

法尼醇受体对非酒精性脂肪性肝病作用研究进展

黄倩¹, 李京涛², 魏海梁², 闫曙光¹, 李淑芳³, 张海博⁴, 常占杰² (1.陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712046; 2.陕西中医药大学附属医院 肝病科, 陕西 咸阳 712046; 3.西安市中医医院 肝病科, 西安 710000; 4.大连医科大学医学科学研究院, 辽宁 大连 116000)

摘要: 脂肪沉积及胆汁酸(bile acid, BA)和脂类代谢紊乱是非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)发生发展过程中的标志性特征。法尼醇受体(farnesoid X receptor, FXR)通过参与BA的合成、分泌和重吸收,在BA和胆固醇稳态中发挥作用,同时在调节脂质代谢和抑制炎症方面也发挥重要作用。了解并调控FXR及上下游基因的表达有助于深入研究NAFLD的发病机制,为预防和治疗NAFLD提供新思路,寻找新的潜在治疗靶点。

关键词: 脂肪肝, 非酒精性; 法尼醇受体; 发病机制; 研究进展

Progress on the effects and mechanisms of Farnesoid X receptor on non-alcoholic fatty liver disease

HUANG Qian¹, LI Jing-tao², WEI Hai-liang², YAN Shu-guang¹, LI Shu-fang³, ZHANG Hai-bo⁴, CHANG Zhan-jie² (1.The First Clinical Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China; 2.Department of Liver Disease, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China; 3.Department of Liver Disease, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710000, China; 4.Advanced Instituted of Medicine Sciences, Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning Province, China)

Abstract: Fat accumulation and bile acid (BA) lipid metabolism disorders are hallmarks in the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The farnesoid X receptor is closely related with synthesis, secretion and reabsorption of BA, and plays a vital role in BA and cholesterol homeostasis, as well as in regulating lipid metabolism and inhibiting inflammation. Revealing and regulating the expression of FXR and upstream or downstream genes will delay the processing of NAFLD, and provide new ideas for the prevention and treatment of NAFLD, and find new potential therapeutic targets.

Key words: Fatty liver disease, non-alcoholic; Farnesoid X receptor; Pathogenesis; Progress

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指在排除过量饮酒或其他已知肝脏疾病的情况下,肝脏中脂肪的过度堆积(肝细胞脂质超过肝重5%或以上)^[1]。其范围从简单脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH),最终可进展为肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular cancer, HCC)^[2]。

NAFLD在成人中的患病率为15%~40%,其中至少10%~20%会发展为NASH^[3],目前NASH是美国HCC患者肝移植增长最快的指征,预计将来会成为主要指征^[4]。虽然脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗和炎症等众多因素与NAFLD的发生相关,但其发病机制仍未完全明确。法尼醇受体(farnesoid X receptor, FXR)通过参与胆汁酸(bile acid, BA)的合成、分泌和重吸收,在胆汁酸稳态转运中发挥作用,同时在调节脂质代谢和抑制炎症方面也发挥重要作用。近期对FXR及其相关因子的研究为阐明NAFLD的发病机制提供了新的证据,现综述如下。

1 FXR

FXR是一种配体激活的转录因子,其单体或异

DOI:10.3969/j.issn.1674-7380.2019.03.004

基金项目:国家自然科学基金(NO.81603612);陕西省科技厅科研基金(NO.2014K11-02-04-06, NO.2016SF-234, NO.2018KJXX-093),陕西省中医药管理局科研基金(NO.15-JC009);国家大学生创新创业训练计划项目(NO.201810716023);陕西省大学生创新创业训练计划项目(NO.201831023);陕西中医药大学学科创新团队建设项目(2019-YL05)

