

基于法尼醇 X 受体探讨中医药治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展

赵欢欢^{1,2}, 崔吉^{1,2}, 张锦佳^{1,2}, 陈佳欣^{1,2}, 石安华^{1,2}, 朱晓松^{1,2*}

(1. 云南中医药大学 基础医学院, 云南 昆明 650500;

2. 云南省高校中医证候微观辨证重点实验室, 云南 昆明 650500)

[摘要] 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种重要的慢性代谢性疾病,在全球范围内呈现出快速增长的趋势,已经成为广泛关注的公共卫生问题。近年来研究表明,基于法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)调控下游靶标可以改善 NAFLD 患者的肝脏功能和代谢状态,可能成为治疗 NAFLD 的潜在药物靶点。最近几年聚焦 FXR 受体开发治疗 NAFLD 的药物已经取得了较大的进展,其中中医药因其安全有效且副作用小等优势,有大量研究着眼于 FXR 受体,挖掘中医药及其活性成分治疗 NAFLD。该文对中医药基于 FXR 受体及其调控的下游靶标,在治疗 NAFLD 的作用机制方面进行系统阐述,以期治疗 NAFLD 的药物研发和临床治疗提供精准靶向的思路及方向。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; 中医药; 法尼醇 X 受体; 研究进展

Advances in traditional Chinese medicine treatment of non-alcoholic fatty liver disease via farnesoid X receptor

ZHAO Huan-huan^{1,2}, CUI Ji^{1,2}, ZHANG Jin-jia^{1,2}, CHEN Jia-xin^{1,2}, SHI An-hua^{1,2}, ZHU Xiao-song^{1,2*}

(1. College of Basic Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

2. Key Laboratory of Microcosmic Syndrome Differentiation for Traditional Chinese Medicine Syndromes in Universities of Yunnan Province, Kunming 650500, China)

[Abstract] Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic metabolic condition with rapidly increasing incidence, becoming a public health issue of worldwide concern. Studies have shown that farnesoid X receptor (FXR)-based modulation of downstream targets can improve liver function and metabolic status in the patients with NAFLD and may be a potential drug target for treating this disease. Great progress has been achieved in the development of drugs targeting FXR for the treatment of NAFLD. A number of studies have explored the traditional Chinese medicine and their active ingredients for the treatment of NAFLD via FXR considering the high safety and efficacy and mild side effects. This paper systematically describes the mechanism of traditional Chinese medicines in the treatment of NAFLD via FXR and the downstream targets, aiming to provide precise targets for the drug development and clinical treatment of NAFLD.

[Key words] non-alcoholic fatty liver disease; traditional Chinese medicine; farnesoid X receptor; research progress

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20230809.701

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是因为肝脏代谢稳态失衡,导致过多脂质与脂质代

谢产物在肝细胞内蓄积为主要病理表现的疾病^[1]。随着其发病率的逐年增加,NAFLD 已成为危害人类健康的三大肝

[收稿日期] 2023-05-26

[基金项目] 云南省科学技术厅中医联合项目青年项目(202101AZ070001-111);云南省教育厅科学研究基金项目(2021J0405, 2021J0409, 2023Y0444)

[通信作者] * 朱晓松, 实验师, 主要从事中西医结合防治肝胆疾病的基础研究, E-mail: zxsxs0715@163.com

[作者简介] 赵欢欢, 硕士研究生, E-mail: 975738253@qq.com

病之一^[2]。其疾病谱主要包括单纯性非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)及其相关肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[3]。NAFLD 除可直接导致失代偿肝硬化、肝细胞癌外,还与代谢综合征密切相关,包括肥胖、高血压病、2 型糖尿病和高脂血症等,并且 NAFLD 患者发生心血管危险事件的频率较高^[4]。然而,NAFLD 病理生理机制尚未完全阐明,临床上仍缺乏特效治疗药物^[5]。因此,深入揭示 NAFLD 发病机制,寻找关键靶标,一直是 NAFLD 的研究热点。

研究表明,法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)在 NAFLD 发病过程中占据重要地位^[6]。FXR 不仅仅是一种胆

汁酸受体,更是一种生物信号分子,在胆汁酸代谢、脂代谢、糖代谢和炎症反应等方面扮演着重要角色,与炎症、代谢性疾病、心血管疾病、肿瘤等关系密切^[7]。据报道,FXR 受体可以通过参与调控胆汁酸代谢、糖脂代谢、胰岛素抵抗、炎症反应、肠道菌群稳态等信号分子来治疗 NAFLD^[8](图 1)。因此,调控 FXR 及其相关信号通路被认为是防治 NAFLD 新靶标。近年来,中医药广泛用于治疗 NAFLD,其显著的治疗效果已经在长期临床实践中得到了证实^[9-10]。尤其是基于 FXR 这一核受体去深入研究中医药治疗 NAFLD 的作用机制已经取得了长足的进展。本文将系统阐述中医药基于 FXR 及其调控的下游基因靶标治疗 NAFLD 的作用机制,旨在为治疗 NAFLD 提供更精准的靶向治疗策略。

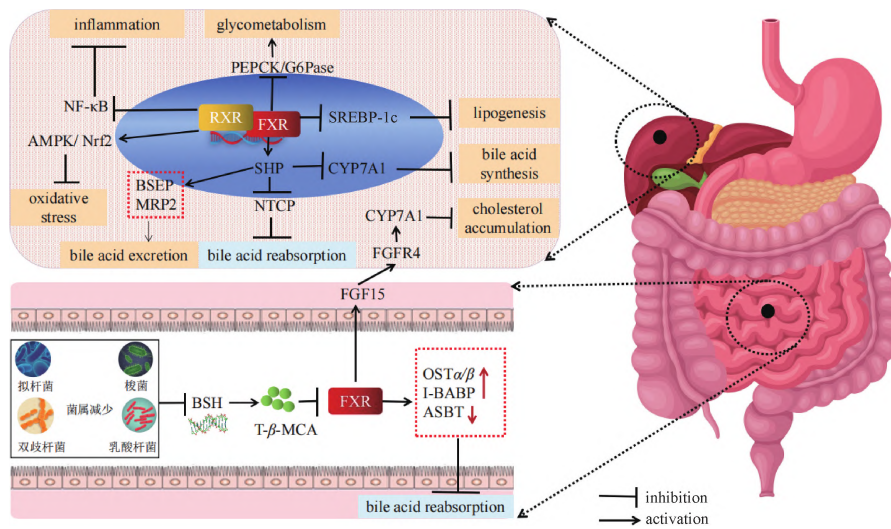


图 1 法尼醇 X 受体(FXR)调控下游靶基因治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的作用机制

Fig. 1 Mechanism of farnesoid X receptor (FXR) in regulating downstream target genes for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

