

核受体 FXR 调控肝脏脂质代谢研究进展

王鸣璐, 李莹, 李彤, 肇丽梅*

(中国医科大学附属盛京医院药学部, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 肝脂肪变性是肝脏摄取的游离脂肪酸(即脂肪酸摄取和脂质从头合成增加)超过其自身处置能力(即脂肪酸 β 氧化减少和脂质转运不足)的结果。因此,恢复肝脏脂质稳态是目前以脂肪变性为主要病理表现的肝脏疾病的主要治疗策略。法尼酯X受体(FXR)是配体激活的核受体超家族中的一个重要成员,众多研究表明其在调节胆汁酸稳态、糖类及脂质代谢、炎症、肠道菌群和肝脏再生等方面发挥重要作用。综述FXR及其翻译后修饰对肝脏脂质摄取、合成、氧化及转运等多种途径的调控作用,并概述以FXR为靶标的小分子配体药物的开发现状,以期为进一步阐明以肝脂肪变性为特点的肝脏疾病的分子机制提供参考。

[关键词] 法尼酯X受体;肝脂肪变性;脂质代谢;翻译后修饰

[中图分类号] R966

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094(2023)02-0108-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.02.005

Advances in the Regulation of Hepatic Lipid Metabolism by the Nuclear Receptor FXR

WANG Minglu, LI Ying, LI Tong, ZHAO Limei

(Department of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

[Abstract] Hepatic steatosis is a consequence of lipid acquisition (i.e. increased free fatty acid uptake and de novo lipogenesis) exceeding lipid disposal (i.e. decreased fatty acid β -oxidation and relatively inadequate lipoprotein output). Restoration of hepatic lipid homeostasis, therefore, is currently the main therapeutic strategy for liver diseases in which steatosis is the main pathological manifestation. Farnesoid X receptor (FXR) is a major member of the ligand-activated nuclear receptor superfamily, and numerous studies have shown its important role in regulating bile acid homeostasis, glucose and lipid metabolism, inflammation, intestinal bacterial growth, and hepatic regeneration. This paper reviews the regulatory roles of FXR and its post-translational modifications on various pathways of hepatic lipid uptake, synthesis, oxidation and transport, and outlines the current status of development of small molecule ligand drugs targeting FXR, with the aim of providing insights to further elucidate the molecular mechanisms of liver diseases characterized by hepatic steatosis.

[Key words] farnesoid X receptor; hepatic steatosis; lipid metabolism; post-translational modification

法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)是核受体超家族中重要一员,它不仅参与胆汁酸代谢,还在糖类、脂质和烃类等物质的代谢过程中发挥重要作用^[1]。脂质代谢是机体能量代谢的重要环节,主要包括三酰甘油(triglyceride, TG)、胆固醇、磷脂和糖脂等物质的代谢^[2-3]。FXR可通过多种机制调节脂质稳态,包括减少游离脂肪酸摄取、抑制脂质从头合成,促进脂肪酸氧化和脂质转运^[4]。

Evans等^[5]的研究显示,FXR在脂质代谢中发挥“能量载体”的作用,参与机体脂质代谢调控过程及脂类代谢异常相关疾病的发生、发展。近年来研究发现,FXR的翻译后修饰(post-translational modifications, PTMs)与脂质的代谢调控之间也存在密切联系。因此,靶向FXR的小分子配体药物有望成为以肝脂肪变性为特点的肝脏疾病新的治疗选择。

1 FXR 的结构与功能

FXR的结构与经典的核受体类似,其N端包括高度保守的DNA结合区(DBD)及配体非依赖性转录激活区(AF-1)^[6];其C端则包括介导受体二聚化的配体结合区(LBD)及配体依赖性激活区(AF-2)^[7];其LBD与配体结合后被激活,可使

接受日期: 2022-04-11

项目资助: 国家自然科学基金(No. 82073936);中国医科大学附属盛京医院“盛京自由研究者基金”(No. M0779)

***通信作者:** 肇丽梅,主任药师,教授,博士生导师;

研究方向: 药代动力学与药物基因组学;

Tel: 024-96615-71111; **E-mail:** zhaolm@sj-hospital.org

FXR 的空间结构发生改变, 并进入细胞核与类视黄醇 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 结合形成异源二聚体, 同时结合到靶基因启动子上, 调节靶基因的转录表达^[8]。FXR 对靶基因的调控通路复杂, 不仅调控胆汁酸代谢, 还参与糖类、脂质及胆固醇代谢的调节^[9-10]。人和鼠体内共有 4 种 FXR α 亚型, 分别被命名为 FXR α 1、FXR α 2、FXR α 3 和 FXR α 4^[11]。其中, FXR α 1 和 FXR α 2 可参与调控肝脏脂质代谢、酮体生成、胰岛素敏感性和胆汁酸盐输出等相关基因的转录表达^[12-13]。最近研究显示, FXR α 2 是主要的肝脏 FXR α 亚型, 可调控肝脏中绝大多数代谢基因的转录水平^[14-15]。

2 FXR 调控肝脏脂质代谢

2.1 FXR 抑制脂肪酸摄取

肝脏主要通过质膜上特定的转运蛋白摄取脂肪酸 (fatty acid, FA)^[16]。其中, 脂肪酸转运蛋白 (fatty acid transport proteins, FATPs) 和白细胞分化抗原 36 (cluster of differentiation 36, CD36) 是参与 FA 转运的主要蛋白^[2-3]。FATPs 是膜结合蛋白, 可在游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 摄取中发挥重要作用。研究显示, 肝脏特异性 *FATP2* 或 *FATP5* 敲除小鼠 (*FATP2*^{-/-} 或 *FATP5*^{-/-}) 可减少 FA 的摄取, 并逆转肝脏脂肪变性^[17-18]。CD36 是单核巨噬细胞吞噬氧化型低密度脂蛋白的主要受体, 可与 FFA 结合, 促进 FFA 的摄取^[19-21]。既往研究表明, 患者血清 CD36 水平升高是肝脂肪变性的前兆, 且随年龄增加愈发明显^[22-23]。体内研究显示, 在非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 模型小鼠中过表达 CD36 可使肝脏对 FA 的摄取增加^[24], 而敲除 *CD36* 可减少营养性和遗传性肝脂肪变性中脂质蓄积^[25], 表明 CD36 在肝脏脂肪变性的发生发展中至关重要。*CD36* 是芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 的靶基因, 其相应的活化是肝脏中 TG 蓄积所必需的, 此外, CD36 还是过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的转录靶点, 孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR) 可在转录水平诱导肝脏 CD36 mRNA 的表达, 促使脂肪酸摄取增加继而导