通讯作者:李京涛 Email: Ljingtiao555@163.com

二聚体通过与视黄醛衍生物X受体(retinaldehyde X receptor, RXR)结合,调节胆汁酸、脂质和葡萄糖的代谢^[5]。人FXR基因位于12q23.1,全长76997 bp,主要由111个外显子和10个内含子组成,作为核受体超家族成员,其具有典型的核受体结构,主要由氨基酸配体非依赖的转录活化域、脱氧核糖核苷酸结合域、铰链区、配体结合域及羧基端配体依赖的转录活化域组成。FXR最早从大鼠肝脏cDNA文库筛选得到,随着分子生物学技术的发展,在人、鼠等多个物种中被成功克隆。配体与FXR的配体结合域结合引发核受体构象改变,DNA结合域和靶基因启动子FXR反应元件结合,起始FXR转录,从而发挥调节作用。胆汁酸是FXR的内源性配体之一,FXR能有效调节胆汁酸稳态,因此FXR也被称为胆汁酸受体。FXR可通过胆汁酸与羧基端配体依赖的转录活化域结合激活,调控其下游基因表达,调节胆汁酸的合成、分泌、重吸收,并调节胆汁酸和胆固醇间的稳态平衡,在胆汁酸的代谢中发挥作用。其中,鹅脱氧胆酸是FXR最有效的配体之一^[6]。FXR高表达于肝、肠道、肾和肾上腺皮质中,在心、肺及脂肪组织中也可检测到低水平的FXR^[7]。NAFLD患者FXR表达降低与肝脏甘油三酯(triglycerides, TG)积聚和肝脏脂肪变性有关^[8],FXR敲除动物的脂肪肝发生率高于同期对照组,并伴有高脂血症、高血糖、胆汁酸超负荷、炎症和纤维化^[9,10],这提示FXR可能是上述代谢紊乱的关键调节因子^[11]。FXR相关因子载脂蛋白B家族(apolipoprotein B, ApoB)在体内脂类和胆固醇的运输及代谢过程也有相关调节作用,ApoB可转运脂类到肝外组织,并受FXR调控调节脂类代谢及介导炎症反应。

2 FXR与NAFLD的关系

NAFLD的发病和进展机制尚未完全阐明。FXR影响NAFLD的机制主要包括调节胆汁酸稳态、调节胆固醇代谢、调节脂肪酸和甘油三酯代谢及调控组织炎症反应。

2.1 FXR调节胆汁酸稳态 胆汁酸代谢紊乱是引起肝功能损伤的主要原因。作为胆固醇代谢的终产物,BA可协助脂质和脂溶性维生素的吸收,95%的BA通过肝肠循环重吸收入肝,其余通过粪便排出体外。胆汁酸在回肠末端的重吸收主要由顶端钠依赖性胆汁盐转运蛋白(apical sodium-dependent bile salt transporter, ASBT)协助。一旦吸收到肠细胞中,胆汁酸就会结合肠道胆汁酸结合蛋白(Intestinal-bile acid binding protein, I-BABP)并被转运到基底外侧

膜进行分泌^[12]。尽管胆汁酸在调节肠道菌群稳态方面发挥重要作用,但高水平胆汁酸依旧有增加肝毒性的风险,可引起肝细胞氧化应激、炎症及坏死,导致纤维化和肝硬化^[13,14],这与NAFLD的发生明显相关。BA作为信号分子和代谢调节剂,通过激活FXR抑制其毒性积累,调节肝脏脂质代谢、葡萄糖和能量稳态并维持代谢稳态^[15]。FXR抑制胆汁酸合成的机制主要有两方面,一是FXR通过FXR-SHP轴上调小异二聚体伴侣受体(small heterodimer partner, SHP),上调后的SHP与肝脏相关同源物1(liver relative homologue-1, LRH-1)和肝细胞核因子-4 α (hepatocyte nuclear factor-4 α , HNF-4 α)结合胆固醇7 α 羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)基因启动子,抑制CYP7A1基因转录^[16],CYP7A1作为胆汁酸合成过程中的关键限速酶,其生理功能的正常发挥与胆汁酸的稳态密切相关;二是FXR通过诱导人类肠道成纤维细胞生长因子19(fibroblast growth factor-19, FGF19)和FGF19同源物FGF15,激活细胞表面受体——FGF受体4,抑制CYP7A1基因转录,激活细胞内Jun N末端激酶(N-Jun N-terminal kinases, JNK)途径合成胆汁酸^[17,18]。因此,FXR是胆汁酸的一个重要感受器,在调节胆汁酸的合成、结合、分泌和吸收等方面起到举足轻重的作用。