1 FXR 概述

FXR 是一种转录因子,属于核受体家族,于 1995 年由 FORMAN B M 等^[11]发现,因其转录活性可被法尼醇及其代谢产物激活增强而命名,后研究发现胆汁酸是 FXR 的内源性配体,因此 FXR 又被称为胆汁酸受体^[12]。FXR 在肝脏、小肠、肾脏细胞内高表达,同时在脂肪、心脏及肾上腺也有一定的表达^[13]。FXR 与配体结合后可以与视黄醛衍生物 X 受体(retinoid X receptor, RXR)形成二聚体,进而调控靶基因的转录^[14]。FXR 的主要配体是胆汁酸和它们的代谢产物。当胆汁酸浓度升高时,它们会结合 FXR,激活其转录活性,并调节胆汁酸合成与代谢途径中的相关基因表达^[15]。此外,还有一些其他物质也可以影响 FXR 的转录活性,例如一些细胞因子、营养素以及药物^[16-17]。因此,FXR 在一些药物研发过程中也扮演着重要的角色。目前已有一些针对 FXR 的药物在研发和临床试验中,主要包括一些胆汁酸类似物、非

胆汁酸类似物等,这些药物可通过调节胆汁酸代谢、降低胆固醇等方面发挥作用,对于胆汁淤积、肝炎和脂质堆积等引起的肝脏疾病具有潜在的治疗作用。

2 基于 FXR 探讨中医药治疗 NAFLD 的具体机制

2.1 基于胆汁酸代谢-FXR 轴探讨中医药治疗 NAFLD

研究显示,胆汁酸稳态的失衡将导致胆汁合成、排泄、重吸收功能异常,疏水性胆汁酸在肝内过度积累,进而产生一系列细胞毒性损伤会促进 NAFLD 发生发展^[18]。内源性胆汁酸的代谢自稳依赖于其作用的受体,其中 FXR 受体在胆汁酸的合成、排泄和重吸收方面具有极为关键的作用^[19]。因此,通过 FXR 调控胆汁酸代谢通路已经成为防治 NAFLD 十分关键的靶点。

2.1.1 胆汁酸合成-FXR 轴 在胆汁酸合成方面,FXR 主要通过调控胆汁酸合成关键限速酶胆固醇 7 α 羟化酶(cholesterol 7-alpha-hydroxylase, CYP7A1)的表达来影响胆汁酸的合

成^[20]。在肝脏中,FXR 被激活后,可直接诱导异源二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP)表达,SHP 作为一种辅助抑制剂抑制了肝相关同源物-1(liver-related homolog-1, LRH-1)或肝细胞核因子 4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α)的转录活性,继而抑制 CYP7A1 的转录,进而抑制胆汁酸的合成^[21]。实验结果表明,NASH 大鼠 FXR、SHP 的表达下调,从而抑制 CYP7A1 表达,增加肝脏中胆汁酸合成的速率,促进了大鼠肝脏脂肪变性及肝纤维化的发生^[22-23]。在回肠末端,FXR 被激活后会诱导肠道成纤维细胞生长因子 19(fibroblast growth factor 19, FGF19,在啮齿动物中以 FGF15 的形式存在)的表达,随后 FGF15/FGF19 通过门静脉血流直接进入肝内,并与肝细胞表面成纤维母细胞生长因子受体 4(fibroblast growth factor receptor 4, FGFR4)和 β -klotho 异二聚体复合物相结合,进而触发细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)相关信号通路的级联反应,抑制 CYP7A1 的转录和表达,减少胆汁酸肝内合成^[24-25]。

近年来,不断有实验表明,中药复方、有效成分或单体能对 FXR 起调控作用,抑制胆汁酸肝内合成,使肝细胞免受胆汁酸淤积的侵害,达到治疗 NAFLD 的目的。田童^[26]通过体内外实验结果证明,五味子酯甲可激活肝 FXR,显著上调 SHP 的表达,抑制 CYP7A1 和 CYP8B1 的转录,进而抑制胆汁酸合成,对 NAFLD 大鼠模型的胆汁酸含量具有调控作用。LI H 等^[27]通过高脂饮食诱导(HFD)的 NASH 模型来探讨绞股蓝苷对 NASH 治疗的作用机制,结果发现,绞股蓝苷可激活肝 FXR/SHP 轴,抑制 CYP7A1 的转录,进而抑制胆汁酸的合成,减少 NASH 小鼠肝内胆汁酸蓄积。薛亚楠^[28]在动物实验研究中发现,黄芩黄连药对能激活 FXR 的表达,然而对 CYP7A1 的分子表达水平是上调的,与基于 FXR 信号通路的“抑制”作用治疗 NAFLD 这一理论相悖,分析原因可能是黄芩黄连药对不是通过 FXR 调节,而是直接作用于 CYP7A1 来调节体内胆固醇的分解过程。同样,与实验结果一致的是直接作用于 CYP7A1 导致的胆汁酸增多会反馈激活 FXR 的表达。相反的是,NAFLD 模型细胞内的胆汁酸水平升高会造成肝细胞损伤,予以黄芩黄连药对后能明显上调 FXR、SHP 的表达,抑制 CYP7A1 的表达水平,明显改善 NAFLD 细胞内损伤。云南省肝病专家、荣誉名中医苏涟教授用去脂软肝方治疗 NASH,临床效果显著。夏恩蕊等^[29]运用动物实验探索该方的作用机制,结果发现去脂软肝方通过激活肠道 FXR,再上调 FGF15/FGF19/FGFR4 通路信号,抑制 CYP7A1 的表达,从而减少过度的胆汁酸对肝脏的刺激,改善 NASH 大鼠炎症反应。在刘凯利等^[30]研究发现,柴胡人参药对可明显上调 NAFLD 大鼠肝脏中鼠胆酸(muricholic acid, MCA)、猪去氧胆酸(hyodeoxycholic acid, HDCA)、石胆酸(lithocholic acid, LCA)、别胆酸(allocholic acid, ACA)、牛磺胆酸(taurolithocholic acid, TLCA)等次级胆汁酸的水平,进而激活肠

道 FXR,抑制 CYP7A1 的表达,调控肝内胆汁酸稳态,达到治疗 NAFLD 的目的。综上所述,聚焦中医药调控 FXR 信号通路抑制 CYP7A1 的表达,可减轻 NAFLD 肝内胆汁酸蓄积。