致肝脏 TG 蓄积^[26-28]。

激活 FXR 可诱导小异二聚体伴侣蛋白 (small heterodimer partner, SHP) 的表达^[1]。SHP 是一种缺乏 DNA 结合域的非典型核受体, 通过与多种核受体 [如肝细胞核因子 4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α)、肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) 和 PPARs] 的二聚化作用发挥对下游靶基因的抑制作用^[28-31]。给予 FXR 激动剂 GW4064 治疗饮食诱导的肥胖小鼠, 可显著降低 CD36 的表达水平, 逆转肝脂肪变性^[32]。然而在野生型小鼠中喂饲 GW4064 可抑制 PPAR γ 的活性, 但 SHP 缺陷小鼠中 PPAR γ 的活性则不受影响, 表明 SHP 介导了 FXR 对 PPAR γ 启动子区活性的抑制作用^[33]。此外, HNF4 α 缺陷小鼠中 PPAR γ mRNA 表达水平显著降低。PPAR γ 启动子区活性可通过转染 HNF4 α 的过表达载体所诱导, 而这种诱导作用可被 SHP 的过表达所抑制, 以上结果表明 SHP 通过 HNF4 α 发挥对 PPAR γ 启动子区活性的抑制作用^[33]。如前所述, CD36 又是 PPAR γ 的转录靶点。因此, FXR 通过 SHP 介导的 PPAR γ 活性降低来抑制 CD36 的表达, 从而降低 FA 的摄取和肝脏脂肪变性。

2.2 FXR 抑制脂质从头合成

正常情况下, 由乙酰辅酶 A (CoA) 从头合成产生的 TG 仅占 TG 总量的 5%, 但在病理状态下, 肝细胞脂质从头合成途径产生的 TG 可达 1/3^[34]。乙酰 CoA 系统对脂质从头合成至关重要, 主要包括: 乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 和乙酰辅酶 A 合成酶 (acetyl-CoA synthetase, ACS)。在 FFA 合成过程中, ACC 羧化乙酰 CoA 形成丙二酰 CoA, 是脂质从头合成的关键步骤。然而 ACS 可激活 FFA 形成脂肪酸 CoA, 是 FFA 进入生物活性池的必经之路。研究发现, 采用高脂喂养的 ACC 基因敲除小鼠 (ACC^{-/-}) 较野生型小鼠体质量更低, 且非酯化 FA 和 TG 水平显著下降^[35]。

脂质从头合成途径受到多种转录因子的调节, 其中甾醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element binding protein 1c, SREBP-1c) 和碳水化合物反应元件结合蛋白 (carbohydrate response element binding protein, ChREBP) 是主要的调节因子^[2-3]。

在肥胖和胰岛素抵抗的 *ob/ob* 小鼠肝脏中, SREBP-1c 和 ChREBP 的表达显著增加, 抑制 SREBP-1c 和 (或) ChREBP 的活性均能减轻肝脏脂肪变性, 表明这些转录因子通过参与脂质从头合成途径在肝脏 TG 蓄积中发挥重要作用^[36]。SREBP-1c 是 SREBP 的主要亚型, 由胰岛素和 LXR α 所激活^[37]。在 SREBP-1c 过表达的肝细胞中, 脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, *FAS*)、*ACC* 和硬脂酰 CoA 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase 1, *SCD1*) 等参与脂质从头合成的基因表达显著增加, 而 *SREBP-1c* 缺陷小鼠血清中 FA 和 TG 水平明显降低, 进一步证实了 SREBP-1c 可促进肝脏脂肪生成^[38]。然而在 *FXR* 基因缺陷小鼠中 *FAS*、*SREBP-1c* 和 *SCD1* 等基因表达明显上调, 提示 *FXR* 可能通过抑制脂肪生成途径关键基因的表达改善肝脂肪变性^[39]。Watanabe 等^[40] 结合分子、细胞和动物模型, 研究了胆汁酸 (cholic acid, CA) 对 TG 稳态的影响。该研究结果显示, 在高甘油三酯血症小鼠模型中, CA 治疗可减轻肝脏 TG 蓄积、促进极低密度脂蛋白分泌, 降低血清 TG 水平; 在分子水平上, CA 处理降低了小鼠原代肝细胞 SREBP-1c 及其下游靶基因的表达。通过构建 *SHP*、*LXR α* 和 *LXR β* 突变体, 证实了天然或合成 *FXR* 激动剂对 SREBP-1c 表达的抑制作用需要 *SHP*、*LXR α* 和 *LXR β* 等关键核受体的介导。进一步研究发现, 在 *SHP* 缺失小鼠中, CA 或 GW4064 处理未能抑制 SREBP-1c 及其靶基因的表达。以上研究表明, *FXR* 激活后通过 *SHP* 介导的信号通路下调 SREBP-1c 的表达, 继而使 *FAS*、*ACC* 和 *SCD1* 的表达降低, 从而抑制脂质生成, 降低肝脏及血浆中 FA、TG 水平。与 *SHP* 下调 SREBP-1c 及其靶基因的作用相反, *LXR α* 可通过 *SREBP-1c* 基因启动子区的 RXR/*LXR* 结合位点直接激活 SREBP-1c 的转录^[41], 亦可通过诱导 *FAS*、*ACC* 和 *SCD1* 的表达直接促进脂肪生成。

ChREBP 可调节葡萄糖诱导的脂肪生成^[42]。高糖状态下, 活化的 ChREBP 通过促进 Max 样蛋白 X (Max-like protein X, Mlx) 与碳水化合物反应元件 (carbohydrate response element, ChoRE) 的结合形成 2 个 Ebox 样基序, 促进其靶基因如糖酵解肝型丙酮酸激酶 (glycolytic liver-type pyruvate kinase,

LPK)、*FAS* 和 *ACCI* 等的表达^[43], 增加 FA 和 TG 的合成。*FXR* 通过释放 ChREBP, 并招募维甲酸和甲状腺激素受体的转录辅抑制因子结合到 *LPK* 启动子区的 ChoRE 上, 抑制葡萄糖诱导的 *LPK* 表达, 从而减少乙酰 CoA 的生成, 使脂质从头合成途径受阻, 最终减轻肝脂肪变性^[36]。