2.2 FXR调节胆固醇代谢 胆固醇失衡和游离胆固醇(free cholesterol, FC)积聚可能与NAFLD有关,肝脏胆固醇积累在NAFLD的发生中起关键作用。随着FXR在胆固醇代谢中作用的明晰,FXR作为胆固醇稳态的关键调节因子,在NAFLD发生中的作用逐渐明确^[19]。胆固醇在肝脏中的稳态通路包括胆固醇的从头合成[以低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)和乳糜微粒残留物的形式摄取,以极低密度脂蛋白(very-low-density lipoprotein, VLDL)的形式排泄到血液中]、通过胆汁排泄、摄取以及胆汁酸的合成及其排泄。FXR是胆汁酸代谢的关键调节因子,对维持胆固醇体内平衡至关重要。有研究表明,在FXR基因敲除小鼠脂肪肝模型中,肝脏和血清胆固醇水平显著升高^[20],FXR通过负反馈机制调节胆固醇水平。活化的FXR能抑制前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)(LDLR的抑制剂)的表达,使LDLR活性增加,并增强他汀类药物的降血脂作用^[21],通过将高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)转运到肝脏中使一部分胆固醇代谢为胆汁酸^[22]。与HDL-C清除相关的清道夫受体-B I(scavenger

receptor class B type I, SR-B I) 对于胆固醇逆转运至关重要, 研究表明激活 FXR 能负调控 SR-B I 表达^[23], 诱导 CD36 (参与脂肪酸代谢的各种组织表面重要的脂肪酸转运体) 减少, 降低肝脏脂肪变性的风险^[24]。由此可见, FXR 可抑制胆固醇的摄取和合成, 促进胆固醇的排泄, 最终改善胆固醇过量。

2.3 FXR 调节脂肪酸和甘油三酯代谢 TG 合成和代谢失衡导致的肝脏脂肪变性是 NAFLD 的标志。从以肝脏为中心的观点来看, 这种不平衡由以下 4 个过程中的一个或多个异常引起: ①肝脏摄取脂肪酸、脂蛋白和葡萄糖; ② TG 的合成; ③ TG 分解和脂肪酸氧化 (fatty acid oxidation, FAO); ④ VLDL 形式的脂蛋白分泌^[25]。首先, FXR 影响脂肪生成。肝脏脂肪生成主要受固醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding transcription factor 1, SREBP-1c) 调节, 后者是脂质生物合成的主要调节因子, 并调节与脂肪生成相关基因的表达^[26]。FXR 的激活可抑制 SREBP-1c 及其靶酶的表达, 如脂肪酸合成酶 (fatty acid synthetase, FAS)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase-1, SCD-1) 和乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl CoA carboxylase, ACC), 并防止 TG 合成过多^[27,28]。在 NAFLD 患者中, 由于 SREBP-1c 表达增加, 肝脏 FXR 表达下降也表现出 TG 合成升高, FXR 活化可有效防止肝脏 TG 积累。近年来相关研究发现, FXR-SHP 轴与胆汁酸代谢、肝脏脂质代谢、肝炎及肝癌的关系密切, 以此通路为靶向的药物临床试验也在积极开展, 然而相关报道却寥寥无几。其潜在的机制可能是由 FXR 介导的小异二聚体伴侣受体 (small heterodimer partner, SHP) 激活, 抑制 SREBP-1c 及与脂肪生成相关基因的表达, 同时, SREBP-1c 负调节微粒体甘油三酯转运蛋白 (microsomal triglyceride transfer protein, MTP) 的表达^[29]。MTP 是内质网腔内蛋白, 可作为异二聚体伴侣参与 TG 的转运和 VLDL 的组装。MTP 主要在肝细胞和肠细胞中表达, 是肝脏和肠道组装、分泌 VLDL 和乳糜微粒所必需的关键蛋白。MTP 可调节 TG 在 ApoB 中的掺入, 是肝细胞装配和分泌 VLDL 的关键酶^[30], ApoB 和 MTP 间的特异性分子相互作用有助于脂蛋白的生物合成。通过激活 FXR 抑制 SREBP-1c 及其靶酶的表达, 负调节 MTP 完成 ApoB 的组装和分泌。因此, FXR-SHP-SREBP-1c-MTP-ApoB 途径调节 TG 的合成有助于 FXR 介导的 TG 稳态。其次, FXR 还表现出增强 TG 清除能力的作用。过氧化