2.1.2 胆汁酸排泄-FXR 轴 在胆汁酸排泄方面,胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)、多药耐药性相关蛋白 2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)作为肝肠循环中的关键转运体之一,主要负责把胆汁酸从肝细胞内泵入胆道系统中^[31]。研究证明,BSEP 和 MRP2 是 FXR 下游的主要靶基因,负责承担胆汁酸肝内分泌和排泄^[32]。实验研究报道,高脂饮食(high-fat diet, HFD)诱导的 NAFLD 模型小鼠的肝组织中 FXR/SHP 的表达是被抑制的,BSEP 表达降低,进而导致胆汁酸排泄障碍,促进 NAFLD 病程进展^[33-34]。通过激活肝 FXR,可上调 BSEP 和 MRP2 的表达,促进胆汁酸外排,进而减轻肝内胆汁酸超负荷引起的细胞损伤^[35]。WANG S 等^[36]研究发现,NAFLD 大鼠肝内存在严重胆汁酸淤积,予以金丝桃苷治疗后,FXR 的表达显著上调,并诱导 BSEP 和 MRP2 的表达,促进肝细胞内胆汁酸外排。ZHAO W W 等^[34]发现从毛冬青药材提取的毛冬青皂苷 A1 可显著降低 HFD 诱导的 NAFLD 小鼠血清总胆固醇水平,减轻肝脂肪变性,并降低肝胆汁酸总含量。其中涉及降低肝内胆汁酸含量的重要机制之一可能是毛冬青皂苷 A1 通过激活 FXR,上调 BSEP 的表达,进一步加速肝内胆汁酸外排。田国燕等^[37]报道,白藜芦醇能改善 NASH 相关肝细胞癌(NASH-HCC)小鼠肝内胆汁酸淤积情况,进一步减轻肝细胞损伤,作用机制可能是通过激活 FXR,调控其下游靶基因 SHP 和 BSEP 的表达,进而减轻具有细胞毒性的胆汁酸对肝细胞造成的损伤。刘馨烛^[38]发现 NAFLD 合并胆汁淤积的小鼠肝组织中 FXR 受体水平下降,BSEP、MRP2 水平被抑制,予以茵陈蒿汤治疗能激活 FXR 的表达,上调 BSEP、MRP2 的表达。

2.1.3 胆汁酸重吸收-FXR 轴 在胆汁酸重吸收方面,主导胆汁酸重吸收的相关转运体广泛分布在肠上皮细胞、肝细胞上,其中位于回肠末端的钠依赖性胆汁酸转运体(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT)、位于回肠胆汁酸结合蛋白(ileal bile acid binding protein, I-BABP)、位于基底膜外侧的有机溶质转运蛋白 α/β (organic solute transporter α/β , OST α/β)、位于门静脉血液中的牛磺胆酸钠协同转运多肽(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)等转运体被证实是胆汁酸的肝肠循环(enterohepatic circulation, EHC)中的关键驱动因素^[39]。研究显示,FXR 被激活后,可诱导 I-BABP、OST α/β 的表达,抑制 ASBT 的表达,部分阻断循环胆汁酸重吸收过程,进而减轻肝细胞胆汁酸负荷^[40-42]。另有研究证实,予以 FXR 激动剂后,ASBT 和 NTCP 的表达随之被抑制,循环胆汁酸重新摄取减少,维持了 NAFLD 模型小鼠肝内胆汁酸稳态^[43]。此外,肝 FXR/SHP 轴调控 NTCP 的转录,通过抑制 NTCP 的表达,可协同激活 BSEP 的表达,显

著降低肝脏中的胆汁酸摄取和加速胆汁酸外排,进而治疗高脂饮食诱导的 NAFLD^[34]。GU M 等^[44]基于探究环黄茛醇(cycloastragenol, CAG)对 NAFLD 的药效学评价及其具体的作用靶点,使用双荧光素酶报告基因检测系统检测环黄茛醇是否能够激活 FXR,结果表明,CAG 选择性以剂量依赖的方式激活了 FXR 的转录活性,并在动物实验中发现,通过激活 FXR 上调 OST α 表达继而促进胆汁酸重吸收是 CAG 治疗 NAFLD 的重要机制之一。后续该实验团队为探究白桦脂酸在 NAFLD 治疗中的作用机制,同样使用双荧光素酶报告测定系统测试白桦脂酸是否是激活 FXR 的关键配体,结果表明,白桦脂酸以剂量依赖的方式直接激活 FXR 的表达,并在动物实验中发现,FXR 的下游调控胆汁酸重吸收的关键靶基因 NTCP、OST α 的表达发生了改变,重建了 NAFLD 小鼠肝内胆汁酸池^[45]。SUN J 等^[46]发现荷叶碱对 HFD 诱导的 NAFLD 小鼠具有保护作用,其中涉及的重要机制之一是通过激活 FXR,调控 I-BABP、OST α/β 、NTCP 的转录表达,进而抑制 NAFLD 小鼠胆汁酸重吸收。

2.2 基于脂代谢-FXR 轴探讨中医药治疗 NAFLD

2.2.1 FXR/SREBP-1c 轴

研究已明确,FXR 是调节脂质代谢的重要信号分子,通过调控 FXR 可抑制甘油三酯(triglyceride, TG)合成和促进游离脂肪酸 β 氧化,从而减少肝脏脂肪的吸收和蓄积^[47]。固醇调节元件蛋白 1c(sterol-regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)作为调控脂质合成的转录因子,可调节许多脂肪生成基因的表达,如乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)、脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)以及硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(stearoyl-coenzyme A desaturase 1, SCD1),促进 TG 的合成^[48]。有研究报道,NAFLD 患者肝 FXR 表达降低, SREBP-1c 表达升高,导致肝脏 TG 合成增加,造成肝内脂质堆积。通过激活 FXR/SHP 轴,调控 SREBP-1c 的转录水平,继而下调其下游靶基因的表达^[49]。

孙玉莉^[50]运用网络药理学预测健脾调脂饮治疗 NAFLD 的关键作用靶点,结果显示,FXR 通路是主要汇集的通路之一,且 FXR、SREBP-1c 也是最终筛选出与脂质代谢密切相关的作用靶点。随后建立 NAFLD 大鼠模型进一步验证作用机制,实验结果表明,健脾调脂饮可能通过激活 FXR,抑制 SREBP-1c 及下游靶基因 ACC 的表达,进而减少脂质合成,减轻 NAFLD 大鼠肝脂质沉积。何道同^[51]研究显示,柴胡-人参药对一定程度上能够改善 HFD 饮食诱导的 NAFLD 大鼠肝脂肪变性,其机制可能是通过 FXR/SREBP-1c 轴调节脂质代谢。邓绿雨等^[52]发现片仔癀对 NAFLD 大鼠的肝功能和血脂有明显的改善作用,其治疗机制可能是通过 FXR/SHP/SREBP-1c 信号通路调节脂质代谢,进而减少 NAFLD 大鼠肝内脂质堆积。ZHONG D 等^[53]实验发现,灵芝多糖肽通过 FXR/SHP 依赖机制降低 SREBP-1c、FASN 和 ACC 的表达,抑制脂肪酸合成来显著改善 NAFLD(表 1)。

2.2.2 FXR/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 gamma co-activator 1 α , PGC1 α)/过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome-proliferator activated receptor α , PPAR α)

