

# LXR 在脂肪炎症的作用及其靶向治疗的研究进展

马莉丽<sup>1</sup>，叶新华<sup>2\*</sup>，张佳佳<sup>2</sup>

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州, 730000; 2. 兰州大学第一医院儿童保健中心, 甘肃兰州, 730000)

## 【摘要】

肥胖及其诱发的脂肪组织炎症是代谢性疾病如动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝病的核心病理机制。肝脏 X 受体 (liver x receptor, LXR) 通过调控脂质代谢及炎症信号通路, 在脂肪组织炎症中发挥双重作用。近年来, LXR 轴在脂肪组织炎症中的双重功能及其分子机制成为代谢性疾病研究的热点。本文系统综述 LXR 在脂肪炎症中的分子机制, 探讨其双重功能的潜在平衡策略, 并总结靶向 LXR 的创新疗法的最新进展, 以期为代谢性疾病的精准治疗提供理论依据。

【关键词】肝 X 受体 (LXR), 脂肪组织炎症, 肥胖, 代谢性疾病, 靶向治疗

【中图分类号】R-33

## 引言

不断增长的超重和肥胖率是世界性公共卫生问题, 可增加心血管疾病、胰岛素抵抗、2 型糖尿病等疾病的风险<sup>[1]</sup>。肥胖状态可诱发全身低度慢性炎症的积累, 导致代谢应激, 影响免疫系统并扰乱生理过程<sup>[2]</sup>。所以脂肪组织在肥胖状态下不再仅仅作为能量储存的场所, 而是转化为一个活跃的内分泌器官, 介导机体稳态。

LXR 作为关键信号节点参与葡萄糖和脂质代谢, 并在调节炎症反应中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。因此, LXR 显示出治疗代谢性疾病的巨大潜力。然而, LXR 激活同样存在副作用, 阻碍了各种 LXR 激动剂的发展, 如何解决 LXR 靶向激动剂在代谢性疾病治疗中的问题是目前所面临的共同挑战。

## 1 脂肪组织炎症

脂肪组织不仅在能量储存方面发挥关键作用, 同样可调节全身脂质代谢、免疫功能、炎症反应的动态平衡。脂肪组织细胞通过代谢产物系统性与其它细胞进行通信, 这些因子可通过血液循环作用于全身多个器官, 引发系统性持续低度炎症反应<sup>[4]</sup>。巨噬细胞在脂肪炎症中发挥核心作用, 脂肪组织中的巨噬细

基金支持: 1. 中华国际医学交流基金会儿科内分泌中青年医师成长科研基金项目 (Z-2019-41-2303); 2. 甘肃省自然科学青年科技基金 (25JRRA1018) 通讯作者: 叶新华, 博士, 硕士研究生导师, 电子邮箱: [ye\\_xinhua@126.com](mailto:ye_xinhua@126.com)。

胞在肥胖状态下从抗炎 M2 表型转为促炎 M1 表型，加剧胰岛素抵抗和组织损伤<sup>[2]</sup>。而最新研究超越传统 M1/M2 分类，提出了基于空间分布（如血管相关、脂质相关巨噬细胞）和功能（如促炎/抗炎）的新型亚群分类<sup>[5]</sup>。值得注意的是，LXR 已成为巨噬细胞表型分化的重要转录调节因子，LXR 缺陷会显著增强巨噬细胞的促炎表型<sup>[6]</sup>。

## 1.LXR 的基本生物学

### 1.1LXR 的结构和分类

LXR 是核激素受体超家族的成员，属于配体激活的转录因子。LXR 分为两种亚型，LXR $\alpha$ （NR1H3）位于 11p11.2，LXR $\beta$ （NR1H2）位于 19q13.3<sup>[7]</sup>。LXR $\alpha$  主要在巨噬细胞、脂肪细胞、肠道、肝脏等代谢组织中表达，而 LXR $\beta$  则广泛表达于全身组织。LXR 由四个具有不同作用的结构域组成：包括 N 端 A/B 域、DNA 结合域、铰链区、配体结合域<sup>[8]</sup>。LXR $\alpha$  和 LXR $\beta$  分别由 447 个和 460 个氨基酸组成，有 77% 相同的基因编码序列，但其中配体结合域有一个氨基酸排列不同，并且其晶体结构具有一个灵活的配体结合口袋，这为 LXR $\alpha/\beta$  选择性调节剂的研究提供了可能性<sup>[9]</sup>。