2.3 FXR 促进脂肪酸 β 氧化

多项研究显示, *FXR* 与脂质氧化过程密切相关^[44-47]。*FXR* 可被过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α) 激活, 促进 PGC-1 α 介导的脂肪酸 β 氧化^[44]。*PPAR α* 特异性敲除的 *ob/ob* 小鼠表现出严重的肝脏脂肪变性^[45], 表明转录因子 *PPAR α* 在调控肝脏脂质稳态中起重要作用。采用鹅脱氧胆酸 (chenodeoxycholic acid, CDCA) 和 GW4064 预处理 HepG2 细胞和人原代肝细胞, 可上调 *PPAR α* 的表达水平, 而在 *FXR* 敲除的 *ob/ob* 小鼠中发现 *PPAR α* 的表达显著降低^[46-47]。进一步机制研究发现, *FXR* 可与 *PPAR α* 启动子区的功能性法尼酯 X 激活受体元件 (functional farnesoid X-activated receptor element, FXRE) 直接结合, 在转录水平调节 *PPAR α* 的表达^[48]。此外, *FXR* 可通过激活肝脏羧酸酯酶 1 (carboxylesterase 1, CES1) 的转录, 促进作为 *PPAR α* 配体的游离脂肪酸的释放, 增强脂肪酸 β 氧化^[49]。除经典的脂肪酸氧化调节因子 *PPAR α* 外, *FXR*/*SHP* 轴还通过诱导腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)-*ACC*-肉碱棕榈酰基转移酶 1 α (carnitine palmitoyl transferase 1 α , CPT1 α) 信号通路促进脂肪酸 β 氧化^[50]。

2.4 FXR 加速脂质转运、促进三酰甘油清除

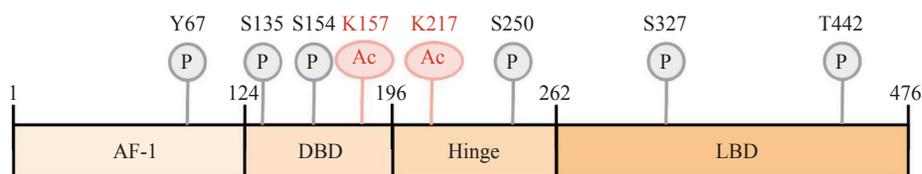
血浆脂蛋白是 TG 重要的运输形式, 尤其是乳糜微粒和极低密度脂蛋白中 TG 含量最为丰富。脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 是血浆脂蛋白中 TG 水解的限速酶, 成熟的乳糜微粒在 LPL 的作用下, 其内核 90% 以上的 TG 被水解, LPL 还可催化极低密度脂蛋白中的 TG 水解为脂肪酸和甘油, 水解产物被肝外组织摄取利用, 所以 LPL 活性的高低决定了血浆 TG 水平。LPL 的活性受到载脂蛋白 C (apolipoprotein C, ApoC) 的调控^[51], 激活 *FXR*

可上调 LPL 激活剂 ApoC-II 的 mRNA 水平, 并抑制 LPL 抑制剂 ApoC-III 的表达, 从而加速 LPL 介导的 TG 水解, 促进乳糜微粒和极低密度脂蛋白的清除, 降低血浆 TG 含量^[52]。

3 FXR 的翻译后修饰与脂质代谢调控

蛋白质的翻译后修饰 (PTMs) 可改变蛋白质的稳定性、活性或亚细胞定位, 是其功能调控的重

要方式。常见的修饰类型包括赖氨酸残基上的乙酰化、泛素化、甲基化以及丝氨酸/苏氨酸残基上的磷酸化、糖基化修饰等。近年来研究发现, FXR 的 PTMs (主要为乙酰化和磷酸化修饰) 可调节其对细胞信号的反式激活能力 (见图 1), 靶向 FXR 的 PTMs 与脂质代谢调控的治疗策略将具有良好的临床应用前景。



AF-I: 配体非依赖性转录激活区; DBD: DNA 结合结构域; Hinge: 铰链区; LBD: 配体结合域

图 1 2 种主要的 FXR 蛋白质翻译后修饰 (乙酰化和磷酸化) 位点示意图

Figure 1 Schematic diagram of two major post-translational modification (acetylation and phosphorylation) sites of the FXR protein

3.1 FXR 的乙酰化修饰

蛋白质乙酰化是指蛋白质在乙酰基转移酶的催化下把乙酰基团共价结合到底物蛋白质中氨基酸残基上的过程。蛋白质去乙酰化是在去乙酰化酶作用下的可逆性修饰过程。两者共同调节蛋白质中氨基酸的乙酰化修饰。Kemper 等^[53]的研究发现, FXR 活性与其乙酰化水平相关, 位于 FXR 铰链区的 K217 是其主要的乙酰化位点, DNA 结合结构域的 K157 也常发生乙酰化。体外转染 K157 和 K217 的突变质粒对 FXR 的乙酰化位点进行功能研究发现, FXR 的乙酰化增加了其稳定性, 但抑制了 FXR/RXR α 异二聚体与 DNA 的结合能力和反式激活活性。进一步在正常和 2 种代谢综合征模型小鼠 (饮食诱导的肥胖小鼠和 *ob/ob* 小鼠) 体内检测 FXR 的乙酰化水平发现, 在代谢性疾病的小鼠模型中 FXR 乙酰化水平明显升高, 过表达 SIRT1 (一种组蛋白脱乙酰酶 sirtuin 家族成员) 或给予白藜芦醇 (50 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 一种 SIRT1 激动剂) 可降低 FXR 的乙酰化水平。为直接确定体内 FXR 的乙酰化水平是否是 SIRT1 依赖性, 采用 Ad-siSIRT1 感染小鼠以下调 SIRT1 的表达, 发现 FXR 的乙酰化水平明显升高。进一步分析小鼠肝脏中与肝脏脂肪酸合成和胆汁酸代谢相关基因的表达模式的研究结果显示, SIRT1 的下调会

导致参与脂肪生成的关键基因 *SREBP-1c* 和 *FAS* 的 mRNA 水平升高, 而小鼠肝脏中胆汁酸合成酶基因 (*CYP7A1*、*CYP8B1*) 和胆汁酸转运蛋白基因 (*BSEP*、*MRP2*) 的 mRNA 水平显著降低。血清脂质谱检测显示, 血清极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白水平显著升高, 高密度脂蛋白水平显著降低。