PPAR α 是一种核受体,可控制脂质和葡萄糖代谢并发挥抗炎活性^[62]。目前,PPAR α 和 FXR 在脂质代谢调控的过程中存在分子串扰机制,是核受体中治疗 NAFLD 的关键靶点^[63]。PPAR α 启动子的同向重复序列是 FXR 的直接结合位点,所以 FXR 可以在转录水平诱导 PPAR α 的表达,继而增强 PPAR α 的靶基因肉毒碱棕榈酰转移酶 1(carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1)表达,促进脂肪酸氧化,限制肝内脂质蓄积^[64]。此外,PGC1 α 可作为 FXR 的辅助激活因子,促进脂肪酸 β 氧化^[65]。近年来,中药单体通过 FXR/PGC1 α /PPAR α 通路治疗 NAFLD 的机制研究逐渐受到关注。何蓓晖等^[66]在动物实验研究中发现,山楂叶总黄酮对 NAFLD 大鼠模型进行干预后,肝组织中 FXR、PPAR α 、PGC1 α mRNA 和蛋白表达上调,揭示了山楂叶总黄酮可能通过激活 FXR,调控下游 PPAR α 、PGC1 α 的转录,进而治疗 NAFLD。DUAN X 等^[67]前期发现从黄芪根部提取出的毛蕊异黄酮具有良好的肝保护作用,能够显著改善 NASH 小鼠肝功能水平以及减少其肝组织内 TG 积累,治疗机制可能是通过激活 FXR,上调 PPAR α 及其下游靶基因的转录,进而促进游离脂肪酸 β 氧化,改善 NASH 小鼠肝脂肪变性。韩欣^[68]发现刺五加酸可能通过激活 FXR 的表达来介导 NAFLD 的发生和发展,其主要通路可能是由 FXR 激活 PPAR α 介导的游离脂肪酸氧化,进而降低 NAFLD 肝脂肪变性。

2.3 基于糖代谢-FXR 轴探讨中医药治疗 NAFLD

糖异生失调是 NAFLD 中糖代谢紊乱的特征^[69],抑制糖异生途径可控制葡萄糖,维持血糖的稳定。在肝脏糖异生过程中,磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6Pase)是主要限速酶。实验研究发现,FXR 激动剂 GW4064 可以降低 PEPCK 和 G6Pase 的转录表达,避免高脂饮食(high fat diet, HFD)引起的高血糖水平^[70]。吴双成^[71]在体内正向实验中发现大黄素可显著上调 FXR 表达,并下调 PEPCK 和 G6Pase 的表达,于是体内反向实验继续验证这一作用机制,结果发现,大黄素对 FXR 敲除的 NAFLD 小鼠模型无保护作用,且 PEPCK 和 G6Pase 表达上调。因此,可以得出结论,大黄素可激活 FXR 受体,下调糖代谢基因 PEPCK 和 G6Pase 的转录,改善 NAFLD 糖代谢。DUAN X 等^[72]的实验研究发现毛蕊异黄酮能激活 FXR,有效降低 HFD 诱导的 NAFLD 小鼠中 PEPCK 和 G6Pase 的蛋白表达,为毛蕊异黄酮通过抑制糖异生途径治疗 NAFLD 提供直接证据。

2.4 基于抗炎免疫-FXR 轴探讨中医药治疗 NAFLD

研究发现,FXR 可以通过调节肝细胞炎症因子的表达,

表 1 中药调控 FXR/SREBP-1c 通路减少脂质积累来改善高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病

Table 1 Traditional Chinese medicine modulates FXR/SREBP-1c pathway to reduce lipid accumulation to improve high fat induced non-alcoholic fatty liver disease

分类	名称	实验模型	用药剂量	造模成功后 给药时间/周	具体机制
中药复方	健脾升清方 ^[54]	NAFLD 大鼠	3.8、7.6、15.2 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	4	通过调控 FXR/SHP/SREBP-1c 脂质代谢信号通路,改善 NAFLD 大鼠肝细胞脂肪变性
	健脾调脂饮 ^[50]	NAFLD 大鼠	5.84、11.67、23.34 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	8	通过激活 FXR 抑制 SREBP-1c 及下游靶基因 ACC 的表达调节脂质代谢,减轻 NAFLD 大鼠肝脂质沉积
	片仔癀 ^[52]	NAFLD 大鼠	0.5、1、2 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	4	通过 FXR/SHP/SREBP-1 通路调节脂质代谢,降低 NAFLD 大鼠血脂,改善脂质沉积
中药药对	柴胡-人参 ^[51]	NAFLD 大鼠	3 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	4	通过上调 FXR 的活性,间接抑制 SREBP-1c 的蛋白表达,从而降低 NAFLD 大鼠血脂和肝脂水平,改善脂肪变性
中药有效成分	灵芝多糖肽 ^[53]	NAFLD 小鼠	100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	4	通过 FXR/SHP 依赖机制降低 SREBP-1c、FASN 和 ACC 的表达,抑制脂肪合成显著改善 NAFLD
	山楂叶总黄酮 ^[55]	NAFLD 大鼠	40、80、160 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	8	可能通过调控 FXR/SREBP-1c 通路改善高脂饮食(HFD)诱导的 NAFLD 大鼠肝脏脂质代谢紊乱
	姜黄素 ^[56]	NAFLD 小鼠	50、100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	4	通过激活 FXR,抑制 SREBP-1c、CD36 和 FASN 的表达抑制 NAFLD 小鼠肝脏脂质合成
	刺五加酸 ^[57]	NAFLD 小鼠	20、40 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	12 ¹⁾	通过激活 FXR,调控 SREBP-1c 和及其靶基因的表达抑制 NAFLD 小鼠肝脏脂质积累
	茯苓乙醇提取物 ^[58]	NAFLD 大鼠	56、168.9 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	12 ¹⁾	可激活 FXR 降低 SREBP-1c 表达,调节 HFD 喂养的大鼠脂质稳态
	绞股蓝苷 ^[59]	NASH 小鼠	10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	4	通过激活 FXR,显著下调 SREBP-1c、FASN 和 SCD1 的表达,改善 HFD 诱导的 NASH 小鼠肝组织病理学异常,降低肝脏 TG 含量
	泽泻醇 B 乙酸酯 ^[60]	NASH 小鼠	15、30、60 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	4	通过激活 FXR 降低肝脏 SREBP-1c、FASN、ACC 和 SCD1 水平降低 NASH 小鼠肝脏甘油三酯的积累
	夏佛塔苷 ^[61]	NAFLD 小鼠	80、160 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	4	通过控制 FXR/SREBP-1c 信号通路减少脂质积累来改善 HFD 诱导的 NAFLD

注:¹⁾为预防性给药时间;NAFLD. 非酒精性脂肪性肝病;NASH. 非酒精性脂肪性肝炎。

来控制炎症反应过程^[73]。如脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)或肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等刺激物会抑制 FXR 与转录因子 PXR 的融合,导致 FXR 的活性下降,增加炎症因子的表达,从而引起肝脏炎症反应^[74-75]。而在正常情况下,FXR 与 PXR 的融合能够发挥肝脏炎症反应的负反馈调节作用,遏制炎症反应的发展,表明 FXR 在炎症反应中起到了重要的负调节作用,调节 FXR 的表达可减轻 NAFLD 炎症反应。转录核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)作为炎症主要的调节因子,在 NASH 动物模型中被激活^[76]。抑制 NF-κB 活性可降低炎性细胞因子水平,保护肝细胞免受炎性损伤。研究表明,通过调控 FXR 明确靶向 NF-κB 信号通路介导的炎症机制被认为是治疗 NAFLD 的关键信号分子^[77]。基于这一机制探讨中医药治疗 NAFLD 的实验研究也有了一定的进展。顾明^[78]在体外实验发现五味子木脂素类成分能显著激活 FXR 受体,进而抑制 NF-κB 信号通路,改善 NAFLD 小鼠炎症反应。SHU X 等^[79]研究报道,小檗碱可激活肠道 FXR,诱导 FGF15 表达,进一步抑制 NF-κB 信号通路,下调炎性因子 TNF-α 和 IL-6 mRNA 的表达,进

