

法尼醇X受体激动剂对非酒精性脂肪性肝炎治疗作用研究进展

王霆宇, 魏尉, 钟黄, 刘菲, 黄忠, 龚航 (自贡市第一人民医院 消化内科, 四川 自贡 643000)

摘要: 代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) 的全球患病率为20%~40%, 伴随着沉重的疾病负担和晚期疾病相关的高病死率, 目前尚无批准治疗MAFLD的标准药物。法尼醇X受体 (farnesoid X receptor, FXR) 具有调控糖脂代谢和改善胰岛素抵抗的作用, 其中奥贝胆酸作为FXR激动剂, 已被多项研究证实可改善MAFLD患者的肝组织学特征。本文主要阐述FXR激动剂的作用机制和研究现状以供临床参考。

关键词: 法尼醇X受体激动剂; 代谢相关脂肪性肝病; 奥贝胆酸

Progress on the treatment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by farnesol X receptor agonist

Wang Tingyu, Wei Wei, Zhong Huang, Liu Fei, Huang Zhong, Gong Hang (Department of Gastroenterology, Zigong First People's Hospital, Zigong 643000, Sichuan Province, China)

Abstract: The global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is 20%~40%, and with a heavy disease burden and a high mortality rate associated with advanced disease, there is still no approved standard drug for the treatment of MAFLD. farnesoid X receptor (FXR) can regulate glycolipid metabolism and improve insulin resistance. Obeticholic acid, as an FXR agonist, has been confirmed to improve the hepatic histological characteristics of patients with MAFLD in some studies. This paper described the mechanism of action of FXR agonist and its current research status for clinical reference.

Key words: Farnesoid X receptor agonist; Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; Obeticholic acid

代谢相关性脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) 前身为非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 近年来其发病率增长快速, MAFLD的治疗和改善需求越来越迫切。MAFLD可从脂肪肝 (单纯肝脂肪变性) 发展至非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化, 而肝纤维化可进一步导致肝硬化和肝癌^[1]。相比于单纯肝脂肪变性, NASH与疾病的预后及患者的长期生存密切相关, 因此, MAFLD的治疗需改善或阻止NASH进展。目前尚无批准用于治

疗NASH的标准药物。法尼醇X受体 (farnesoid X receptor, FXR) 激动剂是治疗NASH的一种新型药物, 包括奥贝胆酸和WAY-362450等, 其中研究较多的是奥贝胆酸, 有研究表明奥贝胆酸在改善NASH患者的肝组织学特征、胰岛素抵抗和代谢综合征方面均有一定疗效^[2]。

1 FXR简介

Forman等^[3]于1995年发现了隶属于激素核受体超级家族的FXR, 它是一种细胞核激素受体, 在肝脏、小肠及肾脏中高表达, 也存在于其他多种组织及器官中。FXR在胆固醇化合物的调节及肠肝循环的调控中发挥重要作用。胆汁酸作为FXR的配体, 经分泌进入肠道后, 与肠道中的FXR结合活化成纤维细胞生长因子-15 (fibroblast growth factor-15, FGF-15), 活化后的FGF-15可抑制肝胆固醇7- α -羟

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.01.002

基金项目: 自贡市科学技术局科研课题 (自贡市第一人民医院医学科学院项目) (2020XY09); 自贡市卫生健康委员会科研课题 (20zd002)

通讯作者: 魏尉 Email: 552487007@qq.com

化酶(cholesterol 7- α hydroxy-lase, CYP7A1)的活性,从而抑制胆汁酸合成^[4]。Lee等^[5]在研究家族性高胆固醇小鼠模型中发现,高胆固醇血症可能通过中断FGF-15介导的CYP7A1反馈调节而增加胆汁酸浓度,抑制CYP7A1的活化可抑制肝脏胆固醇合成胆汁酸。肝脏中的胆汁酸激活肝内FXR,并通过小异二聚体伴侣和肝受体同源物-1途径抑制CYP7A1的活化,抑制胆汁酸合成,从而降低肝内胆固醇及甘油三酯含量^[4]。