### 1.2LXR 的配体激活机制

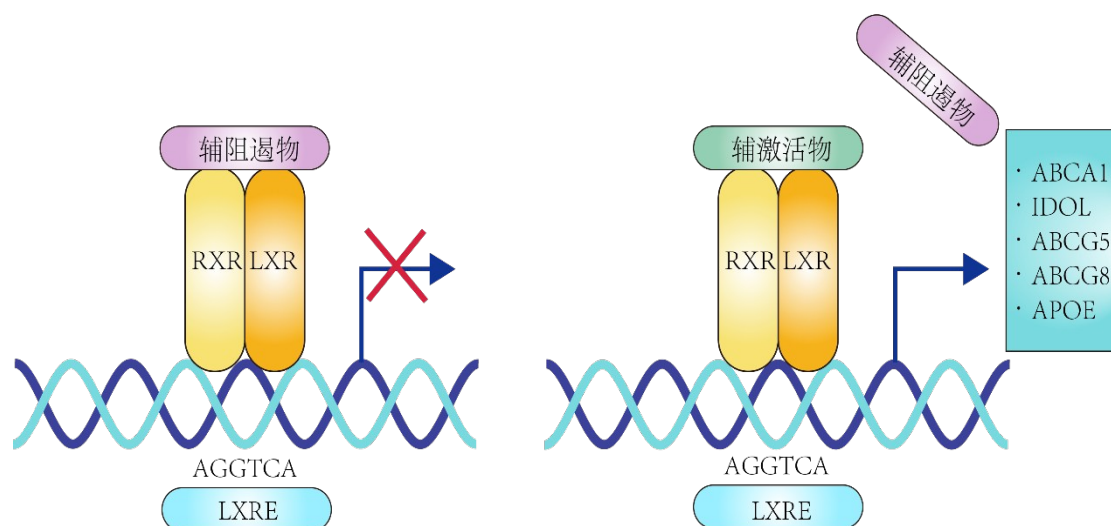


图 1 LXR 配体激活机制

注：LXRE：LXR 反应元件；LXR：肝 X 受体；RXR：类视黄醇 X 受体；IDOL：低密度脂蛋白受体诱导降解蛋白；ABCA1：ATP 结合盒亚家族 A 成员 1；ABCG5：ATP 结合盒亚家族 G 成员 5；ABCG8：ATP 结合盒亚家族 G 成员 8；APOE：载脂蛋白 E

LXR 可以与内源性和外源性配体结合。通常，LXR 与类视黄酸受体（retinoid x receptor，RXR）形成异二聚体。在无配体结合状态下，LXR-RXR 异源二聚体通过结合靶基因启动子区域，与核受体共抑制因子和维

甲酸沉默介体等相互作用，维持基础转录水平并抑制基因转录激活。当 LXR 受体被配体激活后，伴随辅抑制物的解离过程，辅激活蛋白复合物被招募至启动子区域，启动靶基因的转录激活过程<sup>[7]</sup>。在激活状态下，LXR 通过识别位于靶基因调控区的 LXR 反应元件（**liver x receptor response element, LXRE**），实现对下游基因表达的精准调控<sup>[3]</sup>。氧化固醇作为内源性 LXR 激动剂在胆固醇代谢中发挥关键作用，天然氧化甾醇的构型异构体比非内源性生成的立体异构体对 LXR 的亲和力更高，且具有天然的偏向性<sup>[8]</sup>。除了内源性以及合成配体外，外源性天然植物源性化合物也已被证明对 LXR 具有激活作用，这些通常是通过旁路激活途径实现的，这可能提示 LXR 通路也作为外来物质传感器<sup>[10]</sup>。