物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α) 是 FAO 的关键调节因子, FXR 的激活诱导 PPAR α 及其靶基因 -FAO 的限速酶肉毒碱棕榈酰转移酶 1 (carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1) 的表达, PPAR α 可抑制 ApoB 的过表达, 但不能减少肝脏 ApoB 转录^[31]。近期研究表明, 肝脏羧酸酯酶 1 (liver carboxylesterase 1, CES1) 在调节 FXR 控制的脂质体内平衡中起关键作用^[32]。CES1 可能参与人体脂肪组织中的脂质代谢过程, 其基因突变及表达失调可导致脂质代谢紊乱, 与肥胖者的胰岛素抵抗和心血管疾病诱发因素存在密切关系^[33]。肝脏 CES1 的过度表达降低了肝脏 TG 水平, 而肝脏 CES1 降低增加了肝脏 TG 和血浆胆固醇水平, 这些影响可能是由 CES1 的 TG 水解酶活性引起的。激活 FXR 可诱导肝脏 CES1, 并以 CES1 依赖性方式降低肝脏和血浆 TG 及血浆胆固醇水平。

2.4 FXR 在炎症中的组织特异性作用 FXR 高表达于胆汁酸代谢的相关组织 (如肝和肠)^[34]。FXR 参与肠上皮的完整性、肠道菌群平衡及肠-肝轴中脂质和葡萄糖稳态的生理过程^[35], FXR 缺乏可破坏肠道黏膜屏障、导致免疫失调^[36], 且会使循环中的胆汁酸减少。肠道菌群失衡可改变机体胆汁酸的构成, 引起肠道 FXR 的拮抗作用, 导致代谢功能紊乱。研究表明, FXR 的肠道拮抗作用能减少 SREBP-1c 的表达, 促进肝脏脂质合成^[37], 通过 FXR-SHP-SREBP-1c-MTP-ApoB 途径作用于 ApoB 发生炎症。ApoB 作为 LDL 的载脂蛋白, 其与血管内膜下受体识别结合和 LDL 在动脉内膜下沉积密切相关^[38], 二者在结合后, 诱发脂质在血管壁中沉积, 引起血管内壁炎症反应。胆汁酸通过肝细胞的 FXR 和 Kupffer 细胞的 G 蛋白偶联胆汁酸受体 1 (G protein-coupled bile acid receptor 1, GPBAR1) 也可抑制脂质的积聚和炎症^[39]。动物研究表明, 内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 与肝功能损伤和纤维化有关, FXR 激活可抑制 ERS 诱导的 NALP3 炎症复合体。细胞内模式识别受体 NALP3 在炎症反应中也发挥重要调控作用。FXR 通过抑制 ERS 介导的 RNA 激活蛋白激酶样内质网激酶, 减弱 ERS 相关分子 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 依赖性 NLRP3 过度表达。FXR 和 GPBAR1 干扰胆汁酸信号转导可影响 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 依赖性途径和 NLRP3 依赖性炎症小体激活, 诱导炎症反应。因此, FXR 在肝细胞中

发挥的抗炎作用需建立针对 ERS 介导的损伤。同时, 衣霉素(ER 应激诱导剂)可显著增加肝脏甘油三酯含量并抑制载脂蛋白 B100 的表达, FXR 的激活可作为抑制 ER 的一种手段, 增加 ApoB 的表达, 减少肝脏脂质和炎症积累^[40]。此外, 也有研究表明, 激活 FXR 能阻断核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 介导的炎症基因表达, 具有抗炎作用; 也能促进骨髓衍生的抑制性细胞的功能, 在免疫介导的肝功能损伤中鉴定负反馈环, 表现出免疫调节的作用^[41]。

