

PPAR α 激动剂降血脂作用的研究进展

胡 越,许 军*,刘燕华,王增涛,黄黎敏,方加龙,王 晨

(江西中医药大学药物化学教研室,南昌 330004)

摘要 PPAR α 是 PPARs 家族一个重要的亚型,PPARs 是一组核激素受体,属于 II 型核受体超家族。PPAR α 激动剂临幊上用于治疗高脂血症。PPAR α 激动剂主要包括天然型和合成型两大类。其中,合成型 PPAR α 激动剂从结构上可分为苯基并杂环类、酰脲类、酰胺类、苯基𫫇唑(噻唑)类等。目前已有不少 PPAR α 激动剂被批准用于临幊或处于临幊研究阶段。本文从 PPAR α 的结构特点及生理功能出发,根据其结构分类,对上述各类 PPAR α 激动剂的研究进展进行了综述。

关键词 过氧化物酶体增殖物激活受体 α ;激动剂;降血脂;进展

中图分类号 R914 文献标志码 A 文章编号 1000–5048(2016)01–0118–07

doi:10.11665/j.issn.1000–5048.20160118

引用本文 胡越,许军,刘燕华,等. PPAR α 激动剂降血脂作用的研究进展[J]. 中国药科大学学报,2016,47(1):118–124.
Cite this article as: HU Yue, XU Jun, LIU Yanhua, et al. Advances in lipid-lowering effect of PPAR α agonists[J]. J China Pharm Univ, 2016, 47(1):118–124.

Advances in lipid-lowering effect of PPAR α agonists

HU Yue, XU Jun*, LIU Yanhua, WANG Zengtao, HUANG Liming, FANG Jialong, WANG Chen

Department of Medicinal Chemistry, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) is an important subtype in the PPARs family, which are a group of nuclear hormone receptors belonging to type II nuclear receptor super family. PPAR α agonists, which used in the treatment of hyperlipidemia in clinic, mainly include natural and synthetic types. According to the structure, the synthetic PPAR α agonists can be divided into phenyl-heterocyclic derivatives, ureide derivatives, amide derivatives, phenyloxazole or phenylthiazole derivatives, etc. Up to now, many PPAR α agonists have been approved or in clinical development, and a series of novel PPAR α agonists with higher activity and selectivity are being developed. This review will summarized the progress in PPAR α agonists according to their structural classification.

Key words 过氧化物酶体增殖物激活受体 α ;激动剂;降低血脂;进展

This study was supported by the Science & Technology Supporting Program of Jiangxi Province (No. 20121bbg70022)

过氧化物酶体增殖激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) 是一组核激素受体, 属于 II 型核受体超家族, 与其配体结合后可启动核内靶基因的转录^[1], 其主要功能是通过靶基因的启动子来调节基因转录而发挥多种生理作用^[2]。PPARs 包括 PPAR α 、PPAR β 和 PPAR γ 3 种亚型。每个亚型分布在不同的组织中, 具有不同的生理功能。PPAR α 主要影响肝、肾、心肌等组织的脂肪酸

氧化, 此外还在血管内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞中表达^[1], 其主要生理功能为脂肪调节作用 (表 1)。本文从 PPAR α 结构特点及生理功能、PPAR α 激动剂结构特点及作用机制出发, 介绍了 PPAR α 激动剂在降血脂研究的最新进展。

1 PPAR α 的结构特点及生理功能

1990 年, Issemann 等^[3] 研究发现一类核受体

超家族成员基因能被过氧化物酶体增殖剂激活,而后将其命名为 PPARs。PPARs 激活后必须与视黄醇类 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 形成

PPARs/RXR 异二聚体,再与 PPAR 反应元件 (peroxisome proliferator response element, PPRE) 结合,最终调节靶基因的转录^[4]。

表1 PPARs 分布及生理功能

PPARs 亚型	分布	生理功能
PPAR α	肝脏、褐色脂肪中高表达,在小肠、心脏、肾脏中低表达	激活后能降低血浆中低密度脂蛋白和甘油三酯水平,升高高密度脂蛋白水平;还能调节炎症反应,改善胰岛素的耐受性
PPAR β	在各组织中均有表达,且表达量高于其他两种亚型	具有抗肿瘤活性
PPAR γ	脂肪、骨骼肌、心脏和肝脏	主要调节糖代谢、也具有调脂、参与肿瘤分化与凋亡等多种功能