## 2.LXR 在脂肪组织炎症中的双重角色

### 2.1 脂质代谢调控

LXR 通过不同方式参与脂质代谢过程。在脂质合成过程中，胆固醇生物合成途径中几个关键酶受固醇调节元件结合蛋白 2（**sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP-2**）的刺激，LXR 激活后可通过抑制 SREBP-2 的表达，维持细胞和系统固醇水平<sup>[3]</sup>。LXR 还通过肝表达 LXR 诱导序列和内质网膜泛素连接酶环指蛋白 145(Ring Finger Protein 145,RNF145)抑制胆固醇的生物合成<sup>[11-12]</sup>。同时，LXR 可通过上调低密度脂蛋白受体（**low-density lipoprotein receptor, LDLR**）诱导降解酶（**inducible degrader of the LDL receptor, IDOL**），减少细胞对于胆固醇的摄取<sup>[13]</sup>。

胆固醇逆向转运（**reverse cholesterol transport, RCT**）是胆固醇从外周组织转运到肝脏，作为游离胆固醇或转化为胆汁酸随胆汁排出的过程，由细胞中游离胆固醇启动，转运到高密度脂蛋白（**high-density lipoprotein, HDL**）或无脂载脂蛋白如载脂蛋白 A-I（**apolipoprotein A-I, ApoA-I**）或载脂蛋白 E（**apolipoprotein E, ApoE**）中<sup>[14]</sup>。如果脂蛋白在血管内皮下的持续滞留会导致局部游离胆固醇过多，LXR 可诱导调节膜转运蛋白结合超家族成员和细胞外胆固醇受体载脂蛋白的表达来调节 RCT。LXR 激动剂增加 ATP 结合盒转运蛋白 A1（**ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1**）和 ATP 结合盒转运蛋白 G1（**ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1**）的表达，可促进各种细胞类型胆固醇流出量的增加<sup>[15]</sup>。而 SREBP-2 不仅调控胆固醇的合成和摄取，作为 ABCA 1 基因表达的

正调节因子，SREBP-2 可通过甲羟戊酸途径诱导内源性 LXR 配体的产生间接上调 ABCA 1 促进胆固醇流出<sup>[16]</sup>。ApoE 作为 ABCA1 外排途径中胆固醇的细胞外受体，LXR 可以通过上调 ApoE 表达来增强细胞胆固醇输出<sup>[14]</sup>。其他几种 LXR 靶点也参与了胆固醇的运输，例如 LXR 靶点 ADP-核糖基化因子样蛋白 7 (ADP-ribosylation factor-like 7, ARL7) 被证明可以在核周区和细胞膜之间运输胆固醇<sup>[17]</sup>。磷脂转移蛋白 (phospholipid transfer protein, PLTP) 在脂质代谢中介导磷脂从富含甘油三酯的脂蛋白转移到  $\beta$ -HDL 中，促使  $\beta$ -HDL 成熟为具有功能的 HDL 促进胆固醇运输，而 LXR 可上调 PLTP 表达<sup>[18]</sup>。最近实验发现新的胆固醇调节基因跨膜蛋白 86A，是巨噬细胞和小神经胶质细胞中 LXR 的直接转录靶点，并且它在人类动脉粥样硬化斑块相关巨噬细胞中高度表达，这为 LXR 在治疗代谢性疾病中的治疗潜力提供了新的实验数据<sup>[19]</sup>。

在肝脏中，LXR 通过诱导转运蛋白 ABCG 5 和 ABCG 8 的表达促进胆固醇分泌到胆汁中从而排出体外，在肠道中，LXR 通过调节 ABCG5 和 ABCG8 的表达控制胆固醇的重吸收<sup>[9]</sup>。此外，LXR 调控类尼曼-匹克 C1 型蛋白 1 (niemann-pick c1-like1, NPC1L1) 的表达来降低肠道胆固醇的吸收<sup>[20]</sup>。LXR 还参与调节胆汁酸合成的胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶 (cytochrome P450 family 7 subfamily A member 1, CYP7A1) 的活性，动物实验发现啮齿动物肝脏中 LXR 的激活上调其表达以促进胆汁酸合成，从而促进胆固醇排泄<sup>[18]</sup>。因此，激活 LXR 会启动一系列组织特异性转录程序。

