. *Int Immunopharmacol* 2011; 11(12): 2098–2103.
 - 28 Shi Y, Chen Q, Yan H, Gu W. The effect of a liver-X-receptor ligand on bleomycin induced pulmonary fibrosis in mice. *Int Immunopharmacol* 2016; 41: 116–121.
 - 29 Hu X, Shen H, Wang Y, Zhao M. Liver X receptor agonist T0901317 attenuates paraquat-induced acute lung injury through inhibition of NF-κB and JNK/p38 MAPK signal pathways. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 4652695.
 - 30 Shi Y, Xu X, Tan Y, Mao S, Fang S, Gu W. A liver-X-receptor ligand, T0901317, attenuates IgE production and airway remodeling in chronic asthma model of mice. *PLoS One* 2014; 9(3): e92668.
 - 31 Smet M, Van Hoecke L, De Beuckelaer A, Vander Beken S, Naessens T, Vergote K, Willart M, Lambrecht BN, Gustafsson J, Steffensen KR, Grooten J. Cholesterol-sensing liver X receptors stimulate Th2-driven allergic eosinophilic asthma in mice. *Immun Inflamm Dis* 2016; 4(3): 350–361.
 - 32 Im SS, Osborne TF. Liver x receptors in atherosclerosis and

- inflammation. *Circ Res* 2011; 108(8): 996–1001.
- 33 Spillmann F, Van Linthout S, Miteva K, Lorenz M, Stangl V, Schultheiss HP, Tschope C. LXR agonism improves TNF- α -induced endothelial dysfunction in the absence of its cholesterol-modulating effects. *Atherosclerosis* 2014; 232(1): 1–9.
- 34 Gao M, Zeng Y, Guan Y, Hu Z, Zhong D, Shen X, Zhang L, Xu Z, Gong W, Zhang Y, Zhang M, Zheng Y, He F. Activation of liver X receptor attenuates endothelin-1 expression in vascular endothelial cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44(12): 2299–2307.
- 35 Wang Y, Li C, Cheng K, Zhang R, Narsinh K, Li S, Li X, Qin X, Zhang R, Li C, Su T, Chen J, Cao F. Activation of liver X receptor improves viability of adipose-derived mesenchymal stem cells to attenuate myocardial ischemia injury through TLR4/NF- κ B and Keap-1/Nrf-2 signaling pathways. *Antioxid Redox Signal* 2014; 21(18): 2543–2557.
- 36 He Q, Pu J, Yuan A, Lau WB, Gao E, Koch WJ, Ma XL, He B. Activation of liver-X-receptor α but not liver-X-receptor β protects against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ Heart Fail* 2014; 7(6): 1032–1041.
- 37 Tachibana H, Ogawa D, Matsushita Y, Bruemmer D, Wada J, Teshigawara S, Eguchi J, Sato-Horiguchi C, Uchida HA, Shikata K, Makino H. Activation of liver X receptor inhibits osteopontin and ameliorates diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(11): 1835–1846.
- 38 Kiss E, Kranzlin B, Wagenblabeta K, Bonrouhi M, Thierry J, Grone E, Nordstrom V, Teupser D, Gretz N, Malle E, Grone HJ. Lipid droplet accumulation is associated with an increase in hyperglycemia-induced renal damage: prevention by liver X receptors. *Am J Pathol* 2013; 182(3): 727–741.
- 39 Yoon CH, Kwon YJ, Lee SW, Park YB, Lee SK, Park MC. Activation of liver X receptors suppresses inflammatory gene expressions and transcriptional corepressor clearance in rheumatoid arthritis fibroblast like synoviocytes. *J Clin Immunol* 2013; 33(1): 190–199.
- 40 Li N, Rivera-Bermudez MA, Zhang M, Tejada J, Glasson SS, Collins-Racie LA, Lavallie ER, Wang Y, Chang KC, Nagpal S, Morris EA, Flannery CR, Yang Z. LXR modulation blocks prostaglandin E2 production and matrix degradation in cartilage and alleviates pain in a rat osteoarthritis model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(8): 3734–3739.
- 41 Yin K, Smith AG. Nuclear receptor function in skin health and disease: therapeutic opportunities in the orphan and adopted receptor classes. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(20): 3789–3800.
- 42 Hatano Y, Man MQ, Uchida Y, Crumrine D, Mauro TM, Feingold KR, Elias PM, Holleran WM. Murine atopic dermatitis responds to peroxisome proliferator-activated receptors α and β/δ (but not γ) and liver X receptor activators. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(1): 160–169.
- 43 Chang KC, Shen Q, Oh IG, Jelinsky SA, Jenkins SF, Wang W, Wang Y, LaCava M, Yudit MR, Thompson CC, Freedman LP, Chung JH, Nagpal S. Liver X receptor is a therapeutic target for photoaging and chronological skin aging. *Mol Endocrinol* 2008; 22(11): 2407–2419.