3 展望

综上所述, FXR 通过参与脂质代谢和炎症反应等过程, 影响 NAFLD 的发生、发展。通过调控 FXR 及其相关分子的基因表达, 可能会阻止 NAFLD 的发生与进展, 是治疗 NAFLD 药物研发领域的热点。目前, FXR 激动剂奥贝胆酸 (obeticholic acid, OCA) 已上市, 其被认为是目前最有前途的治疗 NASH 的药物, 但奥贝胆酸使用中出现的瘙痒、LDL 升高及 HDL 降低等不良反应^[42]还需密切关注, 对其长期用药的有效性、安全性还需进一步研究。FXR 参与 NAFLD 发病机制的深入研究仍有待探索, 后续相关 FXR 靶向药物的研发和改良仍有巨大的开发前景和市场空间。同时, 由于 NAFLD 发病机制的复杂性, 一些相应的其他治疗药物包括调控核转录因子类、胰岛素增敏剂类、降脂类及抗氧化应激类等^[43]亦进展较快, 如 AMPK 激动剂姜黄素、匹伐他汀和 PXR 激动剂蛔蒿素等药物已正在研究中。新药物的研发及针对 NAFLD 发病机制不同作用靶点药物的联合使用应当是未来 NAFLD 临床治疗的主要内容。

参考文献

- [1] Traussnigg S, Kienbacher C, Halilbasic E, et al. Challenges and management of liver cirrhosis: practical issues in the therapy of patients with cirrhosis due to NAFLD and NASH[J]. *Dig Dis*, 2015, 33(4):598-607.
- [2] Kwok R, Tse YK, Wong GL, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(3):254-269.
- [3] Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S[J]. *Hepatology*, 2014, 59(6):2188-2195.
- [4] Lindor KD. Farnesoid X receptor agonists for primary biliary cirrhosis[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011, 27(3):285-288.
- [5] Aguilar-Olivos NE, Carrillo-Cordova D, Oria-Hernandez J, et al. The nuclear receptor FXR, but not LXR, up-regulates bile acid transporter expression in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Ann Hepatol*, 2015, 14(4):487-493.
- [6] Ding L, Yang L, Wang Z, et al. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(2):135-144.
- [7] Yang ZX, Shen W, Sun H. Effects of nuclear receptor FXR on the regulation of liver lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatol Int*, 2010, 4(4):741-748.
- [8] Bjursell M, Wedin M, Admyre T, et al. Ageing Fxr deficient mice develop increased energy expenditure, improved glucose control and liver damage resembling NASH[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e64721.
- [9] 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):1258-1265.
- [10] Cipriani S, Mencarelli A, Palladino G, et al. FXR activation reverses insulin resistance and lipid abnormalities and protects against liver steatosis in Zucker (fa/fa) obese rats[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(4):771-784.
- [11] Li T, Chiang JY. Bile acid signaling in liver metabolism and diseases[J]. *J Lipids*, 2012, 2012:754067.
- [12] Allen K, Jaeschke H, Copple BL. Bile acids induce inflammatory genes in hepatocytes: a novel mechanism of inflammation during obstructive cholestasis[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(1):175-186.
- [13] Chiang JY. Bile acid metabolism and signaling[J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(3):1191-1212.
- [14] Chiang JY. Bile acid regulation of gene expression: roles of nuclear hormone receptors[J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(4):443-463.
- [15] Kong B, Wang L, Chiang JY, et al. Mechanism of tissue-specific farnesoid X receptor in suppressing the expression of genes in bile acid synthesis in mice[J]. *Hepatology*, 2012, 56(3):1034-1043.
- [16] Chen Q, Jiang Y, An Y, et al. Soluble FGFR4 extracellular domain inhibits FGF19-induced activation of FGFR4 signaling and prevents nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 409(4):651-656.
- [17] Song KH, Li T, Owsley E, et al. Bile acids activate fibroblast growth factor 19 signaling in human hepatocytes to inhibit cholesterol 7 α -hydroxylase gene expression[J]. *Hepatology*, 2009, 49(1):297-305.
- [18] Musso G, Gambino R, Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Prog Lipid Res*, 2013, 52(1):175-191.
- [19] Lambert G, Amar MJ, Guo G, et al. The farnesoid X-receptor is an essential regulator of cholesterol homeostasis[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(4):2563-2570.
- [20] Van Rooyen DM, Larter CZ, Haigh WG, et al. Hepatic free cholesterol accumulates in obese, diabetic mice and causes nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(4):1393-1403.
- [21] Li G, Thomas AM, Williams JA, et al. Farnesoid X receptor induces murine scavenger receptor Class B type I via intron binding[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e35895.
- [22] Malerod L, Sporstol M, Juvet LK, et al. Bile acids reduce SR-BI expression in hepatocytes by a pathway involving FXR/RXR, SHP, and LRH-1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 336(4):1096-1105.
- [23] 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.
- [24] Jiang ZG, Robson SC, Yao Z. Lipoprotein metabolism in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Biomed Res*, 2013, 27(1):1-13.
- [25] Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the