然而，LXR 激活后调控胆固醇转运可能会导致某些细胞类型胆固醇合成的补偿性上调。这种效应部分主要源于固醇调节元件结合蛋白 1c（sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP-1c）和脂肪酸合成酶的诱导<sup>[10]</sup>。LXR 还可以激活碳水化合物反应元件（carbohydrate response element-binding protein, ChREBP）的转录，激活后可促进许多生脂基因的转录<sup>[21]</sup>。在 LXR $\alpha$  缺陷小鼠中参与肝脏脂肪生物合成的基因，例如 SREBP-1、硬脂酰-CoA 去饱和酶和脂肪酸合成酶被明显下调，但在 LXR $\beta$  缺陷小鼠中上述基因的表达却不受影响<sup>[22]</sup>。这些数据表明，LXR $\alpha$  是脂生效应的主要原因。除了会刺激肝脂效应外，LXR 还诱导高甘油三酯症的发生。LXR 激动剂在肝脏以及血浆中刺激了血管生成素样蛋白 3/8（angiopoietin-like 3/8, Angptl3/8）的表达，进而增强其对脂蛋白脂肪酶的抑制作用，导致血浆

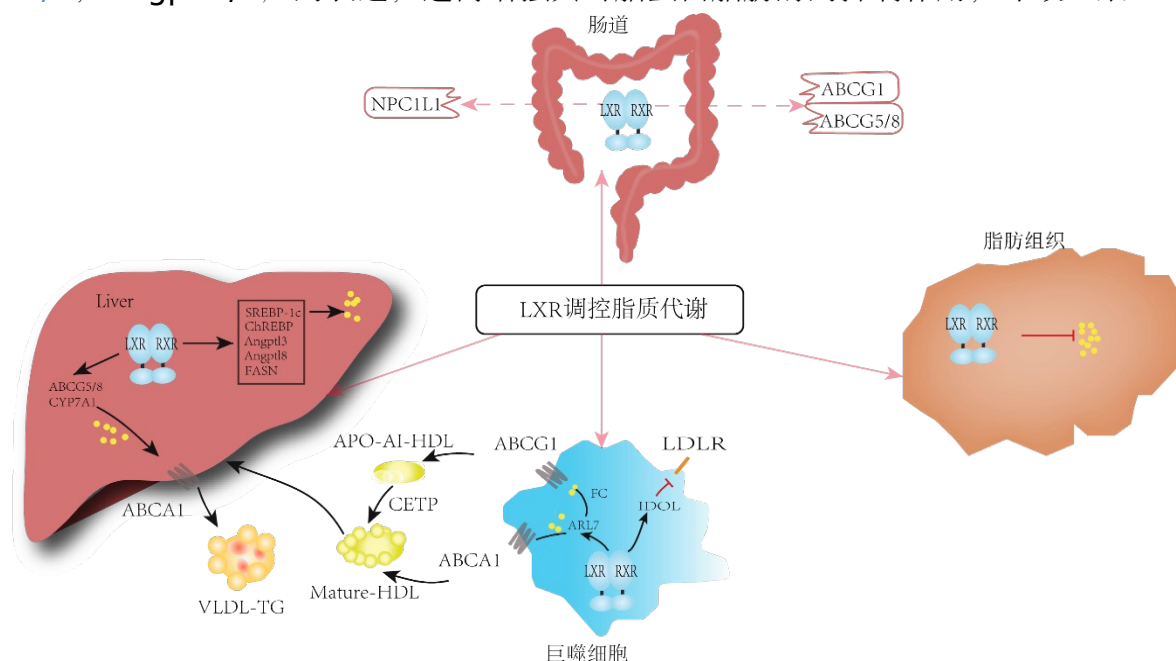


图2 LXR 调控脂质代谢机制

注：LXR：肝 X 受体；RXR：类视黄醇 X 受体；LDLR：低密度脂蛋白受体；IDOL：低密度脂蛋白受体诱导降解蛋白；FC：游离胆固醇；ABCA1：ATP 结合盒亚家族 A 成员 1；ABCG1：ATP 结合盒亚家族 G 成员 1；ABCG5：ATP 结合盒亚家族 G 成员 5；ABCG8：ATP 结合盒亚家族 G 成员 8；NPC1L1：类尼曼-匹克 C1 型蛋白 1；CYP7A1：胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶；ARL7：ADP-核糖基化因子样蛋白 7；SREBP-1c：固醇调节元件结合蛋白 1c；ChREBP：碳水化合物反应元件；Angptl3：血管生成素样蛋白 3；Angptl8：血管生成素样蛋白 8；FASN：脂肪酸合成酶；CETP：胆固醇酯转移蛋白；APOE：载脂蛋白 E；Mature-HDL：成熟高密度脂蛋白；APO-AI-HDL：含有载脂蛋白 A-I 的高密度脂蛋白；VLDL-TG：极低密度脂蛋白中的甘油三酯