而改善 NASH 小鼠炎症反应。刘美静^[80]研究报道,从中药广金钱草提取的夏佛塔苷对 HFD 饮食诱导的肝损伤具有保护作用,其作用机制是主要通过激活 FXR 抑制 NF-κB 的活性,减少肝脏炎症因子的产生,进而抑制 NAFLD 小鼠过度的炎症反应。董灿^[81]通过体内实验发现芪珠方能够改善 HFD 饮食诱导的 NAFLD 肝脏炎症,机制可能是芪珠方通过激活 FXR 抑制 NF-κB 介导的炎性通路来保护肝脏免受炎性浸润。

2.5 基于肠道菌群/胆汁酸/FXR 轴探讨中医药治疗 NAFLD

有研究报道,FXR 通过调节肠道菌群的代谢,来影响 NAFLD 的发生和发展^[82]。有报道称,FXR 能够调节肠道菌群的菌群结构,增加有益菌的数量和种类,从而帮助维持肠道屏障的完整性,防止有害菌进入血液循环,减轻肝脏炎症和脂肪积累的程度^[83]。研究表明,通过调节肠道菌群的组成和功能,也可调控 FXR 信号通路,从而提高 NAFLD 的治疗效果。如牛磺-β-鼠胆酸(tauro-β-muricholic acid, T-β-MCA)属于结合型胆酸的一种,对 FXR 受体具有明显的拮抗

作用^[84]。通过靶向肠道菌群可调控胆盐水解酶 (bile salt hydrolase, BSH) 活性,诱导 T- β -MCA 解偶联,增加其含量,进而阻断 FXR 信号通路,反馈性上调 CYP7A1 的表达,加速胆汁酸向胆固醇的生物转化和排泄,进而减少 NAFLD 肝内胆固醇蓄积,这一作用靶点也是防治 NAFLD 的重要策略之一^[85]。据研究报道,影响 BSH 活性的菌属种类繁多,包括拟杆菌属、肠球菌属、双歧杆菌属和乳酸杆菌属等^[86]。这些菌属减少后导致 BSH 活性降低,进而对肠道胆汁酸水解作用减弱,结合型胆汁酸特别是 T- β -MCA 的含量增加会抑制肠肝 FXR 信号通路^[87]。杨玲等^[88]通过体内实验探究田黄方提取物治疗 NAFLD 的作用机制,实验结果发现,该方予以 100 mg·kg⁻¹干预后肠道菌群发生重塑,富含 BSH 的菌群相对丰度明显减少,进一步导致 BSH 活力降低,减弱对胆汁酸的水解作用,使回肠、血清和肝脏中结合型胆汁酸 T- β -MCA 含量增加,继而抑制肝 FXR/SHP 和肠 FXR/FGF15 信号通路,上调 CYP7A1 的活性,促进肝组织胆汁酸的合成,减低肝内胆固醇蓄积。ZHAI Y 等^[89]报道,黄芪甲苷 IV 干预 NAFLD 小鼠模型后,降低肠球菌属、链球菌属、拟杆菌属、乳球菌属等水平,BSH 活性被抑制,进一步分析发现,T- β -MCA 含量显著增加,最终抑制肠 FXR 信号通路减轻了肝脏脂肪变性。此外,肠道特性敲除 FXR 和粪便微生物群移植 (FMT) 实验进一步证明了黄芪甲苷 IV 对 NAFLD 的治疗作用依赖于肠道菌群/FXR 轴的调节作用。

2.6 基于氧化应激-FXR 轴探讨中医药治疗 NAFLD

核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 是一种转录因子,可在细胞中诱导抗氧化和解毒基因的表达,从而对氧化应激和化学毒性具有抵御作用^[90]。腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是一种广泛存在于真核生物中的细胞能量代谢调节酶,可通过启动能量通路催化酶的过程来恢复能量平衡。AMPK 在细胞中参与诸如葡萄糖代谢、脂肪酸合成和线粒体生物发生等方面的活动,并被认为是激活 Nrf2 的过程中一个重要机制^[91]。研究报道,FXR 可以通过调节 AMPK/Nrf2 基因表达来抑制细胞的氧化应激反应,并保持细胞内的红氧平衡^[92]。在 FXR 基因敲除小鼠中,HFD 诱导的 NAFLD 疾病模型的肝组织中 AMPK 和 Nrf2 的表达明显下降,表明 FXR 可调控 AMPK/Nrf2 信号通路,改善 NAFLD 小鼠体内的抗氧化系统^[93]。MA Y 等^[94]实验研究结果显示,HFD 饮食诱导的 NAFLD 小鼠模型肝组织中氧化应激指标丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 显著升高,过氧化氢酶 (catalase, CAT)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 水平显著降低,予以牡蛎多糖干预后,明显减低肝组织 MDA 水平,升高 CAT、SOD 和 GSH-Px 水平,进一步机制研究发现牡蛎多糖能激活 FXR,促进 AMPK α /Nrf2 的表达。因此,该实验得出牡蛎多糖可能是通过调控 FXR/AMPK α /Nrf2 信号通路改善 HFD 饮

食诱导的肝脏氧化应激损伤。吴双成^[71]实验研究中发现长期 HFD 会破坏小鼠的抗氧化系统,予以大黄素治疗后可明显降低血清 MDA 水平,升高 SOD 水平,改善 NAFLD 肝脏氧化应激状态。进一步的机制研究发现,大黄素治疗 NAFLD 主要是通过激活 FXR 发挥作用,并靶向增加 AMPK α /Nrf2 的表达,减轻肝脏氧化应激水平,预防 NAFLD 小鼠的肝损伤。

3 结论与展望

综上所述,FXR 可通过减轻胆汁酸肝内淤积、降低肝脏脂肪含量、减轻炎症反应、提高抗氧化能力等多方面来达到治疗 NAFLD 的效果。近年来,关于 FXR 及其下游靶基因开发治疗 NAFLD 药物的研究已经取得极大的进步,必将推动 NAFLD 相关学科研究更精准服务于临床。其中奥贝胆酸 (obeticholic acid, OCA) 作为强效选择性 FXR 激动剂的代表药物,实验研究发现其对 NAFLD 的治疗具有确切疗效^[95]。然而,OCA 的副作用限制其临床应用,其治疗 NAFLD 的研究尚处于第 3 阶段的临床试验^[96]。近年来有报道称,OCA 导致的啮齿动物模型急性肝损伤的机制可能是通过 FXR 通路产生,并被 FXR 拮抗作用所逆转^[97]。在 NAFLD 小鼠模型中,高剂量 OCA 诱导的肝毒性主要是因为 FXR 被激活后造成胆固醇积聚和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 炎症的表达^[98]。这些副作用可能是由于全 FXR 激动剂的药理给药作用,而不是脱靶效应^[99]。值得注意的是,FXR 转录抑制对脂肪肝的良好作用以及 OCA 等 FXR 激动剂的不良反应的发现,目前有关 FXR 拮抗剂的研究逐渐增多^[100]。研究报道,从茵陈蒿中提取的小分子衍生物 SIPI-7623 是一种 FXR 拮抗剂,可以通过 CYP7A1 调节胆汁酸的合成来降低胆固醇,并在体内能够同时降低 TG 和 TC,改善脂质代谢^[101]。后续该团队尝试将 SIPI-7623 与他汀类降脂药联用,实验结果表明,SIPI-7623 与辛伐他汀联合用药的调脂作用较单独给药方案更具优越性^[102]。由此看出,基于中药研发 FXR 拮抗剂具有发展潜力。此外,对比西药化合物的泛激活或泛拮抗作用造成的毒副作用,中医药整体性、多组分和多靶点的治疗模式在治疗 NAFLD 中具有极大优势,这一模式可有效规避 FXR 泛激活或泛拮抗带来的毒副作用、不良反应,并提高 NAFLD 的治疗效果,真正达到“抑制”和“消除”双重目的。