2 FXR在MAFLD中的作用机制

2.1 FXR对脂代谢的调节 FXR是一种被胆汁酸激活的核受体,在胆汁酸和脂质代谢的调节中发挥重要作用^[6]。肝脏合成的初级胆汁酸包括胆酸和鹅去氧胆酸。初级胆汁酸是一种甾体两亲性分子,通过与牛磺酸或甘氨酸结合后形成结合型胆汁酸,随后分泌到胆汁中,由胆囊释放到十二指肠。肠道细菌如拟杆菌(含胆盐水解酶)等可分解结合型胆汁酸,而含有7 α -和7 β -脱氢酶的肠道细菌可分别将初级胆酸和鹅去氧胆酸转化为次级胆汁酸脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和石胆酸,也可通过将鹅去氧胆酸中的7 α -羟基异构化为7 β -羟基成为熊去氧胆酸^[7]。

胆汁酸作为表面活性剂有助于膳食胆固醇、甘油三酯和脂溶性维生素的消化吸收^[8]。肠道微生物菌群的变化可上调拮抗肠道FXR功能的胆汁酸水平,包括牛磺- β -鼠胆酸和脱氧鼠胆酸(deoxycholic acid, DCA),进而减少血清神经酰胺水平及肝脏中的脂肪酸合成^[9]。此外,FXR激活后通过神经酰胺抑制胆固醇调节元件结合蛋白-1c和脂肪生成靶基因(fatty acid synthase, FAS)的表达影响脂质代谢,同时下调脂肪细胞肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的产生和循环中游离脂肪酸的水平以增加 β -氧化细胞和减少脂肪生成^[10]。肠道FXR也可通过激活FGF15/19信号转导通路引起胆固醇大量排泄和介导肠上皮细胞内FGF15/19的表达,进而影响细胞表面成纤维细胞生长因子受体4(fibroblast growth factor receptors 4, FGFR4)的分泌,从而抑制CYP7A1和CYP8B1等的表达,最终维持机体内胆汁酸的代谢稳态^[11]。同时,肠道FXR介导FGF15/19信号转导致小异二聚体配体(small heterodimer partner, SHP)磷酸化,调节胆固醇调节转录因子2活性以抑制尼曼-匹克c1型类似蛋白1的表达,从而减少胆固醇的吸收^[12]。

2.2 FXR对葡萄糖代谢的调节 Li等^[13]研究表明FXR有助于控制体内外周血葡萄糖稳态,FXR缺陷小鼠

血清瘦素浓度降低,血糖水平升高,提示FXR缺乏与糖耐量受损和胰岛素抵抗相关。肠道FXR可通过调节G蛋白偶联受体5(takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5)的表达刺激肠道L细胞分泌胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide 1, GLP-1),从而促进胰岛素分泌并维持葡萄糖稳态^[14]。TGR5除了可调控GLP-1的产生和分泌,还可调节cAMP依赖的甲状腺激素激活酶2型——碘化甲腺氨酸脱碘酶活性,增加机体能量消耗,间接调控血糖变化^[15]。肠道FXR可通过提高成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor-19, FGF-19)(与空腹血糖呈负相关,可直接作用于肝细胞 β -Klotho受体)水平,参与糖原合成并改善胰岛素抵抗^[15]。肠道FXR被激活后可诱导肠道拟杆菌的生长,由于拟杆菌具有高胆盐水解酶和7 α -和7 β -脱氢酶活性,通过激活TGR5-cAMP信号转导以刺激L细胞分泌GLP-1,从而改善胰岛素抵抗和葡萄糖代谢^[16]。神经酰胺通过肠道微生物菌群-FXR信号轴影响糖代谢,后者通过增强内质网应激、减弱线粒体柠檬酸合酶活性,增加肝丙酮酸羧化酶活性和乙酰辅酶A水平,使得空腹血糖升高^[17]。