甘油三酯水平升高<sup>[23]</sup>。所以 LXR 的激活也可能引起代谢综合征中的恶性循环，导致高甘油三酯血症和脂毒性。

## 2.2 抗炎与免疫调节

LXR 通过增强巨噬细胞的吞噬活性和抑制炎症反应来调控先天免疫细胞。LXR 激活上调巨噬细胞表面的凋亡细胞传感器的表达，从而增强对凋亡细胞的识别，加速凋亡细胞的清除<sup>[24]</sup>。LXR 激动剂通过诱导胆固醇转运蛋白

ABCA1 / ABCG1 的表达，间接抑制 Toll 样受体信号通路的活化，抑制炎症反应<sup>[15]</sup>。在代谢紊乱环境中 LXR 激活后可以下调促炎因子表达和促进抗炎介质生成减轻炎症<sup>[25]</sup>。LXR 未激活时与核受体辅助抑制因子结合，抑制抗炎基因转录，而配体结合后释放核受体辅助抑制因子并招募共激活因子，促进抗炎蛋白的表达，进一步拮抗 Toll 样受体、白细胞介素-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$  介导的信号通路中的炎症基因表达<sup>[24]</sup>。同时，LXR 可以通过促进炎症基因 mRNA 的降解缓解炎症反应<sup>[26]</sup>。此外，实验发现 LXR 通过调节基因如髓样分化因子 88 的选择性剪切来抑制炎症表达<sup>[27]</sup>。LXR 还可以通过调控磷脂重构酶，动态改变膜磷脂的多不饱和脂肪酸组成，从而缓解内质网应激减轻炎症<sup>[28]</sup>。多种细胞和体内炎症模型证实，LXR 激活后可明显观察到炎症减轻，更有说服力的是 LXR 缺陷可加剧炎症反应<sup>[6]</sup>。

除了在先天免疫细胞中的重要性外，LXR 和适应性免疫之间也有意外联系。LXR 激活降低了细胞膜脂质秩序，加速了近端 T 细胞信号分子的激活，从而抑制了促炎性 T 细胞功能<sup>[29]</sup>。对纯化的原代淋巴培养物的分析表明，由生理或药理配体激活的 LXR $\beta$  会减弱 B 细胞和 T 细胞的增殖能力<sup>[30]</sup>。而且 LXR 对细胞增殖的影响不是由于抑制炎症信号通路，而是与通过甾醇转运蛋白 ABCG1 和 ABCA1 控制细胞胆固醇代谢有关<sup>[31]</sup>。LXR $\beta$  缺陷的 CD4+ T 细胞不仅分泌更多促炎细胞因子，而且加剧其衰老进程<sup>[32]</sup>。