本文从分子机制层面概括了中医药作用于 FXR 调控下游靶标治疗 NAFLD,可以看出中医药复方和中药单体或其有效成分是 FXR 激动剂或拮抗剂的首要备选。中医药始终贯彻整体观念和辨证论治的治疗原则,效优、安全、惠民等治疗优势显著,在 NAFLD 治疗中有极大的临床应用价值^[103-104]。然而,临床上中医药基于 FXR 治疗 NAFLD 的统计资料暂无,也缺乏深入而广泛的随机、双盲、前瞻性临床试验研究,限制了进一步观察中医药作用的靶向性和有效性。因此,未来的研究应致力于完整的临床药效学观察、严谨的实验设计以及挖掘副作用小,疗效更明确的中医药用于治疗 NAFLD,同时可以结合网络药理学、分子对接和生物学信息

等现代科学技术对其进行深入挖掘,以期对 NAFLD 临床用药提供更安全、更精准的指导。

[参考文献]

- [1] PATERNOSTRO R, TRAUNER M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Int Med*, 2022, 292(2):190.
- [2] COTTER T G, RINELLA M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: the state of the disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7):1851.
- [3] HARDY T, OAKLEY F, ANSTEE Q M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and disease spectrum[J]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11:451.
- [4] WANG X J, MALHI H. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 169(9):ITC65.
- [5] FERGUSON D, FINCK B N. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(8):484.
- [6] FIORUCCI S, DISTRUTTI E. Linking liver metabolic and vascular disease via bile acid signaling[J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(1):51.
- [7] ANDERSON K M, GAYER C P. The pathophysiology of farnesoid X receptor (FXR) in the GI tract: inflammation, barrier function and innate immunity[J]. *Cells*, 2021, 10(11):3206.
- [8] 陈徐佳, 马岚青. 胆汁酸核受体 FXR 在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(8):1258.
- [9] 穆新路, 李斌, 邹雨岑, 等. 五味子化学成分和缓解非酒精性脂肪肝病研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(4):861.
- [10] 邹俊驹, 李鸿, 周敏, 等. 左归降糖清肝方通过改善肠道菌群稳态促进 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病小鼠肠黏膜屏障的修复[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(2):525.
- [11] FORMAN B M, GOODE E, CHEN J, et al. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites[J]. *Cell*, 1995, 81(5):687.
- [12] MAKISHIMA M, OKAMOTO A Y, REPA J J, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids[J]. *Science*, 1999, 284(5418):1362.
- [13] FIORUCCI S, RIZZO G, DONINI A, et al. Targeting farnesoid X receptor for liver and metabolic disorders[J]. *Trends Mol Med*, 2007, 13(7):298.
- [14] REPA J J, TURLEY S D, LOBACCARO J A, et al. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers[J]. *Science*, 2000, 289(5484):1524.
- [15] FIORUCCI S, DISTRUTTI E, CARINO A, et al. Bile acids and their receptors in metabolic disorders[J]. *Prog Lipid Res*, 2021, 82:101094.
- [16] MARCHIANÒ S, BIAGIOLI M, MORRETTA E, et al. Combinatorial therapy with BAR502 and UDCA resets FXR and GPBAR1 signaling and reverses liver histopathology in a model of NASH[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):1602.
- [17] CARINO A, BIAGIOLI M, MARCHIANÒ S, et al. Disruption of TFG β -SMAD3 pathway by the nuclear receptor SHP mediates the antifibrotic activities of BAR704, a novel highly selective FXR ligand[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 131:17.
- [18] LI T, CHIANG J Y L. Bile acid-based therapies for non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2020, 9(2):152.
- [19] CHIANG J Y. Bile acid regulation of gene expression: roles of nuclear hormone receptors[J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(4):443.
- [20] SINAL C J, TOHKIN M, MIYATA M, et al. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis[J]. *Cell*, 2000, 102(6):731.
- [21] LI-HAWKINS J, GÅFVELS M, OLIN M, et al. Cholic acid mediates negative feedback regulation of bile acid synthesis in mice[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(8):1191.
- [22] LI W C, ZHAO S X, REN W G, et al. Co-administration of obeticholic acid and simvastatin protects against high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in mice[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(2):830.
- [23] PAN L, YU Z, LIANG X, et al. Sodium cholate ameliorates non-alcoholic steatohepatitis by activation of FXR signaling[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(2):e0039.
- [24] LEMBERGER U J, FUCHS C D, KARER M, et al. Hepatocyte specific expression of an oncogenic variant of β -catenin results in cholestatic liver disease[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52):86985.
- [25] KATAFUCHI T, MAKISHIMA M. Molecular basis of bile acid-FXR-FGF15/19 signaling axis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11):6046.
- [26] 田童. 基于 FXR 调控的五味子酯甲改善高脂饲料诱导的非酒精性脂肪肝病的作用机制研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2019.
- [27] LI H, XI Y, XIN X, et al. Gypenosides regulate farnesoid X receptor-mediated bile acid and lipid metabolism in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2020, 17:34.
- [28] 薛亚楠. 基于 FXR/CYP7A1 通路探究黄芩黄连药对改善非酒精性脂肪性肝病的作用机制[D]. 南昌:江西中医药大学, 2021.
- [29] 夏恩蕊, 田格格, 张素妍, 等. 去脂软肝方对非酒精性脂肪性肝炎大鼠 FXR-FGF19 通路的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(5):1069.
- [30] 刘凯利, 张强, 李军辉, 等. 柴胡人参药对通过调控胆汁酸代谢防治非酒精性脂肪肝的研究[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(3):101.
- [31] MEIER P J, STIEGER B. Bile salt transporters[J]. *Annu Rev Physiol*, 2002, 64:635.
- [32] WEN M, LIU Y, CHEN R, et al. Geniposide suppresses liver injury in a mouse model of DDC-induced sclerosing cholangitis[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(7):3799.
- [33] LI H, XI Y, XIN X, et al. Gypenosides regulate farnesoid X receptor-mediated bile acid and lipid metabolism in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2020,