研究表明, FXR 的乙酰化动态平衡由乙酰化酶 p300 和去乙酰化酶 SIRT1 共同维持^[53]。FXR 被激活后, 可通过招募 p300 靶向基因启动子区, 使 SIRT1 解离, 导致 FXR 和组蛋白乙酰化水平增加。p300 对组蛋白的乙酰化作用与基因激活有关, 已被证明是调控下游靶基因转录的重要途径。然而, FXR 的乙酰化本身可抑制 FXR 活性, 一旦乙酰化的 FXR 从启动子区中释放出来, FXR 就可被 SIRT1 去乙酰化, 并与 RXR α 相互作用以异二聚体的形式重新结合到 DNA 上, 或通过泛素-蛋白酶体降解途径降解。在无进一步刺激的情况下, SIRT1 通过 FXR 被募集到靶基因启动子区, 组蛋白被去乙酰化, 使得基因表达维持在较低的基础水平。既往的基因调控研究大多集中在组蛋白的 PTM 或非组蛋白调控靶蛋白的 PTM 上, 该研究证实了 FXR 的转录信号既受到 FXR 乙酰化修饰的调控, 又受到靶基因上组蛋白乙酰化水平的调控。通过靶向 SIRT1 或 p300

抑制 FXR 乙酰化的小分子可能成为治疗脂质代谢紊乱的有效药物。

3.2 FXR 的磷酸化修饰

蛋白质磷酸化是一种在磷酸化激酶催化作用下腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 或三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 的 γ 位磷酸基转移到蛋白质的特定位点氨基酸残基上的过程, 参与调节蛋白质活性、定位及稳定性等重要的生理病理过程^[54]。研究发现, 进食会导致 FXR 在 AF-1 结构域的 Y67 位点发生磷酸化修饰^[55]。然而在成纤维细胞生长因子 15 (FGF-15) 敲除小鼠 (FGF-15^{-/-}) 中并未检测到该位点的磷酸化, 表明 FXR-Y67 磷酸化可能是 FGF-15 依赖性的。进一步功能研究表明, 原癌基因酪氨酸蛋白激酶 (Src) 和含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 (SHP2) 介导 FXR Y67 位点的磷酸化修饰, FGF-15 能够激活成纤维细胞生长因子受体 4 (FGFR4)-Src 级联效应, 导致 FXR 由胞浆向胞核转位, 最终增强 FXR/RXR α 异二聚体与 DNA 的结合能力和反式激活活性, 促进下游靶基因转录。

研究表明, 激活蛋白激酶 C (PKC) 可增强 FXR 活性并使其磷酸化水平增加^[56]。体外磷酸化研究揭示了 FXR 蛋白片段 (第 106~196 位氨基酸) 可优先被 PKCa 和 PKCb1 磷酸化, 该片段包含 3 个潜在的磷酸化位点 S117、S135 和 S154。在 HepG2 细胞中转染 S135 或 S154 的突变质粒可显著降低 FXR 的磷酸化水平, 而 S117 位点突变则对 FXR 的磷酸化无影响, 表明 FXR 可以在 S135 和 S154 位点被 PKCa 磷酸化。转染 S135 和 S154 的双突变体可显著降低 FXR 的转录活性 (降低至对照组的 80%), 表明 S135 和 (或) S154 的磷酸化增强了 FXR 的转录活性。然而, Hashiguchi 等^[57] 研究结果显示, S154 磷酸化可降低 FXR 的转录活性并促进其在 COS-1 细胞中的降解。以上研究结果的差异可能源于不同细胞系 (HepG2 细胞与 COS-1 细胞) 表达的与核受体转录调控相关的辅因子不同所致。

FXR 除了在 AF-1 和 DBD 结构域存在磷酸化修饰外, 研究显示 AMPK 可介导 FXR 在铰链结构域内的磷酸化, 且往往负性调节 FXR 的功能^[58]。采

用 AICAR (一种 AMPK 激活剂) 或二甲双胍激活 AMPK 后可在小鼠和多种人源细胞系中检测到 FXR 磷酸化水平降低及 FXR 下游靶基因表达减少。将 S250 磷酸化位点突变为丙氨酸, 可消除 AMPK 激活对 FXR 靶基因表达的抑制作用。

此外, FXR 的 LBD 结构域也可发生磷酸化修饰。研究表明, 给予 PKCz 的特异性抑制剂可降低 BSEP 基因启动子区活性, 且已在 PKCz 特异性敲除模型中证实^[59]。PKCz 可以被位于质膜内的磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS) 直接激活^[60]。细胞膜结构中的磷脂浓度受到磷脂转运 ATP 酶 8B1 (ATPase phospholipid transporting 8B1, ATP8B1) 的严格调节^[61], 已有的研究显示特异性敲除 ATP8B1 可使 FXR 入核减少, 同样在表达 ATP8B1 的 UPS 细胞中敲除 PKCz 也观察到 FXR 的核转位降低^[59]。磷酸化预测工具预测, T442 是 FXR LBD 结构域内潜在的磷酸化位点。该位点的磷酸缺陷突变体 (FXR-T442A) 显著降低了 FXR 的核转位, 而磷酸模拟突变体 (FXR-T442E) 可使 FXR 入核增加。上述结果表明, ATP8B1 通过调节细胞膜上 PS 的比例以激活 PKCz, 进而使 FXR-T442 磷酸化, 最终增强 BSEP 的转录活性, 促进胆汁酸向胆管的转运。

4 以 FXR 为靶标的小分子配体药物开发

研究表明, 以 FXR 为靶标的小分子配体药物有助于改善各类代谢综合征的症状, 包括 NAFLD、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、2 型糖尿病、肥胖症和胆汁淤积症等^[47]。目前, 一批已进入临床试验阶段的 FXR 配体药物 (见表 1), 有望为以肝脂肪变性为特征的肝脏疾病提供新的治疗选择。由美国 Intercept 公司研发的奥贝胆酸 (obeticholic acid, OCA; 商品名: Ocaliva) 是一种强效的特异性 FXR 激动剂, 于 2016 年 5 月被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于单药或联合治疗原发性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis, PBC), 也成为近 20 年来首个获批治疗 PBC 的药物。一项旨在评价 OCA 用于 NAFLD 合并 2 型糖尿病患者安全性和有效性的随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床研究 (NCT00501592) 显示^[62],

患者接受为期 6 周的 OCA (25 mg·d⁻¹ 或 50 mg·d⁻¹) 治疗后胰岛素敏感性增加, 肝脏炎症和纤维化指标显著降低, 而不良事件发生率则与安慰剂组相当。随后的一项 OCA 用于非肝硬化 NASH 患者的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究 (FLINT 研究; NCT01265498) 证实 OCA (25 mg·d⁻¹) 长期治疗显著改善了 NASH 患者的生化和肝脏组织学特征, 减轻了肝脂肪变性、炎症和纤维化, 但瘙痒的发生率显著高于安慰剂对照 (23% vs 6%, $P < 0.0001$)^[63]。鉴于 FXR 在体内分布广泛且功能复杂, 单纯的激活或抑制 FXR 活性可能会导致潜在的不良反应, 因此 FXR 配体药物的长期获益及安全性问题有待评估。目前, 选择性 FXR 调节剂即选