### 3.LXR 作为治疗靶点的研究进展

#### 3.1LXR 激动剂的开发

因为 LXR 的双重调节作用，其作为治疗靶点在代谢性疾病中的表现出巨大潜力。LXR 激动剂 T0901317 通过 LXR $\alpha$  途径减轻动脉粥样硬化中胆固醇和氧化固醇引起的炎症<sup>[33]</sup>。Helder 等人<sup>[34]</sup>发现使用 LXR 激动剂（T090137）后可明显增强胆固醇外流。Rasheed 等人<sup>[35]</sup>证实 LXR 激动剂（GW3965）体外处理内皮祖细胞，可产生抗动脉粥样硬化活性。反向激动剂是一种与激动剂结合在同一受体位点，不激活受体反而抑制其固有基础活性的药物，LXR 反向激动剂如 SR9243，也显示出良好的抗纤维化作用<sup>[36]</sup>。

#### 3.2药物开发中的挑战和最新进展

虽然对于 LXR 的靶向治疗方案一直在不断更新，但目前研究依然受限于促脂副作用的阻碍，尚未实现临床应用。大多数数据表明，LXR 激动剂在肝脏中的脂生成效应是由 LXR $\alpha$  介导的，所以药物开发难点集中在开发 LXR $\beta$  选择性化合物上。然而由于 LXR $\alpha$  和 LXR $\beta$  的配体结合口袋实际上是相同的，因此通

过药物设计达到异构体选择性已经被证明是非常困难的。虽然一些化合物在结合和功能分析中取得了一定程度的选择性，但即使是结构优化的化合物也保持了对 **LXR $\alpha$**  的相当大的亲和力<sup>[37]</sup>。因此，目前还没有可用的对 **LXR $\beta$**  具有相当选择性的激动剂，并且合成这样的化合物将是一个非常艰巨的挑战。除了选择性激活，最新的一些研究也提出了新的干预策略。联合 **LXR** 激动剂（**T0901317**）与组蛋白乙酰转移酶 **GCN5** 抑制剂可减少脂质沉积<sup>[38]</sup>。一种口服肝脏限制性 **LXR** 反向激动剂 **TLC-2716** 已完成 I 期临床试验结果，可显著降低血浆甘油三酯和胆固醇水平<sup>[39]</sup>。**Arifuzzaman** 等人<sup>[40]</sup>提出可以结合多学科计算机生物学方法筛选新型 **LXR** 调节剂，用于治疗动脉粥样硬化和代谢相关脂肪肝病。

#### 4. 结论和展望

综上所述，**LXR** 在脂肪组织炎症中扮演复杂角色：一方面通过促进胆固醇逆向转运、抑制促炎因子表达、调节免疫细胞等，发挥抗炎、抗脂及免疫调节效应；另一方面，**LXR** 介导的肝脏脂质合成增加及高甘油三酯血症，构成了 **LXR** 靶向治疗临床转化的核心障碍。**LXR** 靶向治疗不仅在代谢性疾病中具有应用前景，其免疫调节效应在自身免疫性疾病、肿瘤免疫治疗中也具有治疗潜力。当前 **LXR** 靶向治疗研究面临两大问题：其一，**LXR $\alpha$**  与 **LXR $\beta$**  配体结合口袋高度同源，现有化合物难以实现真正的亚型选择性；其二，系统性给药无法实现组织特异性调控，与促脂副作用难以分离。尽管如此，随着先进 **LXR** 疗法的进一步完善展示了在人类疾病中成功靶向 **LXR** 的机会。在接下来的研究中，我们期望从实现功能偏向性调控、组织限制性递送、限制副作用组织暴露等方面进一步拓展药理实验实现精准治疗，同时进一步扩展应用范围，以期发挥 **LXR** 激动剂的治疗潜力。

#### 参考文献

- [1] NG M, GAKIDOU E, LO J, et al. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the global burden of disease study 2021[J]. *Lancet*, 2025, 405(10481): 813-838.
- [2] YADAV S, PRASANAN A, VENKATACHALAM K, et al. Exploring the mechanism and crosstalk between IL-6 and IL-1 $\beta$  on M2 macrophages under metabolic stress conditions[J]. *Cytokine*, 2025, 186: 156852.
- [3] YOU H, TANG X, FU X, et al. Role of liver X receptors in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease (review)[J]. *Mol Med Rep*, 2026, 33(5): 1-14.
- [4] DOUSDAMPANIS P, AGGELETOPOULOU I, MOUZAKI A. The role of M1/M2 macrophage polarization in the pathogenesis of obesity-related kidney disease and related pathologies[J]. *Front Immunol*, 2025, 15: 1534823.
- [5] LIU Y, HUANG X, SANG L, et al. Modulation and reprogramming of adipose tissue macrophages in obesity[J]. *Biomolecules*, 2026, 16(2): 339.
- [6] DA SILVA PEREIRA J A, DE SOUZA G P, VIRGILIO-DA-SILVA J V, et al. LXR regulation of adipose tissue inflammation during obesity is associated