研究表明,FXR缺陷小鼠中远端胰岛素信号发生了改变,反映在白色脂肪组织和骨骼肌中胰岛素依赖性Akt磷酸化水平的降低;通过FXR特异性合成激动剂GW4064治疗分化的3T3-L1脂肪细胞可增强胰岛素信号转导和刺激葡萄糖摄取,并改善遗传肥胖ob/ob小鼠的胰岛素抵抗^[18]。虽然潜在的分子机制仍有待阐明,但这些结果确定了FXR在调节外周胰岛素敏感性和脂肪细胞功能中的新作用,为2型糖尿病的治疗开辟了新的前景。

2.3 FXR对NASH的调节作用 FXR可通过减少肝细胞内源性胆汁酸的产生,加速胆汁酸的生物转化和排泄,保护肝细胞免受胆汁酸过量的有害影响^[18]。FXR缺乏可导致肝细胞癌,而重新激活肠道FXR后可通过减少cyclinD1的表达减少信号传导和转录激活因子3的表达及胶原蛋白的沉积,以减轻肝脏炎症和纤维化^[19]。多项研究表明,NASH患者循环中FXR及FGF-19水平显著低于正常人群,提示FXR及FGF-19可能与NASH的发病机制密切相关^[20,21]。FGF-19类似物NGM282可抑制胆汁酸合成,消除或降低肝脏胆汁酸毒性和脂毒性,预防脂肪性肝炎的进展,明显改善NASH的所有组织学特征^[22]。另一方面,核受体激动剂奥贝胆酸可通过活化FXR下调胆固醇调节元件结合蛋白-1c和上调沉默信息调节因子2相关酶1的表达,从而减少肝脂肪的生成^[23]。

3 FXR靶向药物研究现状

3.1 奥贝胆酸 奥贝胆酸于2002年由Pellicciari等^[24]报告合成,是FXR的有效选择性激动剂,比FXR的生理配体鹅去氧胆酸的有效性高2个数量级。奥贝胆酸可改善MAFLD患者肝纤维化和脂肪性肝炎的主要组织学特征,其最常见的不良反应是瘙痒症^[25]。Mudaliar等^[26]对伴有2型糖尿病的MAFLD患者进行为期6周的奥贝胆酸(25 mg/d、50 mg/d)干预试验,采用衡量胰岛素抵抗的“金标准”——钳夹试验进行评估,当患者接受低剂量胰岛素输注时,25 mg/d和50 mg/d奥贝胆酸组患者的胰岛素敏感性比基线分别升高28.0%和20.1% ($P < 0.05$),而安慰剂组下降6.0%,同样地,在高剂量胰岛素注射的患者中也观察到类似变化(分别增加18.0%、11.0%,下降5.0%);25 mg/d奥贝胆酸组可使丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、甘油三酯(triglyceride, TG)水平及肝纤维化指标显著下降,而50 mg/d奥贝胆酸组虽可降低GGT和TG水平,但不能改善ALT水平及肝纤维化指标。研究提示MAFLD患者对25 mg/d或50 mg/d奥贝胆酸治疗6周的耐受性良好,胰岛素敏感性有所改善,其中给予25 mg/d奥贝胆酸治疗对肝脏炎症及纤维化改善情况可能优于50 mg/d奥贝胆酸。Neuschwander-Tetri等^[27]对MAFLD患者进行了一项多中心、双盲、安慰剂对照的随机临床试验(奥贝胆酸组141例,安慰剂组142例),以评估口服25 mg/d奥贝胆酸治疗72周的疗效,奥贝胆酸组中有110例经肝活组织检查,其中50例(45.0%)有肝组织学改善($P < 0.05$);奥贝胆酸组相比于安慰剂组,体重指数、ALT、AST、GGT、总胆固醇(total cholesterol, TC)及胰岛素抵抗指数等指标显著改善,但瘙痒发生率显著增加(23% vs 6%, $P < 0.05$)。结果证实奥贝胆酸可在一定程度上改善脂肪性肝炎的组织学特征,但其长期疗效及安全性有待进一步明确。Younossi等^[28]对931例经肝组织活检证实的MAFLD合并肝纤维化(F2~3)患者展开研究(安慰剂组311例、奥贝胆酸10 mg组213例、奥贝胆酸25 mg组308例),结果表明,相比于安慰剂组,奥贝胆酸10 mg组和25 mg组患者肝纤维化改善率(≥ 1 级)更高(23.1% vs 17.6% vs 11.9%, $P < 0.05$),而NASH改善率无显著差异(11.2% vs 11.7% vs 8.0%, $P > 0.05$);奥贝胆酸25 mg组与安慰剂组相比,其肝细胞气球样变改善率(35.1% vs 23.2%, $P < 0.05$)和肝小叶炎症改善率(44.2% vs 35.7%, $P < 0.05$)更高,而奥贝胆