PPAR α 含大约 480 个氨基酸,N 端的 DNA 结合区 (DNA binding domain, DBD) 特异性地结合于靶基因启动子中的 PPRE, C 端的配体结合区 (ligand binding domain, LBD) 呈螺旋夹心折叠结构,该结构形成一个疏水凹槽,当 PPAR α 被激动剂激活后,使得高密度脂蛋白 (high density lipoproteins, HDL) 增加,并增加脂蛋白脂酶 (lipoprotein-lipase, LPL) 的表达,减少载脂蛋白 C III (apolipoprotein C III, ApoC III) 的表达,导致血浆中的甘油三酯 (triglyceride, TG) 和极低密度脂蛋白 (very low density lipoproteins, VLDL) 减少。激活 PPAR α 受体后,除了具有脂肪调节作用外,还具有改善胰岛素的耐受性、抗炎、改善内皮功能等作用,从而发挥抗动脉粥样硬化、调节血糖代谢等药理作用^[5-6]。

2 PPAR α 激动剂的结构特点及作用机制

构效关系的研究表明,PPAR α 激动剂大致分为 3 个部分:头端含有能形成两个氢键的原子或基团,通过氢键与 PPAR α 的氨基酸残基集合;中间的连接链为疏水性片段;尾端为含有杂原子或基团的疏水区^[7]。在一定的范围内,分子的体积增大,活性增加。

3 PPAR α 激动剂

根据来源不同,PPAR α 激动剂可分为天然型与人工合成型(表 2)。

3.1 天然型 PPAR α 激动剂

天然型 PPAR α 激动剂包括内源型和天然植物中的 PPAR α 激动剂。

3.1.1 内源型 PPAR α 激动剂 内源型 PPAR α 激动剂主要包括脂肪酸(油酸、花生四烯酸等)和类花生酸^[8]。类花生酸是花生四烯酸通过脂质氧化

酶途径代谢的化合物,例如白三烯 B4 以及 8-羟基二十碳四烯酸。而 PPAR α 是 PPARs3 种受体亚型中唯一能与大量饱和脂肪酸结合的亚型,其结合时的亲和力通常能达到微摩尔级。

表2 PPAR α 激动剂分类

来源	结构类型	PPAR α 激动剂	研究阶段
天然型	内源性类	不饱和脂肪酸	临床前
		反式的石竹烯(1)	临床前
		梓苷(2)	临床前
		乌索酸(3)	II 期临床
		花青素(4)	I 期临床
	合成型	法尼醇(5)	临床前
		化合物 6	临床前
		化合物 7	临床前
		化合物 8	临床前
		K-877(9)	III 期临床
合成型	酰脲类	GW9578(10)	临床前
		GW7647(11)	临床前
		KSM-01(12)	临床前
		化合物 13	临床前
		KCL1998001079(14)	临床前
	酰胺类	GW590735(15)	II 期临床
		化合物 16	临床前
		化合物 17	临床前
		CP-900691(18)	临床前
		化合物 19	临床前
其他类	苯基𫫇唑(噻唑)类	NS-220(20)	临床前
		KRP-105(21)	临床前
		AVE8134(22)	临床前
	其他类	LY518674(23)	II 期临床
		紫檀芪磷酸酯(24)	临床前
		化合物 25	临床前
		化合物 26	临床前
		化合物 27	临床前

3.1.2 天然植物中提取的 PPAR α 激动剂 该类 PPAR α 激动剂较少。Wu 等^[9]通过荧光素酶报告基因检测、表面等离子共振和时间分辨荧光能量转移分析表明,反式的石竹烯(1, 图 1) ($LC-EC_{50} = 9.58 \mu\text{mol/L}$, $TR-EC_{50} = 3.2 \mu\text{mol/L}$) 与 PPAR α 的

LBD 结合,作用于 HepG2 细胞后,HepG2 细胞内的 TG 减少 17%,肝脂肪酸摄取增加 31%,脂肪酸的氧化同样也增加。梓昔(2,图 1)同样是 PPAR α 激动剂。Lee 等^[10]通过时间分辨荧光能量转移分析表明,梓昔与 PPAR α 的 LBD 结合。此外,梓昔作用于肝细胞研究表明:减少 21% 的 TG,细胞内脂肪酸增加 70%。乌索酸(3,图 1)是一种三萜类化合物,在体外具有激活 PPAR α 受体活性。研究显示,乌索酸并不直接与 LBD 相结合,但可增强 PPAR α 与 PPRL 的结合,从而改变脂类代谢相关基因的表达,显著降低肝细胞的 TG 和总胆固醇(total cholesterol, TC)^[11]。花青素(4,图 1)是一种黄酮类化合物,在体内外都具有抗动脉粥样硬化的