- liver[J]. *J Clin Invest*,2002,109(9):1125-1131.
- [26] Xiong X, Wang X, Lu Y, et al. Hepatic steatosis exacerbated by endoplasmic reticulum stress-mediated downregulation of FXR in aging mice[J]. *J Hepatol*,2014,60(4):847-854.
- [27] Li X, Li Y, Yang W, et al. SREBP-1c overexpression induces triglycerides accumulation through increasing lipid synthesis and decreasing lipid oxidation and VLDL assembly in bovine hepatocytes[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*,2014,143:174-182.
- [28] Sato R, Miyamoto W, Inoue J, et al. Sterol regulatory element-binding protein negatively regulates microsomal triglyceride transfer protein gene transcription[J]. *J Biol Chem*,1999,274(35):24714-24720.
- [29] Manchekar M, Kapil R, Sun Z, et al. Relationship between amphipathic beta structures in the beta1 domain of apolipoprotein B and the properties of the secreted lipoprotein particles in McA-RH7777 Cells[J]. *Biochemistry*,2017,56(31):4084-4094.
- [30] Cyphert HA, Ge X, Kohan AB, et al. Activation of the farnesoid X receptor induces hepatic expression and secretion of fibroblast growth factor 21[J]. *J Biol Chem*,2012,287(30):25123-25138.
- [31] Su Q, Baker C, Christian P, et al. Hepatic mitochondrial and ER stress induced by defective PPARalpha signaling in the pathogenesis of hepatic steatosis[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2014,306(11):E1264-E1273.
- [32] Xu J, Li Y, Chen WD, et al. Hepatic carboxylesterase 1 is essential for both normal and farnesoid X receptor-controlled lipid homeostasis[J]. *Hepatology*,2014,59(5):1761-1771.
- [33] Marrades MP, Gonzalez-Muniesa P, Martinez JA, et al. A dysregulation in CES1, APOE and other lipid metabolism-related genes is associated to cardiovascular risk factors linked to obesity[J]. *Obes Facts*,2010,3(5):312-318.
- [34] Rajwal S, McClean. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Paediatr Child Health*,2017,27(12):556-560.
- [35] Ferolla SM, Armiliato GN, Couto CA, et al. The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nutrients*,2014,6(12):5583-5599.
- [36] Gadaleta RM, van Erpecum KJ, Oldenburg B, et al. Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease[J]. *Gut*,2011,60(4):463-472.
- [37] Wieland A, Frank DN, Harnke B, et al. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2015,42(9):1051-1063.
- [38] 张锐, 张绍芬. 低密度脂蛋白受体及其调节机制研究进展[J]. *国外医学(老年医学分册)*,2009,30(1):29-33.
- [39] Wesolowski SR, Kasmi KC, Jonscher KR, et al. Developmental origins of NAFLD: a womb with a clue[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2017,14(2):81-96.
- [40] Maier A, Wu H, Cordasic N, et al. Hypoxia-inducible protein 2 Hif2/Hif1alpha mediates neutral lipid accumulation in macrophages and contributes to atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *FASEB J*,2017,31(11):4971-4984.
- [41] Zhang H, Liu Y, Bian Z, et al. The critical role of myeloid-derived suppressor cells and FXR activation in immune-mediated liver injury[J]. *J Autoimmun*,2014,53:55-66.
- [42] 朱世超, 郑学敏, 张玥, 等. 法尼醇X受体激动剂奥贝胆酸[J]. *现代药物与临床*,2016,31(3):396-400.
- [43] 江依勇, 刘丽. 非酒精性脂肪肝治疗进展研究[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2015,7(1):127-128.

收稿日期: 2019-03-06

黄倩, 李京涛, 魏海梁, 等. 法尼醇受体对非酒精性脂肪性肝病作用研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019,11(3):21-25.