择性胆汁酸受体调节剂 (selective bile acid receptor modulators, SBARMs) 的开发逐渐成为研究热点, 通过靶向特定组织或调控特定 FXR 功能以减少传统的 FXR 完全激动剂在慢性肝脂肪变性治疗中的潜在副作用^[8,64]。基因选择性 FXR 受体调节剂 (见表 2) 及组织特异性 FXR 受体调节剂 (见表 3) 是当前 SBARMs 研究的代表。尽管对于 FXR 与辅因子的相互作用、FXR 翻译后修饰、配体与 FXR 经典和变构位点结合的机制以及 FXR 在特定组织的功能研究逐渐加深, 但选择性 FXR 受体调节剂的开发尚处于起步阶段, 未来针对 FXR 功能调控的多组学研究及其组织差异性表达模式的探究将为新型选择性 FXR 受体调节剂化合物的设计提供新的思路。

表 1 现已进入临床试验阶段的 FXR 激动剂

Table 1 FXR agonist in clinical trials

FXR 激动剂	适应症	临床研究注册号	临床试验阶段	试验药物日剂量	研究期限
奥贝胆酸	PBC	NCT02308111	IV 期	5~10 mg	10 年
	胆汁酸性腹泻	NCT01585025	II 期	25 mg	15 日
	NAFLD 和 NASH	NCT01265498	II 期	25 mg	72 周
	NASH	NCT02633956	II 期	5~25 mg	16 周
	NASH	NCT02548351	III 期	10~25 mg	1.5~7 年
EDP-305	NASH	NCT03439254	III 期	10~25 mg	18 个月
	PBC	NCT03394924	II 期	1~2.5 mg	12 周
MET409	NASH	NCT04378010	II 期	1.5~2 mg	72 周
	NASH 和 2 型糖尿病	NCT04702490	II 期	50 mg	12~16 周
TERN-101	NASH	NCT04328077	II 期	未报道	12~16 周
cilofexor	PSC	NCT03890120	III 期	100 mg	96 周
	NASH	NCT02781584	II 期	30 mg	12 周
tropifexor	PBC	NCT02516605	II 期	未报道	28~84 日
	NASH	NCT04065841	II 期	未报道	48 周
	NASH	NCT02855164	II 期	10~200 μg	12~48 周

PBC: 原发性胆汁性胆管炎; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; NASH: 非酒精性脂肪性肝炎

表 2 基因选择性 FXR 受体调节剂

Table 2 Gene-selective FXR modulators

化合物名称	EC ₅₀ / μmol·L ⁻¹	对靶基因的调控作用 (与 FXR 完全激动剂相似)	对靶基因的选择性调控作用 (不同于 FXR 完全激动剂)	受体 选择性	参考 文献
mometasone furoate	10.9	1) 以 FXR 依赖性方式下调 HepG2 细胞和肠道类器官中的内源性促炎基因 (<i>IL8</i> 、 <i>MCP-1</i> 和 <i>CXCL2</i>) 的表达; 2) 以 FXR 依赖性方式减少 p65 对促炎基因 (<i>IL8</i> 、 <i>CXCL2</i>) 启动子的募集	与 FXR 的经典激动剂 GW4064 相比, 不能诱导 SHP 和 IBABP 启动子的反式激活, 也不上调 FXR 的下游靶基因 <i>SHP</i> 、 <i>FGF19</i> 、 <i>SCD1</i> 和 <i>ICAM1</i> 在 HepG2 细胞中的表达	FXR、GR	[65]
guggulsterone	18	与 FXR 经典激动剂 (CDCA 或 GW4064) 一致, 在 HepG2 中上调 BSEP 的表达	1) 不同于 FXR 经典激动剂 (CDCA 或 GW4064), 在 Caco-2 细胞中抑制 IBABP 的表达; 2) 不同于 FXR 经典激动剂 (CDCA 或 GW4064), 在 HepG2 细胞中抑制 SHP 的表达	FXR、PXR、GR、MR、AR、PR、ERα	[66-67]

续表 2

化合物名称	EC ₅₀ / μmol · L ⁻¹	对靶基因的调控作用 (与 FXR 完全激动剂相似)	对靶基因的选择性调控作用 (不同于 FXR 完全激动剂)	受体 选择性	参考 文献
23-N-(carbocinnamyloxy)-3α,7α-dihydroxy-6α-ethyl-24-nor-5β-cholan-23-amine	0.62	未提及	通过促进螺旋链 H3 结构的稳定, 调节下游靶基因的转录	FXR	[68]
AGN-34	<2	与 FXR 经典激动剂 (CDCA) 一致, 抑制 HepG2 细胞中 CYP7A1 的表达	1) 不同于 CDCA, 在 Caco-2 细胞中抑制 IBABP 的表达; 2) 不同于 CDCA, 不影响 Caco-2 和 HepG2 细胞中 SHP 的表达	FXR、FXR	[69]
Pyrazole[3,4-e][1,4]thiazepin-7-one derivatives	<2	在 HepG2 细胞中诱导 OSTβ 的表达, 抑制 CYP7A1 的表达	不同于 CDCA, 在 HepG2 细胞中对 BSEP 表达无影响	FXR	[70]
xanthohumol	未报道	与 CDCA 类似, 下调 KK-Ay 小鼠中 <i>Srebp1c</i> 、 <i>Scd1</i> 、 <i>Pepck</i> 和 <i>Gpase</i> 的表达	不同于 CDCA, 在 KK-Ay 小鼠中抑制 <i>Shp</i> 的表达并诱导 <i>Cyp7a1</i> 表达	FXR、CAR、GABAA	[71]
oleanoic acid	未报道	与 CDCA 类似, 在 HepG2 细胞中抑制 BSEP 的表达	不同于 CDCA, 对 HepG2 细胞中 SHP 和 OSTβ 的表达无影响	FXR、PPARα、CAR、PXR	[72]

PXR: 孕烷 X 受体; GR: 糖皮质激素受体; MR: 盐皮质激素受体; AR: 雄激素受体; PR: 孕酮受体; ERα: 雌激素受体 α; RXR: 视黄醇 X 受体; CAR: 嵌合抗原受体; GABAA: γ-氨基丁酸 A 型受体; PPARα: 过氧化物酶体增殖物激活受体 α