酸10 mg组与安慰剂组无显著差异。奥贝胆酸治疗最常见的不良反应是瘙痒症,10 mg组、25 mg组和安慰剂组瘙痒症发生率分别为28%、51%、19%,提示瘙痒症的发生可能与奥贝胆酸存在剂量依赖关系。

奥贝胆酸治疗NASH可诱导低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)升高,而阿托伐他汀可有效改善LDL-C水平,联合用药一般较为安全且耐受性好。Pockros等^[29]使用不同剂量奥贝胆酸(分别为5 mg/d、10 mg/d、25 mg/d)治疗NASH患者,在治疗第4周时,所有奥贝胆酸组患者LDL-C水平均较基线显著升高(25 mg/d剂量时最为明显),开始予奥贝胆酸联合阿托伐他汀治疗,在第16周时,所有奥贝胆酸+阿托伐他汀组患者LDL-C水平显著低于基线。Hameed等^[30]分别使用25 mg/d奥贝胆酸或安慰剂对200例经肝组织活检证实为NASH患者展开研究,在72周的治疗后,奥贝胆酸组患者平均体质量下降2.3 kg,而安慰剂组体质量无变化($P < 0.05$),其中奥贝胆酸组中体重下降 $\geq 2\%$ 对ALT无明显改善(-43 U/L vs -34 U/L, $P=0.12$)。研究证实奥贝胆酸治疗可使44%的NASH患者体质量下降,同时有肝组织学获益(表1)。

另有学者^[31]对自发性2型糖尿病或胆碱缺乏饮食诱导的MAFLD肝纤维化大鼠展开研究,表明奥贝胆酸和氯沙坦均对肝纤维化的进展有改善作用,可抑制肝星状细胞的激活并抑制转化生长因子 $\beta 1$ 和Toll样受体4的表达。奥贝胆酸和氯沙坦通过逆转肠道屏障功能障碍和抑制星状细胞增殖协同改善肝纤维化,两者联合可能是治疗NASH的潜在新方法。

3.2 其他FXR激动剂 目前奥贝胆酸不是治疗NASH的唯一FXR激动剂,tropifexor (TXR)、WAY-362450、INT767 (FXR/TGR5)、FXRA/sEH、cilofexor (GS-9674)等也是潜在的高效FXR激动剂或FXR激动剂联合药物。然而,除了奥贝胆酸外的FXR激动剂类药物在人体中研究较少,主要局限于MAFLD动物模型。Hu等^[32]将48例高脂饲料诱导的NASH大鼠随机分为正常饲养组、高脂饮食安慰剂组、高脂饮食INT767组,结果表明INT767显著减轻了高脂饮食诱导的脂肪堆积和免疫细胞浸润为特征的肝损伤,并通过上调FXR水平和恢复其靶基因为在肝脏中的代谢失调改善胰岛素抵抗和糖脂代谢水平;同时INT767也能改善TNF- α 和核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB)信号转导通路诱导的促炎反应,其有望成为治疗NASH的新型潜在药物。