作用,对 PPAR α 具有一定的潜在活性^[12]。胭脂树橙(bixin)和降胭脂树橙(norbixin)通常都被用于食品着色行业,Goto 等^[13]通过荧光素酶报告基因检测发现,两者都具有激活 PPAR α 活性。在自发性 2 型糖尿病动物模型 kk-A y 小鼠中,胭脂树橙具有抑制高脂血症恶化和防止肝脏脂肪堆积作用。近年来,Goto 等^[14]通过荧光素酶检测技术研究发现法尼醇(5,图 1)为 PPAR α 和 FXR(法尼酯衍生物 X 受体)双重激动剂,研究还发现,法尼醇在白脂肪细胞组织中不会激活 PPAR γ 目标基因的 mRNA 的表达。在缺乏 PPAR α 受体的小鼠中的研究发现其可以通过升高 PPAR α 目标基因的 mRNA,从而调节脂肪酸氧化基因以及肝脏中 TC 的合成。

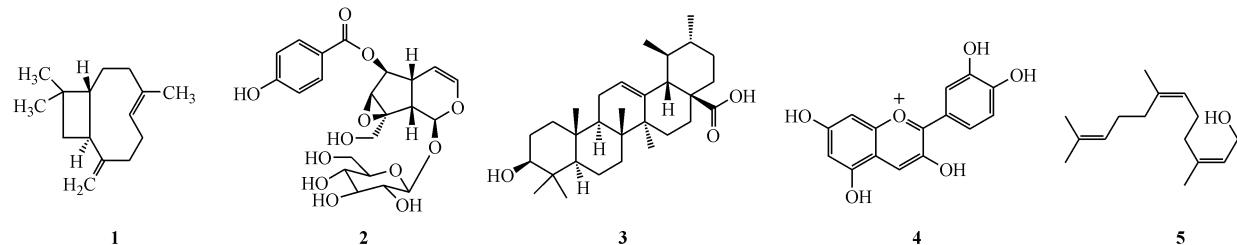


图 1 天然植物中提取的 PPAR α 激动剂

3.2 合成型 PPAR α 激动剂

贝特类是最早合成的 PPAR α 激动剂。氯贝丁酯($EC_{50} = 55 \mu\text{mol/L}$)是第 1 个贝特类药物,由于该药物的致死率过高,随后退出了降血脂药市场。随后,非诺贝特、苯扎贝特、吉非贝齐、环丙贝特等贝特类药物相继出现,其能增加脂蛋白酯酶的含量,从而提高甘油三酯的清除率。由于贝特类药物对 PPAR α 的活性和选择性都不佳,因此需要研究开发出活性更好以及选择性更高的 PPAR α 激动剂。近年来,虽然一些有潜力和选择性的 PPAR α 激动剂被报道^[15],但均未上市。

3.2.1 苯基并杂环类 Jia 等^[16]合成出 PPAR α 激动剂化合物 6(图 2)($EC_{50} = 437 \mu\text{mol/L}$),通过表面等离子共振和时间分辨荧光能量转移分析表明,化合物 6 与 PPAR α 的 LBD 结合,可以减少肝细胞内的 TG,阻止脂滴的形成。Shi 等^[17]研究发现 PPAR α 激动剂化合物 7(图 2),其结构中 2,3-苯基二氢呋喃环与 PPAR α 的选择性有关。在仓鼠和狗的模型中,化合物 7 具有显著降低胆固醇和 TG 的活性。Desai 等^[18]对噻唑烷二酮类 PPAR γ 激动剂化合物进行结构改造,得到了化合物 8(图

2)($EC_{50} = 7.3 \text{ nmol/L}$),该化合物具有高活性和高选择性。在仓鼠和狗的模型中,化合物 8 能够显著降低 TG 和 TC 作用,在大鼠、狗、猴的药代动力学实验中也有很好的口服生物利用度以及低血浆清除率。K-877(9,图 2)($EC_{50} = 1 \text{ nmol/L}$)是高选择性 PPAR α 激动剂,与其他苯基并杂环类 PPAR α 激动剂相比,其独特的苯并噁唑环和苯烷氧基链可以提高 PPAR α 的活性和选择性^[19],活性是非诺贝特的 1 000 倍。有关代谢机制和药物动力学研究目前还没有报道。在动物和细胞模型实验中,K-877 是一个高活性和高选择性的 PPAR α 激动剂。I 期临床试验显示该化合物和地高辛、环孢霉素、克拉霉素、氟喹康、利福平等药物在体内具有相互作用。II 和 II/III 期临床研究显示,在两组分别服用 K-877 和非诺贝特的动脉粥样硬化患者中,K-877 组降低 TG 的作用与非诺贝特组相近,两组升高 HDL 的作用也相近^[20],非诺贝特组中肾小球滤过率(eGFR)降低,而 K-877 组不影响 eGFR,非诺贝特组升高同型半胱氨酸(HCY)的作用强于 K-877,K-877 组谷氨酰转移酶(g-GT)和谷丙转氨酶(ALT)减少,而非诺贝特组能增加 g-GT 和 ALT;K-877 组