- with dysregulated macrophage function[J]. *Obesity*, 2025, 33(1): 78-90.
- [7] DI GIOVANNI C, LAVECCHIA A. Nuclear receptor-targeted therapies: reprogramming metabolism with TR $\beta$ , ERR $\alpha$ , and LXR modulators[J]. *Biomolecules*, 2026, 16(2): 272.
- [8] POIROT M, BUÑAY J, AYADI S, et al. Liver X receptors and the hallmarks of aging: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Ageing Res Rev*, 2026, 114: 102967.
- [9] FESSLER M B. The challenges and promise of targeting the liver X receptors for treatment of inflammatory disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 181: 1-12.
- [10] PALUMBO M, UGOLOTTI M, ZIMETTI F, et al. Anti-atherosclerotic effects of natural compounds targeting lipid metabolism and inflammation: focus on PPARs, LXRs, and PCSK9[J]. *Atheroscler Plus*, 2025, 59: 39-53.
- [11] ZHANG L, RAJBHANDARI P, PRIEST C, et al. Inhibition of cholesterol biosynthesis through RNF145-dependent ubiquitination of SCAP[J]. *eLife*, 2017, 6(e28766): 1-20.
- [12] SALLAM T, JONES M C, GILLILAND T, et al. Feedback modulation of cholesterol metabolism by the lipid-responsive non-coding RNA LeXis[J]. *Nature*, 2016, 534(7605): 124-128.
- [13] SCOTTI E, CALAMAI M, GOULBOURNE C N, et al. IDOL stimulates clathrin-independent endocytosis and multivesicular body-mediated lysosomal degradation of the low-density lipoprotein receptor[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(8): 1503-1514.
- [14] ENDO-UMEDA K, MAKISHIMA M. Exploring the roles of liver X receptors in lipid metabolism and immunity in atherosclerosis[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(4): 579.
- [15] PAUL A. From storage to signaling: lipid droplet lipolysis in cholesterol mobilization and foam cell remodeling[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2026, 28(1): 35.
- [16] SAITO H, TACHIURA W, NISHIMURA M, et al. Hydroxylation site-specific and production-dependent effects of endogenous oxysterols on cholesterol homeostasis: Implications for SREBP-2 and LXR[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(1): 102733.
- [17] HONG C, WALCZAK R, DHAMKO H, et al. Constitutive activation of LXR in macrophages regulates metabolic and inflammatory gene expression: identification of ARL7 as a direct target[J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(3): 531-539.
- [18] STAN S I, BICIUȘCĂ V, CLENCIU D, et al. Future therapeutic perspectives in nonalcoholic fatty liver disease: a focus on nuclear receptors, a promising therapeutic target[J]. *Med Pharm Rep*, 2024, 97(2): 111-119.
- [19] VAN WOUW S A E, VAN DEN BERG M, EL OURAOUI M, et al. Sterol-regulated transmembrane protein TMEM86a couples LXR signaling to regulation of lysoplasmalogens in macrophages[J]. *J Lipid Res*, 2023, 64(2): 100325.
- [20] AHN S B, JUN D W, JANG K, et al. Duodenal Niemann-Pick C1-like 1 expression was negatively correlated with liver X receptor expression in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Korean J Intern Med*, 2019, 34(4): 777-784.
- [21] ZHU C, HUANG M, KIM H G, et al. SIRT6 controls hepatic lipogenesis by suppressing LXR, ChREBP, and SREBP1[J]. *BBA Mol Basis Dis*, 2021, 1867(12): 166249.