- 17;34.
- [34] ZHAO W W, XIAO M, WU X, et al. Ilexsaponin A1 ameliorates diet-induced nonalcoholic fatty liver disease by regulating bile acid metabolism in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 771976.
- [35] CHEN H, HUANG X, MIN J, et al. Geniposidic acid protected against ANIT-induced hepatotoxicity and acute intrahepatic cholestasis, due to FXR-mediated regulation of Bsep and Mrp2 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 179: 197.
- [36] WANG S, SHENG F, ZOU L, et al. Hyperoside attenuates non-alcoholic fatty liver disease in rats via cholesterol metabolism and bile acid metabolism [J]. *J Adv Res*, 2021, 34: 109.
- [37] 田国燕, 顾磊, 杨劲. 白藜芦醇对小鼠非酒精性脂肪性肝炎相关肝细胞癌的治疗作用及机制研究 [J]. *浙江医学*, 2020, 42 (3): 209.
- [38] 刘馨烛. 基于 FXR 探讨茵陈蒿汤调控非酒精性脂肪性肝病合并胆汁淤积小鼠胆汁酸和脂肪代谢效应机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [39] KULLAK-UBICK G A, STIEGER B, MEIER P J. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2004, 126 (1): 322.
- [40] LEE H, ZHANG Y, LEE F Y, et al. FXR regulates organic solute transporters alpha and beta in the adrenal gland, kidney, and intestine [J]. *J Lipid Res*, 2006, 47 (1): 201.
- [41] GROBER J, ZAGHINI I, FUJII H, et al. Identification of a bile acid-responsive element in the human ileal bile acid-binding protein gene. Involvement of the farnesoid X receptor/9-cis-retinoic acid receptor heterodimer [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274 (42): 29749.
- [42] NEIMARK E, CHEN F, LI X, et al. Bile acid-induced negative feedback regulation of the human ileal bile acid transporter [J]. *Hepatology*, 2004, 40 (1): 149.
- [43] WANG R, REN Y, BAO T, et al. Inulin activates FXR-FGF15 signaling and further increases bile acids excretion in non-alcoholic fatty liver disease mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 600: 156.
- [44] GU M, ZHANG S, ZHAO Y, et al. Cycloastragenol improves hepatic steatosis by activating farnesoid X receptor signalling [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 121: 22.
- [45] GU M, ZHAO P, ZHANG S, et al. Betulinic acid alleviates endoplasmic reticulum stress-mediated nonalcoholic fatty liver disease through activation of farnesoid X receptors in mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176 (7): 847.
- [46] SUN J, FAN J, LI T, et al. Nuciferine protects against high-fat diet-induced hepatic steatosis via modulation of gut microbiota and bile acid metabolism in rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70 (38): 12014.
- [47] SCHUMACHER J D, KONG B, WU J, et al. Direct and indirect effects of fibroblast growth factor (FGF) 15 and FGF19 on liver fibrosis development [J]. *Hepatology*, 2020, 71 (2): 670.
- [48] LONG Q, CHEN H, YANG W, et al. Delphinidin-3-sambubioside from *Hibiscus sabdariffa*. L attenuates hyperlipidemia in high fat diet-induced obese rats and oleic acid-induced steatosis in HepG2 cells [J]. *Bioengineered*, 2021, 12 (1): 3837.
- [49] HUBER Y, GALLE P R, SCHATTENBERG J M. What is the (right) target for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)? [J]. *Z Gastroenterol*, 2020, 58 (1): 68.
- [50] 孙玉莉. 基于 FXR 探讨健脾调脂饮食治疗非酒精性脂肪性肝病机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [51] 何道同. 柴胡人参药对对非酒精性脂肪肝大鼠肝脏 FXR 和 SREBP-1c 蛋白表达的影响 [D]. 上海: 上海交通大学, 2013.
- [52] 邓绿雨, 李风华, 季光, 等. 片仔癀防治大鼠非酒精性脂肪肝的探讨 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21 (15): 124.
- [53] ZHONG D, XIE Z, HUANG B, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptide alleviates hepatosteatosis via modulating bile acid metabolism dependent on FXR-SHP/FGF [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49 (3): 1163.
- [54] 马继征, 朱佳杰, 宋德超, 等. 基于 FXR/SHP/SREBP-1c 及 FXR/ApoC II 通路探讨健脾升清方对非酒精性脂肪性肝病大鼠脂代谢的作用 [J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46 (2): 196.
- [55] 陆永娟, 陈芝芸, 何蓓晖, 等. 山楂叶总黄酮对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脏 FXR/SREBP-1c 表达的影响 [J]. *浙江中医杂志*, 2018, 53 (9): 634.
- [56] YAN C, ZHANG Y, ZHANG X, et al. Curcumin regulates endogenous and exogenous metabolism via Nrf2-FXR-LXR pathway in NAFLD mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 274.
- [57] HAN X, CUI Z Y, SONG J, et al. Acanthoic acid modulates lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease via FXR/LXRs-dependent manner [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 311: 108794.
- [58] HE J, YANG Y, ZHANG F, et al. Effects of *Poria cocos* extract on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease via the FXR/PPAR α -SREBPs pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1007274.
- [59] LI H, XI Y, LIU H, et al. Gypenosides ameliorate high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis via farnesoid X receptor activation [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 914079.
- [60] MENG Q, DUAN X P, WANG C Y, et al. Alisol B 23-acetate protects against non-alcoholic steatohepatitis in mice via farnesoid X receptor activation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38 (1): 69.
- [61] LIU M, ZHANG G, WU S, et al. Schaftoside alleviates HFD-induced hepatic lipid accumulation in mice via upregulating farnesoid X receptor [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 255: 112776.
- [62] BOUGARNE N, WEYERS B, DESMET S J, et al. Molecular actions of PPAR α in lipid metabolism and inflammation [J]. *Endocr Rev*, 2018, 39 (5): 760.
- [63] ZHOU S, YOU H, QIU S, et al. A new perspective on NAFLD: focusing on the crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) and farnesoid X receptor (FXR) [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154: 113577.