不影响尿酸的含量,而非诺贝特组能减少尿酸的含量,因为 K-877 组改善了肝脏酶,减少了对肾功能

产生的不良反应^[21]。

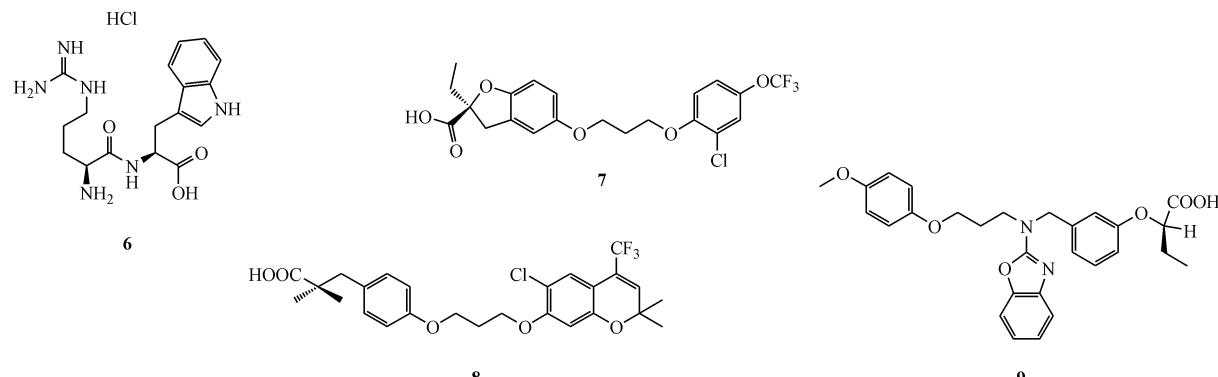


图2 苯基并杂环类 PPAR α 激动剂

3.2.2 酰脲类 该类化合物的苯基酰脲基团与 PPAR α 的活性密切相关。较早发现的脲基丁酸化合物 GW9578 (**10**, EC₅₀ = 0.05 $\mu\text{mol/L}$, 图 3) 与 PPAR α 相比, 对 PPAR γ 的选择性高出 20 倍以上, 为了提高 PPAR α 的选择性和活性。Brown 等^[22] 对 GW9578 进行结构改造, 得到一系列化合物, 其中化合物 GW7647 (**11**, 图 3) 在体内 (EC₅₀ = 0.006 $\mu\text{mol/L}$) 对 PPAR α 的活性是其他亚型的 200 倍, 其中苯基酰脲结构是 PPAR α 活性的必需基团。在胆固醇/胆酸喂养的小鼠模型中, GW7647 能使 HDL 增加 60%, TG 减少 60%, 血浆中的 ApoC III 减少 40%。

Solingapuram 等^[23] 把 GW7647 结构中连接脲基的环己烷替换成对甲氧基苯环, 得到化合物 KSM-01 (**12**, 图 3) (IC₅₀ = 0.28 ± 0.09 nmol/L), 相对于 GW7647 (IC₅₀ = 0.46 ± 0.19 nmol/L), KSM-01 具有更强的活性。Matthews 等^[24] 合成了一系列的二氢化茚-脲基-硫基异丁酸化合物, 其中化合物 **13** (图 3) 具有高活性、高选择性, 其 R 构型 (EC₅₀ = 0.014 $\mu\text{mol/L}$) 的活性比 S 构型 (EC₅₀ = 0.171 $\mu\text{mol/L}$) 约强 10 倍, 苯基酰脲基团为活性必需基团, R 构型能够显著降低 db/db 小鼠模型的 TG 和血糖, 在 SD 大鼠模型中, 具有很好的口服生物利用度。