表 3 组织特异性 FXR 受体调节剂

Table 3 Tissue-specific FXR modulators

类别	化合物名称	对靶组织的影响	对非靶组织的影响	受体选择性	参考文献
肠道特异性 FXR 激动剂	fexaramine	激活肠道中 FXR 下游靶基因 [<i>Shp</i> 、 <i>Fgf19</i> 、 <i>Fabp6</i> (<i>Ibbp</i>) 和 <i>Slc51a/b</i> (<i>Ostaβ</i>)] 的表达	不激活肝脏和肾脏中 FXR 下游靶基因 [<i>Shp</i> 、 <i>Abcb11</i> (<i>Bsep</i>) 和 <i>Slc51b</i> (<i>Ostβ</i>)] 的表达	FXR	[73]
肠道特异性 FXR 激动剂	TC-100	在梗阻性胆汁淤积症小鼠模型中上调肠道中 FXR 下游靶基因 (<i>Fgf15</i> 、 <i>Shp</i> 和 <i>Ang1</i>) 的表达	肝脏滞留率低, 对肝脏 FXR 及其下游靶基因的表达影响较小	FXR	[74]
肠道特异性 FXR 激动剂	ivermectin	较 FXR 的经典激动剂 GW4064, 可显著上调肠道 FXR 的表达	较 FXR 的经典激动剂 GW4064, 对肝脏 FXR 的激活能力较弱	FXR、CAR、LXRα、PXR	[75]
肠道特异性 FXR 激动剂	EGCG	不同于 FXR 的经典激动剂 GW4064 可激活肠道中所有 FXR 下游靶基因的表达, EGCG 可选择性诱导小鼠肠道 <i>Shp</i> 和 <i>Fgf15</i> 的表达, 而不影响 <i>Ibbp</i> 的表达	EGCG 对小鼠肾脏 FXR 及其下游靶基因 <i>Shp</i> 的 mRNA 表达水平无影响; EGCG 可被肝脏快速代谢, 对小鼠肝脏 FXR 及其下游靶基因的表达无影响	FXR	[76]

PXR: 孕烷 X 受体; CAR: 嵌合抗原受体; LXRα: 肝 X 受体 α; EGCG: 表没食子儿茶素没食子酸酯

5 结语

综上所述, FXR 通过多种途径参与脂质摄取、合成、氧化及转运的全过程, 其主要调节机制包括: 1) 脂质摄取, FXR 通过调节 PPARγ 及其下游基因 *CD36* 的表达抑制脂质的摄取; 2) 脂质合成, FXR 通过 SHP 或 FGF15/FGF19-FGFR4 介导的信号通路抑制 SREBP-1c、ChREBP 和 LXR 等脂质合成调节蛋白及其下游脂质合成相关蛋白的表达, 抑制 FA 和 TG 的合成; 3) 脂质氧化, FXR 通过激活 PGC-1α 和 PPARα 上调脂肪酸 β 氧化相关基因的表达, 改善脂质氧化; 4) 脂质转运, FXR 通过激活

ApoC- II 或抑制微粒体甘油三酯转移蛋白 (microsomal triglyceride transfer protein, MTTP) 等途径增加 TG 的清除。尤其是近年来针对 FXR 的 PTMs 研究揭示了 FXR 调控肝脏脂质稳态的新机制。以 FXR 为靶标的小分子配体药物, 有望成为以肝脂肪变性为特点的肝脏疾病的治疗选择。然而由于 FXR 调节机体代谢的过程复杂, 参与调控的核受体、代谢酶和信号通路繁多, 故对 FXR 的调节机制仍未完全阐明。未来针对 FXR 的深入研究及选择性 FXR 受体调节剂的开发有望为相关肝脏脂质代谢性疾病的治疗提供新的思路。

【参考文献】

- [1] Xi Y, Li H. Role of farnesoid X receptor in hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109609. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109609.
- [2] Bessone F, Razori M V, Roma M G. Molecular pathways of

- nonalcoholic fatty liver disease development and progression[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(1): 99–128.
- [3] Ipsen D H, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(18): 3313–3327.
- [4] Thompson M D, Moghe A, Cornuet P, *et al.* β -Catenin regulation of farnesoid X receptor signaling and bile acid metabolism during murine cholestasis[J]. *Hepatology*, 2018, 67(3): 955–971.
- [5] Evans R M, Mangelsdorf D J. Nuclear receptors, RXR, and the big bang[J]. *Cell*, 2014, 157(1): 255–266.
- [6] Stofan M, Guo G L. Bile acids and FXR: novel targets for liver diseases[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 544. DOI: 10.3389/fmed.2020.00544.
- [7] Pellicciari R, Costantino G, Fiorucci S. Farnesoid X receptor: from structure to potential clinical applications[J]. *J Med Chem*, 2005, 48(17): 5383–5403.
- [8] Fiorucci S, Biagioli M, Sepe V, *et al.* Bile acid modulators for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH)[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(6): 623–632.
- [9] Panzitt K, Wagner M. FXR in liver physiology: multiple faces to regulate liver metabolism[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(7): 166133. DOI: 10.1016/j.bbdis.2021.166133.
- [10] Zhou W, Anakk S. Enterohepatic and non-canonical roles of farnesoid X receptor in controlling lipid and glucose metabolism[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 549: 111616. DOI: 10.1016/j.mce.2022.111616.
- [11] Gege C, Hambruch E, Hambruch N, *et al.* Nonsteroidal FXR ligands: current status and clinical applications[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 256: 167–205. DOI: 10.1007/164_2019_232.
- [12] Correia J C, Massart J, de Boer J F, *et al.* Bioenergetic cues shift FXR splicing towards FXR α 2 to modulate hepatic lipolysis and fatty acid metabolism[J]. *Mol Metab*, 2015, 4(12): 891–902.
- [13] Chen Y, Song X, Valanejad L, *et al.* Bile salt export pump is dysregulated with altered farnesoid X receptor isoform expression in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1530–1541.
- [14] Anakk S, Dean A E. Fxr-alpha skips alternatively in liver metabolism[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(5): 1655–1657.
- [15] Ramos Pittol J M, Milona A, Morris I, *et al.* FXR isoforms control different metabolic functions in liver cells via binding to specific DNA motifs[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(5): 1853–1865.
- [16] Mashek D G. Hepatic fatty acid trafficking: multiple forks in the road[J]. *Adv Nutr*, 2013, 4(6): 697–710.
- [17] Falcon A, Doege H, Fluitt A, *et al.* FATP2 is a hepatic fatty acid transporter and peroxisomal very long-chain acyl-CoA synthetase[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299(3): E384–E393.
- [18] Doege H, Baillie R A, Ortegon A M, *et al.* Targeted deletion of FATP5 reveals multiple functions in liver metabolism: alterations in hepatic lipid homeostasis[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(4): 1245–1258.
- [19] Rada P, González-Rodríguez Á, García-Monzón C, *et al.* Understanding lipotoxicity in NAFLD pathogenesis: is CD36 a key driver?[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 802–816.
- [20] Zhao L, Varghese Z, Moorhead J F, *et al.* CD36 and lipid metabolism in the evolution of atherosclerosis[J]. *Br Med Bull*, 2018, 126(1): 101–112.
- [21] Park Y M, Febbraio M, Silverstein R L. CD36 modulates migration of mouse and human macrophages in response to oxidized LDL and may contribute to macrophage trapping in the arterial intima[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(1): 136–145.
- [22] García-Monzón C, Lo Iacono O, Crespo J, *et al.* Increased soluble CD36 is linked to advanced steatosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(1): 65–73.
- [23] Sheedfar F, Sung M M, Aparicio-Vergara M, *et al.* Increased hepatic CD36 expression with age is associated with enhanced susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Aging (Albany NY)*, 2014, 6(4): 281–295.
- [24] Koonen D P, Jacobs R L, Febbraio M, *et al.* Increased hepatic CD36 expression contributes to dyslipidemia associated with diet-induced obesity[J]. *Diabetes*, 2007, 56(12): 2863–2871.
- [25] Wilson C G, Tran J L, Erion D M, *et al.* Hepatocyte-specific disruption of CD36 attenuates fatty liver and improves insulin sensitivity in HFD-fed mice[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(2): 570–585.
- [26] Zhou J, Febbraio M, Wada T, *et al.* Hepatic fatty acid transporter CD36 is a common target of LXR, PXR, and PPARgamma in promoting steatosis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(2): 556–567.
- [27] Zhou J, Zhai Y, Mu Y, *et al.* A novel pregnane X receptor-mediated and sterol regulatory element-binding protein-independent lipogenic pathway[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(21): 15013–15020.
- [28] Lee J H, Wada T, Febbraio M, *et al.* A novel role for the dioxin receptor in fatty acid metabolism and hepatic steatosis[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(2): 653–663.
- [29] Lee J H, Kim H, Park S J, *et al.* Small heterodimer partner SHP mediates liver X receptor (LXR)-dependent suppression of inflammatory signaling by promoting LXR SUMOylation specifically in astrocytes[J]. *Sci Signal*, 2016, 9(439): 78–89.
- [30] Kim M K, Chanda D, Lee I K, *et al.* Targeting orphan nuclear receptor SHP in the treatment of metabolic diseases[J]. *Expert Opin Ther*