- [64] LIU X J, DUAN N N, LIU C, et al. Characterization of a murine nonalcoholic steatohepatitis model induced by high fat high calorie diet plus fructose and glucose in drinking water[J]. *Lab Invest*, 2018,98(9):1184.
- [65] 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.
- [66] 何蓓晖,陆永娟,李宝华,等. 山楂叶总黄酮对 FXR 及其相关基因调控治疗 NAFLD 模型大鼠的机制研究[J]. *中华中医药杂志*,2017,32(4):1807.
- [67] DUAN X, MENG Q, WANG C, et al. Calycosin attenuates triglyceride accumulation and hepatic fibrosis in murine model of non-alcoholic steatohepatitis via activating farnesoid X receptor [J]. *Phytomedicine*,2017,25:83.
- [68] 韩欣. 刺五加酸调控 FXR 信号通路改善非酒精性脂肪肝的研究[D]. 延吉:延边大学,2017.
- [69] DINUNZIO G, BELEW G D, TORRES A N, et al. Determining the contribution of a high-fructose corn syrup formulation to hepatic glycogen synthesis during ad-libitum feeding in mice[J]. *Sci Rep*,2020,10(1):12852.
- [70] 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.
- [71] 吴双成. 基于 FXR 通路探讨大黄素对高脂饮食诱导非酒精性脂肪肝的保护作用[D]. 广州:广州中医药大学,2021.
- [72] DUAN X, MENG Q, WANG C, et al. Effects of calycosin against high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2018,33(2):533.
- [73] TANG K, KONG D, PENG Y, et al. Ginsenoside Rc attenuates DSS-induced ulcerative colitis, intestinal inflammatory, and barrier function by activating the farnesoid X receptor [J]. *Front Pharmacol*,2022,13:1000444.
- [74] LIU H, PATHAK P, BOEHME S, et al. Cholesterol 7 α -hydroxylase protects the liver from inflammation and fibrosis by maintaining cholesterol homeostasis [J]. *J Lipid Res*,2016,57(10):1831.
- [75] DELA PEÑA A, LECLERCQ I, FIELD J, et al. NF-kappaB activation, rather than TNF, mediates hepatic inflammation in a murine dietary model of steatohepatitis [J]. *Gastroenterology*, 2005,129(5):1663.
- [76] ARMSTRONG L E, GUO G L. Role of FXR in liver inflammation during nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Curr Pharmacol Rep*, 2017,3(2):92.
- [77] HU Y, LIU X, ZHAN W. Farnesoid X receptor agonist INT-767 attenuates liver steatosis and inflammation in rat model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Drug Des Devel Ther*,2018,12:2213.
- [78] 顾明. 六种天然 FXR 激动剂治疗代谢性疾病的药效和作用机制研究[D]. 上海:上海中医药大学,2017.
- [79] SHU X, LI M, CAO Y, et al. Berberine alleviates non-alcoholic steatohepatitis through modulating gut microbiota mediated intestinal FXR activation[J]. *Front Pharmacol*,2021,12:750826.
- [80] 刘美静. 基于 FXR 探讨夏佛塔昔对 APAP 或高脂饮食诱导肝损伤的保护作用[D]. 广州:广州中医药大学,2019.
- [81] 董灿. 芪珠方治疗肥胖型非酒精性脂肪性肝病的临床及实验研究[D]. 南京:南京中医药大学,2020.
- [82] BOPANNA S, SHALIMAR. Intestinal FXR: a new therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2015,5(3):264.
- [83] ZHANG D Y, ZHU L, LIU H N, et al. The protective effect and mechanism of the FXR agonist obeticholic acid via targeting gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Drug Des Devel Ther*,2019,13:2249.
- [84] SIPE L M, CHAIB M, PINGILI A K, et al. Microbiome, bile acids, and obesity: how microbially modified metabolites shape anti-tumor immunity [J]. *Immunol Rev*,2020,295(1):220.
- [85] GONZALEZ F J, JIANG C, PATTERSON A D. An intestinal microbiota-farnesoid X receptor axis modulates metabolic disease [J]. *Gastroenterology*,2016,151(5):845.
- [86] SONG Z, CAI Y, LAO X, et al. Taxonomic profiling and population patterns of bacterial bile salt hydrolase (BSH) genes based on worldwide human gut microbiome [J]. *Microbiome*, 2019,7(1):9.
- [87] DIMARZIO M, RUSCONI B, YENNAWAR N H, et al. Identification of a mouse *Lactobacillus johnsonii* strain with deconjugase activity against the FXR antagonist T- β -MCA [J]. *PLoS ONE*, 2017,12(9):e0183564.
- [88] 杨玲,陈可纯,罗朵生,等. 基于肠道菌群-T β MCA-FXR 轴探讨田黄方对老年脂代谢紊乱小鼠作用机制[J]. *中药药理与临床*,2023,39(1):18.
- [89] ZHAI Y, ZHOU W, YAN X, et al. Astragaloside IV ameliorates diet-induced hepatic steatosis in obese mice by inhibiting intestinal FXR via intestinal flora remodeling [J]. *Phytomedicine*, 2022,107:154444.
- [90] CHEN G H, SONG C C, PANTOPOULOS K, et al. Mitochondrial oxidative stress mediated Fe-induced ferroptosis via the NRF2-ARE pathway[J]. *Free Radic Biol Med*,2022,180:95.
- [91] XU H, SHEN J, XIAO J, et al. Neuroprotective effect of cajani-nstilbene acid against cerebral ischemia and reperfusion damages by activating AMPK/Nrf2 pathway [J]. *J Adv Res*, 2020,34:199.
- [92] ZHANG Y, XU Y, QI Y, et al. Protective effects of dioscin against doxorubicin-induced nephrotoxicity via adjusting FXR-mediated oxidative stress and inflammation [J]. *Toxicology*, 2017,378:53.
- [93] SHEN C P, PAN Z, WU S C, et al. Emodin palliates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice via activating the farnesoid X receptor pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021,279:114340.
- [94] MA Y, LIU X, LIU D, et al. Oyster (*Crassostrea gigas*) poly-

- saccharide ameliorates high-fat-diet-induced oxidative stress and inflammation in the liver via the bile acid-FXR-AMPK α pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(28):8662.
- [95] SIDDQUI M S, VAN NATTA M L, CONNELLY M A, et al. Impact of obeticholic acid on the lipoprotein profile in patients with non-alcoholic steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(1):25.
- [96] SHEN B, LU L G. Efficacy and safety of drugs for nonalcoholic steatohepatitis [J]. *J Dig Dis*, 2021, 22(2):72.
- [97] CARINO A, BIAGIOLI M, MARCHIANÒ S, et al. Opposite effects of the FXR agonist obeticholic acid on Mafg and Nrf2 mediate the development of acute liver injury in rodent models of cholestasis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(9):158733.
- [98] LIN C, YU B, CHEN L, et al. Obeticholic acid induces hepatotoxicity via FXR in the NAFLD mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:880508.
- [99] MERK D, SREERAMULU S, KUDLINZKI D, et al. Molecular tuning of farnesoid X receptor partial agonism [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):2915.
- [100] XU X, SHI X, CHEN Y, et al. HS218 as an FXR antagonist suppresses gluconeogenesis by inhibiting FXR binding to PGC-1 α promoter [J]. *Metabolism*, 2018, 85:126.
- [101] DENG Y F, HUANG X L, SU M, et al. Hypolipidemic effect of SIPI-7623, a derivative of an extract from oriental wormwood, through farnesoid X receptor antagonism [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(8):5729.
- [102] 苏梅, 邓轶方, 张琪, 等. SIPI-7623 与辛伐他汀联合用药对高脂血症大鼠的降血脂作用 [J]. *世界临床药物*, 2020, 41(2):98.
- [103] 吕明龙, 张春玲. 中医药治疗非酒精性脂肪肝的研究与探讨 [J]. *中医临床研究*, 2022, 14(21):80.
- [104] 马琼, 石安华, 赵茜, 等. 中医药调控线粒体功能防治非酒精性脂肪肝病的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(19):5113.

[责任编辑 陈玲]