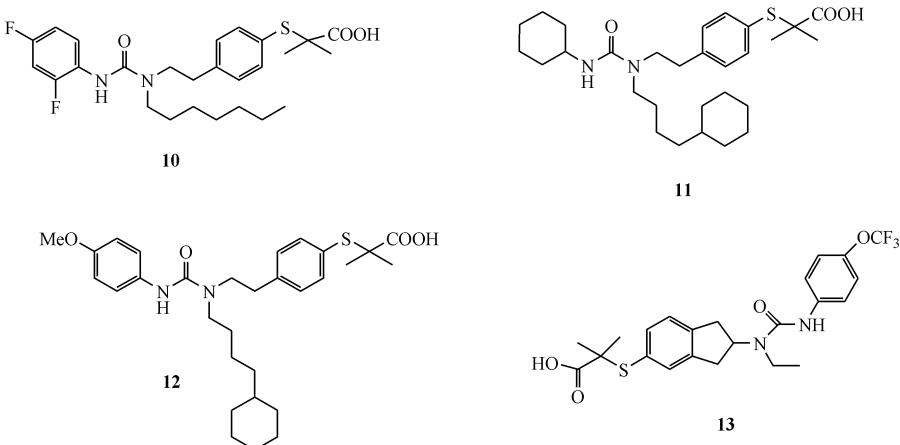


图3 酰脲类 PPAR α 激动剂

3.2.3 酰胺类 为了得到更好的 PPAR α 激动剂, Miyachi 等^[25] 研究发现酰胺类化合物 KCL1998001079 (**14**, 图 4), 相对于贝特类药物, 该类化合物对 PPAR α 选择性更佳。用烷基取代羧基的

α 位对 PPAR α 的活性具有关键性的作用, 乙基取代为最佳 (mp 145 ~ 147 °C, EC₅₀ = 0.04 $\mu\text{mol/L}$)。Sierra 等^[26] 研究发现化合物 GW590735 (**15**, 图 4) (EC₅₀ = 4 nmol/L) 对 PPAR α 的选择性高于

PPAR β , 是 PPAR γ 的 500 倍以上。GW590735 与经典的贝特类药物相比, 显著提高了降血脂疗效。Faucher 等^[27]对贝特类药物进行构效关系研究, 得到一系列化合物, 其中化合物 **16**(图 4)(EC₅₀ = 0.005 μmol/L, F = 16%) 对 PPAR α 具有高活性, 对 PPAR γ 活性很弱, 对 PPAR β 基本没有活性。在载脂蛋白 I 转基因小鼠模型中, 化合物 **16** 能够降低 VLDL、TG 和增加 HDL。Ban 等^[28]研究发现化合物 **17**(图 4)空间构型和疏水端对于 PPAR α 的活性和选择性起关键性作用。在非酒精性脂肪性

肝炎动物模型体内研究表明, 化合物 **17** 可以预防和改善肝功能不全, 阻止脂肪肝向肝纤维化发展。CP-900691(**18**, 图 4)对 PPAR α 的选择性是 PPAR γ 的 120 倍, 是 PPAR β 的 10 000 倍以上。在猴糖尿病模型研究中发现, CP-900691 能增加血浆中的 HDL 和载脂蛋白 A I (Apolipoprotein A I, ApoA I) 的含量, 降低血浆中的 TG 和载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 的含量, 减少 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP), 增加脂连蛋白^[29–30]。