- Targets*, 2010, 14(4): 453–466.
- [31] Lee Y S, Kim D K, Kim Y D, *et al.* Orphan nuclear receptor SHP interacts with and represses hepatocyte nuclear factor-6 (HNF-6) transactivation[J]. *Biochem J*, 2008, 413(3): 559–569.
- [32] Ma Y, Huang Y, Yan L, *et al.* Synthetic FXR agonist GW4064 prevents diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance[J]. *Pharm Res*, 2013, 30(5): 1447–1457.
- [33] Jadhav K, Xu Y, Xu Y, *et al.* Reversal of metabolic disorders by pharmacological activation of bile acid receptors TGR5 and FXR[J]. *Mol Metab*, 2018, 9: 131–140. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.01.005.
- [34] Siddiqi Z, Karoli R, Fatima J, *et al.* Soft drinks consumption and the risk of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Assoc Physicians India*, 2017, 65(5): 28–32.
- [35] Abu-Elheiga L, Wu H, Gu Z, *et al.* Acetyl-CoA carboxylase 2^{-/-} mutant mice are protected against fatty liver under high-fat, high-carbohydrate dietary and de novo lipogenic conditions[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(15): 12578–12588.
- [36] Dentin R, Benhamed F, Hainault I, *et al.* Liver-specific inhibition of ChREBP improves hepatic steatosis and insulin resistance in ob/ob mice[J]. *Diabetes*, 2006, 55(8): 2159–2170.
- [37] Joseph S B, Laffitte B A, Patel P H, *et al.* Direct and indirect mechanisms for regulation of fatty acid synthase gene expression by liver X receptors[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(13): 11019–11025.
- [38] Eberlé D, Hegarty B, Bossard P, *et al.* SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis[J]. *Biochimie*, 2004, 86(11): 839–848.
- [39] Ma K, Saha P K, Chan L, *et al.* Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(4): 1102–1109.
- [40] Watanabe M, Houten S M, Wang L, *et al.* Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(10): 1408–1418.
- [41] Yoshikawa T, Shimano H, Amemiya-Kudo M, *et al.* Identification of liver X receptor-retinoid X receptor as an activator of the sterol regulatory element-binding protein 1c gene promoter[J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(9): 2991–3000.
- [42] Agius L, Chachra S S, Ford B E. The protective role of the carbohydrate response element binding protein in the liver: the metabolite perspective[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 59404. DOI: 10.3389/fendo.2020.594041.
- [43] Caron S, Huaman Samanez C, Dehondt H, *et al.* Farnesoid X receptor inhibits the transcriptional activity of carbohydrate response element binding protein in human hepatocytes[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(11): 2202–2211.
- [44] Dwivedi S K, Singh N, Kumari R, *et al.* Bile acid receptor agonist GW4064 regulates PPAR γ coactivator-1 α expression through estrogen receptor-related receptor α [J]. *Mol Endocrinol*, 2011, 25(6): 922–932.
- [45] Gao Q, Jia Y, Yang G, *et al.* PPAR α -deficient ob/ob obese mice become more obese and manifest severe hepatic steatosis due to decreased fatty acid oxidation[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(5): 1396–1408.
- [46] Pineda Torra I, Claudel T, Duval C, *et al.* Bile acids induce the expression of the human peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene via activation of the farnesoid X receptor[J]. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(2): 259–272.
- [47] Chávez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, *et al.* Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(7): 1679–1694.
- [48] Pathak P, Liu H, Boehme S, *et al.* Farnesoid X receptor induces takeda g-protein receptor 5 cross-talk to regulate bile acid synthesis and hepatic metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(26): 11055–11069.
- [49] Xu J, Li Y, Chen W D, *et al.* Hepatic carboxylesterase 1 is essential for both normal and farnesoid X receptor-controlled lipid homeostasis[J]. *Hepatology*, 2014, 59(5): 1761–1771.
- [50] Liu Y, Song A, Yang X, *et al.* Farnesoid X receptor agonist decreases lipid accumulation by promoting hepatic fatty acid oxidation in db/db mice[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1723–1731.
- [51] Röhl C, Eigner K, Fruhwürth S, *et al.* Bile acids reduce endocytosis of high-density lipoprotein (HDL) in HepG2 cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102026. DOI: 10.1371/journal.pone.0102026.
- [52] Ghosh Laskar M, Eriksson M, Rudling M, *et al.* Treatment with the natural FXR agonist chenodeoxycholic acid reduces clearance of plasma LDL whilst decreasing circulating PCSK9, lipoprotein(a) and apolipoprotein C-III[J]. *J Intern Med*, 2017, 281(6): 575–585.
- [53] Kemper J K, Xiao Z, Ponugoti B, *et al.* FXR acetylation is normally dynamically regulated by p300 and SIRT1 but constitutively elevated in metabolic disease states[J]. *Cell Metab*, 2009, 10(5): 392–404.
- [54] Lalevée S, Ferry C, Rochette-Egly C. Phosphorylation control of nuclear receptors[J]. *Methods Mol Biol*, 2010, 647: 251–266. DOI: 10.1007/978-1-60761-738-9_15.
- [55] Byun S, Kim D H, Ryerson D, *et al.* Postprandial FGF19-induced phosphorylation by Src is critical for FXR function in bile acid homeostasis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2590–2603.
- [56] Gineste R, Sirvent A, Paumelle R, *et al.* Phosphorylation of farnesoid X receptor by protein kinase C promotes its transcriptional activity[J].