- [22] BEDI S, HINES G V, LOZADA-FERNANDEZ V V, et al. Fatty acid binding profile of the liver X receptor  $\alpha$ [J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(2): 393-402.
- [23] MORELLI M B, CHAVEZ C, SANTULLI G. Angiotensin-like proteins as therapeutic targets for cardiovascular disease: focus on lipid disorders[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(1): 79-88.
- [24] NAKASHIMA H, KEARNEY B M, KINOSHITA M. The Liver X Receptor Promotes Immune Homeostasis via Controlled Activation of the Innate Immune System in the Liver[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(1): 25.
- [25] GONZÁLEZ DE LA ALEJA A, HERRERO C, TORRES-TORRESANO M, et al. Activation of LXR Nuclear Receptors Impairs the Anti-Inflammatory Gene and Functional Profile of M-CSF-Dependent Human Monocyte-Derived Macrophages[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 835478.
- [26] XIAO J, CHEN Q, TANG D, et al. Activation of liver X receptors promotes inflammatory cytokine mRNA degradation by upregulation of tristetruprolin[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2017, 49(3): 277-283.
- [27] LI N, LI Y, HAN X, et al. LXR agonist inhibits inflammation through regulating MyD88 mRNA alternative splicing[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 973612.
- [28] RONG X, ALBERT C J, HONG C, et al. LXRs regulate ER stress and inflammation through dynamic modulation of membrane phospholipid composition[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(5): 685-697.
- [29] WADDINGTON K E, ROBINSON G A, RUBIO-CUESTA B, et al. LXR directly regulates glycosphingolipid synthesis and affects human CD4+ T cell function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(21): e2017394118.
- [30] HONG C, TONTONOZ P. Coordination of inflammation and metabolism by PPAR and LXR nuclear receptors[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2008, 18(5): 461-467.
- [31] YVAN-CHARVET L, PAGLER T, GAUTIER E L, et al. ATP-binding cassette transporters and HDL suppress hematopoietic stem cell proliferation[J]. *Science*, 2010, 328(5986): 1689-1693.
- [32] ZHANG Y, XU Y, YOU P, et al. Loss of LXR $\beta$  drives CD4+ T cell senescence and exacerbates the progression of colitis[J]. *Biomedicines*, 2026, 14(1): 152.
- [33] MAGIDA J A, EVANS R M. Rational application of macrophage-specific LXR agonists avoids the pitfalls of SREBP-induced lipogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(20): 5051-5053.
- [34] R W J, BOITEN W A, VAN DIJK R, et al. The effects of LXR agonist T0901317 and LXR antagonist GSK2033 on morphogenesis and lipid properties in full thickness skin models[J]. *BBA Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(2): 158546.
- [35] RASHEED A, SHAWKY S A, TSAI R, et al. The secretome of liver X receptor agonist-treated early outgrowth cells decreases atherosclerosis in Ldlr-/- mice[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2021, 10(3): 479-491.
- [36] HUANG P, KALUBA B, JIANG X L, et al. Liver X receptor inverse agonist SR9243 suppresses nonalcoholic steatohepatitis intrahepatic inflammation and fibrosis[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 8071093.
- [37] KICK E K, BUSCH B B, MARTIN R, et al. Discovery of highly potent liver X receptor  $\beta$  agonists[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2016, 7(12): 1207-1212.
- [38] XIAO H T, SONG P, JIN J, et al. GCN5 drives MASLD progression through LXR $\alpha$ /SREBP1c signaling pathway-mediated de novo lipogenesis[J]. *Nat Commun*, 2026, 17(1): 2821.
- [39] LI X, BENEGLAMO G, VIJAYAKUMAR A, et al. An oral, liver-restricted LXR

- inverse agonist for dyslipidemia: preclinical development and phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2026, 32(3): 883-893.
- [40] ARIFUZZAMAN S, HARUN-OR-RASHID Md, LABONI F R, et al. Revisiting the role of liver X receptors (LXRs) in disease: In-silico discovery of novel modulators through molecular docking and chemico-pharmacokinetic profiling[J]. *Comput Toxicol*, 2025, 34: 100361.