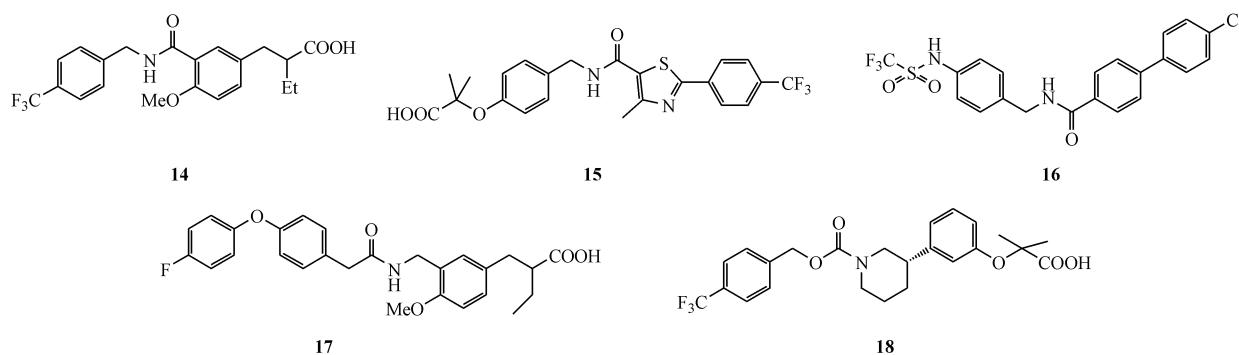


图 4 酰胺类 PPAR α 激动剂

3.2.4 苯基𫫇唑(噻唑)类 Aoki 等^[31]研究发现化合物 **19**(图 5)(EC₅₀ = 0.3 μmol/L)与 PPAR β 和 PPAR γ 相比对 PPAR α 的选择性在 300 倍以上。在自发性 2 型糖尿病动物模型 kk-A^y 小鼠中, 化合物 **19** 能够降低 VLDL、LDL、TG, 升高 HDL, 结构中的 1,3 二氧六环与 PPAR α 的活性和选择性有关。Asaki 等^[32]对化合物 **19** 进行构效关系研究, 发现苯环上对位用甲基取代效果最好, 从而得到 NS-220(**20**, 图 5)(EC₅₀ = 0.01 μmol/L), 与化合物 **19** 相比, 对 PPAR α 的活性强 30 倍, 与其他亚型相比, 对 PPAR α 的选择性在 1 000 倍以上。在 kk-A^y 模

型小鼠中, NS-220 具有显著的降血脂疗效。Nomura 等^[33]研究发现 KRP-105 (**21**, 图 5) S 构型 (EC₅₀ = 0.008 μmol/L) 活性比 R 构型 (EC₅₀ = 1.2 μmol/L) 强约 150 倍, 其噻唑环与活性相关, 在狗模型中, 可以显著降低 TG、TC、LDL。赛诺菲公司研发的化合物 AVE8134 (EC₅₀ = 0.01 μmol/L) (**22**, 图 5) 对 PPAR α 具有活性, 对 PPAR β 没有活性。在转基因 ApoA I 模型小鼠中, AVE8134 可以降低血浆中的 TG, 升高血浆中的 HDL。在抗胰岛素 Zucker 糖尿病肥胖模型大鼠中, 具有抗糖尿病活性^[34]。

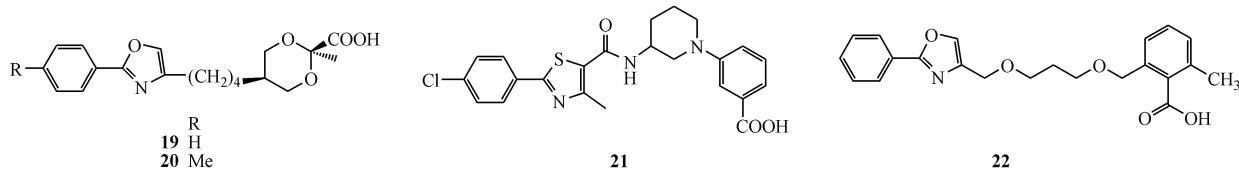


图 5 苯基𫫇唑(噻唑)类 PPAR α 激动剂

3.2.5 其他类 LY518674 (**23**, 图 6)是一个潜在的 PPAR α 激动剂, 对 PPAR α 的选择性是其他两种亚型的 200 倍^[35–36]。紫檀芪磷酸酯(**24**, 图 6)也具有 PPAR α 活性, 其反式构型比顺式活性高^[37]。

Sauerberg 等^[38]研究发现化合物 **25**(图 6)是一个很有潜力的 PPAR α 激动剂 (EC₅₀ = 0.002 μmol/L), 对 PPAR α 的激动作用分别为 PPAR β 、PPAR γ 的 2 000 倍和 410 倍。Pingali 等^[39]得到了一系列二

肟基羧酸化合物,其中化合物 **26** ($EC_{50} = 0.01 \mu\text{mol/L}$)对 PPAR α 活性比 PPAR γ 高 110 倍,能使血清中 TG 减少 35%。在 SAM 模型中,化合物 **27** (图 6)对 PPAR α 活性比 PPAR γ 高 320 倍 ($EC_{50} = 0.002 \mu\text{mol/L}$),使体内 TG 减少 36%,对位取代苯基是 PPAR α 活性的必需基团。