- Mol Endocrinol*, 2008, 22(11): 2433–2447.
- [57] Hashiguchi T, Arakawa S, Takahashi S, *et al.* Phosphorylation of farnesoid X receptor at serine 154 links ligand activation with degradation[J]. *Mol Endocrinol*, 2016, 30(10): 1070–1080.
- [58] Lien F, Berthier A, Bouchaert E, *et al.* Metformin interferes with bile acid homeostasis through AMPK-FXR crosstalk[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(3): 1037–1051.
- [59] Frankenberg T, Miloh T, Chen F Y, *et al.* The membrane protein ATPase class I type 8B member 1 signals through protein kinase C zeta to activate the farnesoid X receptor[J]. *Hepatology*, 2008, 48(6): 1896–1905.
- [60] Kajimoto T, Caliman A D, Tobias I S, *et al.* Activation of atypical protein kinase C by sphingosine 1-phosphate revealed by an aPKC-specific activity reporter[J]. *Sci Signal*, 2019, 12(562): eaat6662. DOI: 10.1126/scisignal.aat6662.
- [61] Paulusma C C, Folmer D E, Ho-Mok K S, *et al.* ATP8B1 requires an accessory protein for endoplasmic reticulum exit and plasma membrane lipid flippase activity[J]. *Hepatology*, 2008, 47(1): 268–278.
- [62] Mudaliar S, Henry R R, Sanyal A J, *et al.* Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(3): 574–582.
- [63] Neuschwander-Tetri B A, Loomba R, Sanyal A J, *et al.* Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 956–965.
- [64] Massafra V, Pellicciari R, Gioiello A, *et al.* Progress and challenges of selective farnesoid X receptor modulation[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 191: 162–177. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.009.
- [65] Bijmans I T, Guercini C, Ramos Pittol J M, *et al.* The glucocorticoid mometasone furoate is a novel FXR ligand that decreases inflammatory but not metabolic gene expression[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14086. DOI: 10.1038/srep14086.
- [66] Burris T P, Montrose C, Houck K A, *et al.* The hypolipidemic natural product guggulsterone is a promiscuous steroid receptor ligand[J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 67(3): 948–954.
- [67] Cui J, Huang L, Zhao A, *et al.* Guggulsterone is a farnesoid X receptor antagonist in coactivator association assays but acts to enhance transcription of bile salt export pump[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(12): 10214–10220.
- [68] Gioiello A, Macchiarulo A, Carotti A, *et al.* Extending SAR of bile acids as FXR ligands: discovery of 23-N-(carbocinnamyloxy)-3 α ,7 α -dihydroxy-6 α -ethyl-24-nor-5 β -cholan-23-amine[J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(8): 2650–2658.
- [69] Dussault I, Beard R, Lin M, *et al.* Identification of gene-selective modulators of the bile acid receptor FXR[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(9): 7027–7033.
- [70] Marinozzi M, Carotti A, Sansone E, *et al.* Pyrazole[3,4-e][1,4]thiazepin-7-one derivatives as a novel class of farnesoid X receptor (FXR) agonists[J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20(11): 3429–3445.
- [71] Chang Y, Lin T Y, Lu C W, *et al.* Xanthohumol-induced presynaptic reduction of glutamate release in the rat hippocampus[J]. *Food Funct*, 2016, 7(1): 212–226.
- [72] Liu W, Wong C. Oleanolic acid is a selective farnesoid X receptor modulator[J]. *Phytother Res*, 2010, 24(3): 369–373.
- [73] Fang S, Suh J M, Reilly S M, *et al.* Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance[J]. *Nat Med*, 2015, 21(2): 159–165.
- [74] Pellicciari R, Passeri D, De Franco F, *et al.* Discovery of 3 α ,7 α ,11 β -trihydroxy-6 α -ethyl-5 β -cholan-24-oic acid (TC-100), a novel bile acid as potent and highly selective FXR agonist for enterohepatic disorders[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(19): 9201–9214.
- [75] Jin L, Wang R, Zhu Y, *et al.* Selective targeting of nuclear receptor FXR by avermectin analogues with therapeutic effects on nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17288. DOI: 10.1038/srep17288.
- [76] Li G, Lin W, Araya J J, *et al.* A tea catechin, epigallocatechin-3-gallate, is a unique modulator of the farnesoid X receptor[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 258(2): 268–274.



【专家介绍】 肇丽梅：教授，主任药师，博士生导师，现任中国医科大学附属盛京医院药学部副主任。多年来从事临床药学实践及临床药理研究工作。主要社会兼职包括：中国药理学学会治疗药物监测与研究专业委员会副主任委员、中国药理学学会药物临床试验专业委员会常委、中国药理学学会分析药理专业委员会常委、海医会医院药学专业委员会常委、中国药理学学会药物代谢专业委员会委员、辽宁省药学会药物评价研究专业委员会主任委员、辽宁省医学会临床药学会副主任委员等。近年来主持多项国家自然科学基金、国家科技部“十二五”新药重大专项及横向课题。主要研究方向为药物基因组学与临床药物代谢动力学。