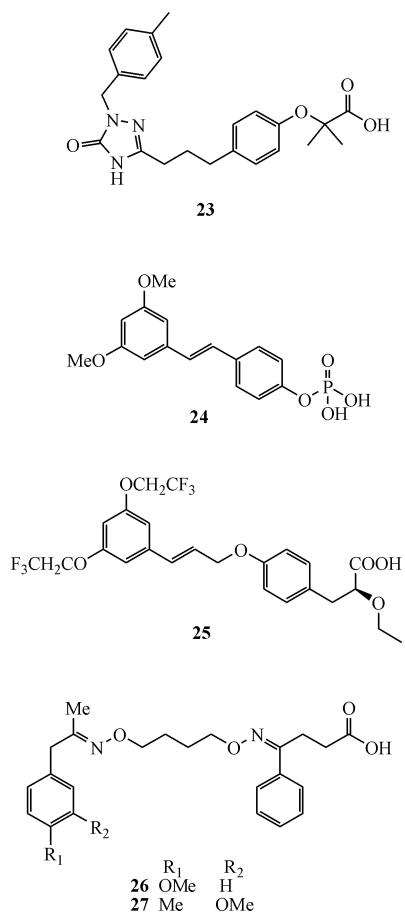


图 6 其他类 PPAR α 激动剂

4 结语及展望

PPAR α 激动剂作为降血脂药,发展非常迅速。自 1965 年第 1 个 PPAR α 激动剂氯贝丁酯上市至今,已经研发出了许多 PPAR α 激动剂,有些已经上市,有的正处于临床前研究阶段。提高 PPAR α 激动剂的选择性,降低对其他亚型的活性,从而降低 PPAR α 激动剂不良反应是今后研究的重要方向。多学科的交叉也为开发新型 PPAR α 激动剂提供了全方位帮助。因此,活性更好、选择性更强的 PPAR α 激动剂将会给高脂血症的治疗带来新的希望。

参考文献

- [1] Kersten S. Integrated physiology and systems biology of PPAR α [J]. *Mol Metab*, 2014, **3**(4): 354–371.
- [2] Zeng ZY, Liao GH, Lu YF, et al. Research progress of PPAR α agonists on cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. *Chin J Med Chem*, 2014, **24**(2): 147–156.
- [3] Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators [J]. *Nature*, 1990, **347**(6294): 645–650.
- [4] Gilde AJ, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors at the crossroads of obesity, diabetes, and cardiovascular disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, **48**(9): 1–9.
- [5] Esmaeli S, Allameh A, Soleimani M, et al. The role of albumin and PPAR- α in differentiation-dependent change of fatty acid profile during differentiation of mesenchymal stem cells to hepatocyte-like cells [J]. *Cell Biochem Funct*, 2014, **32**(5): 410–419.
- [6] Lannutti F, Marrone A, Re N. Prediction of the PPAR α agonism of fibrates by combined MM-docking approaches [J]. *J Mol Graph Model*, 2011, **29**: 865–875.
- [7] Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2015, **62**(3): 1–14.
- [8] Huang J, Das SK, Jha P, et al. The PPAR α agonist fenofibrate suppresses B-cell lymphoma in mice by modulating lipid metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, **1831**(10): 1555–1565.
- [9] Wu C, Jia Y, Lee JH, et al. *trans*-Caryophyllene is a natural agonistic ligand for peroxisome proliferator-activated receptor- α [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, **24**(14): 3168–3174.
- [10] Lee JH, Jun HJ, Hoang MH, et al. Catalposide is a natural agonistic ligand of peroxisome proliferator activated receptor- α [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, **422**(4): 568–572.
- [11] Jia Y, Bhuiyan MJ, Jun HJ, et al. Ursolic acid is a PPAR α agonist that regulates hepatic lipid metabolism [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, **21**(9): 5876–5880.
- [12] Jia Y, Kim JY, Jun HJ, et al. Cyanidin is an agonistic ligand for peroxisome proliferator-activated receptor-alpha reducing hepatic lipid [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, **1831**(4): 698–708.
- [13] Goto T, Takahashi N, Kato S, et al. Bixin activates PPAR α and improves obesity-induced abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism in mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, **60**(48): 11952–11958.
- [14] Goto T, Kim YI, Funakoshi K, et al. Farnesol, an isoprenoid, improves metabolic abnormalities in mice via both PPAR α -dependent and -independent pathways [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, **301**(5): 1022–1032.
- [15] Lamers C, Dittrich M, Steri R, et al. Molecular determinants for

- improved activity at PPAR α : structure-activity relationship of pirinixic acid derivatives, docking study and site-directed mutagenesis of PPAR α [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, **24**(16): 4048–4052.
- [16] Jia Y, Kim JH, Nam B, et al. The dipeptide H-Trp-Arg-OH (WR) Is a PPAR α agonist and reduces hepatic lipid accumulation in lipid-loaded H4IIE cells [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2015, **175**(2): 1211–1220.
- [17] Shi GQ, Dropinski JF, Zhang Y, et al. Novel 2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic acids: highly potent and subtype-selective PPAR α agonists with potent hypolipidemic activity [J]. *J Med Chem*, 2005, **48**(17): 5589–5599.
- [18] Desai RC, Metzger E, Santini C, et al. Design and synthesis of potent and subtype-selective PPAR α agonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, **16**(6): 1673–1678.
- [19] Fruchart JC. Selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulators (SPPARM α): the next generation of peroxisome proliferator-activated receptor α -agonists [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, **12**(82): 2–8.
- [20] Liu ZM, Hu M, Chan P, et al. Early investigational drugs targeting PPAR- α for the treatment of metabolic disease [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, **24**(5): 611–621.
- [21] Sahebkar A, Chew GT, Watts GF. New peroxisome proliferator-activated receptor agonists: potential treatments for atherogenic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, **15**(4): 493–503.
- [22] Brown PJ, Stuart LW, Hurley KP, et al. Identification of a subtype selective human PPARalpha agonist through parallel-array synthesis [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, **11**(9): 1225–1227.
- [23] Solingapuram Sai KK, Kil KE, Tu Z, et al. Synthesis, radiolabeling and initial *in vivo* evaluation of [11 C] KSM-01 for imaging PPAR α receptors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, **22**(19): 6233–6236.
- [24] Matthews JM, Chen X, Cryan E, et al. Design and synthesis of indane-ureido-thioisobutyric acids: a novel class of PPAR α agonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, **17**(24): 6773–6778.
- [25] Miyachi H, Nomura M, Tanase T, et al. Design, synthesis and evaluation of substituted phenylpropanoic acid derivatives as peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) activators: novel human PPAR α -selective activators [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, **12**(1): 77–80.
- [26] Sierra ML, Beneton V, Boullay AB, et al. Substituted 2-[(4-aminomethyl) phenoxy]-2-methylpropionic acid PPARalpha agonists. 1. Discovery of a novel series of potent HDLc raising agents [J]. *J Med Chem*, 2007, **50**(4): 685–695.
- [27] Faucher N, Martres P, Laroze A, et al. Design, synthesis and evaluation of trifluoromethane sulfonamide derivatives as new potent and selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, **18**(2): 710–715.
- [28] Ban S, Kasuga J, Nakagome I, et al. Structure-based design, synthesis, and nonalcoholic steatohepatitis (NASH)-preventive effect of phenylpropanoic acid peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α -selective agonists [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, **19**: 3183–3191.
- [29] Wagner JD, Shadoan MK, Zhang L, et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist, CP-900691, improves plasma lipids, lipoproteins, and glycemic control in diabetic monkeys [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, **333**(3): 844–853.
- [30] Askari B, Wietecha T, Hudkins KL, et al. Effects of CP-900691, a novel peroxisome proliferator-activated receptor α , agonist on diabetic nephropathy in the BTBR ob/ob mouse [J]. *Lab Invest*, 2014, **94**(8): 851–862.
- [31] Aoki T, Asaki T, Hamamoto T, et al. Discovery of a novel class of 1, 3-dioxane-2-carboxylic acid derivatives as subtype-selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) agonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, **18**(6): 2128–2132.
- [32] Asaki T, Aoki T, Hamamoto T, et al. Structure-activity studies on 1, 3-dioxane-2-carboxylic acid derivatives, a novel class of subtype-selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) agonists [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, **16**(2): 981–994.
- [33] Nomura M, Yumoto K, Shinohashi T, et al. Discovery of cyclic amine-substituted benzoic acids as PPAR α agonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, **22**(1): 334–338.
- [34] Schäfer HL, Linz W, Falk E, et al. AVE8134, a novel potent PPAR α agonist, improves lipid profile and glucose metabolism in dyslipidemic mice and type 2 diabetic rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, **33**(1): 82–90.
- [35] Xu Y, Mayhugnd D, Saeed A, et al. Design and synthesis of a potent and selective triazolone-based peroxisome proliferator-activated receptor α agonist [J]. *J Med Chem*, 2003, **46**(24): 5121–5124.
- [36] Khera AV, Millar JS, Ruotolo G, et al. Potent peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist treatment increases cholesterol efflux capacity in humans with the metabolic syndrome [J]. *Eur Heart J*, 2015, **25**(6): 291–295.
- [37] Mizuno CS, Ma G, Khan S, et al. Design, synthesis, biological evaluation and docking studies of pterostilbene analogs inside PPAR [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, **16**(7): 3800–3808.
- [38] Sauerberg P, Mogensen JP, Jeppesen L, et al. Design of potent PPARalpha agonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, **17**(11): 3198–3202.
- [39] Pingali H, Jain M, Shah S, et al. Design and synthesis of novel bis-oximinoalkanoic acids as potent PPARalpha agonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **20**(3): 1156–1161.