Hye Khan等^[33]使用FXRA/sEH对饮食或药物

诱导的NASH大鼠模型展开研究，在链脲霉素诱导的NASH大鼠组，FXRA/sEHi能有效预防肝脏脂肪变性和纤维化，改善脂质稳态和肝脏生物化学标志物；在缺乏蛋氨酸-胆碱（methionine-choline deficient, MCD）高脂饮食的NASH大鼠组，FXRA/sEHi可将肝脂肪变性和纤维化降低到与健康动物相似的水平，提示FXRA/sEHi是治疗NASH的有效策略。Zhang等^[34]研究表明，WAY-362450可降低经MCD饮食诱导的NASH大鼠ALT和AST水平，同时显著改善肝脏炎症细胞浸润和纤维化，但对肝脏甘油三酯积累无明显影响。WAY-362450在改善肝纤维化的同时可相应地减少肝纤维化标志物基因的表达，但在MCD饮食喂养的FXR缺陷大鼠中未观察到保护作用，因此，WAY-362450的治疗作用是通过依赖FXR而改善NASH（表2）。

近期，一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照II期临床试验^[28]共纳入了140例经影像学或病理证实为NASH的患者，使用GS-9674 100 mg/d或30 mg/d共24周，最终证实24周的GS-9674治疗耐受性良好，常见不良反应为中到重度的瘙痒症[GS-9674（100 mg/d）：14%，GS-9674（30 mg/d）：4%，安慰剂组：

4%]，结果表明GS-9674可显著降低NASH患者的肝脂肪变性、肝生物化学指标及胆汁酸水平，但尚未观察到抗肝纤维化作用。

4 总结与展望

奥贝胆酸治疗可改善NASH及其他代谢相关疾病，包括肝组织学改善、减轻体质量等。最常见的不良反应为瘙痒症和血脂异常，特别是LDL-C升高和HDL-C降低（与代谢综合征密切相关），严重不良反应可导致停药。考虑到动脉粥样硬化、心血管疾病在MAFLD中发生风险较高，在启动奥贝胆酸治疗后更应仔细评估上述情况。他汀类药物对脂质和LDL-C具有改善作用，有助于减轻奥贝胆酸治疗的不利影响，希望将来开展更多他汀类药物与奥贝胆酸联用的多中心临床研究。本文中多数文献均提示奥贝胆酸治疗可使ALP水平升高^[26,27,29,30]，ALP和GGT是胆汁淤积的指标，但GGT和胆红素并未同步升高，因此有必要进一步探讨ALP和GGT不同变化趋势的相关机制。考虑到MAFLD是一种多因素疾病，单类药物不可能适用于所有患者，药物联合（如FXRA + sEHi、FXR + TGR5、cilofexor + firsocostat）治疗NASH已初步在动物或人体试验中

表1 奥贝胆酸对 MAFLD 患者的治疗作用

作者	剂量	时间	例数	主要结果	不良反应
Mudaliar等 ^[26]	25 mg/d、50 mg/d	6周	64	改善胰岛素敏感性，奥贝胆酸（25 mg/d）治疗可改善ALT、GGT、TG及肝纤维化指标	瘙痒症，TC、LDL-C、ALP升高，HDL-C降低，1例（50 mg/d奥贝胆酸组）发生严重ALT/AST升高导致停药
Neuschwander-Tetri等 ^[27]	25 mg/d	72周	283	ALT、AST、GGT、胰岛素抵抗指数等多项指标好转，胰岛素敏感性、肝组织学均显著改善	瘙痒症，ALP、TC、LDL-C、Ca、Cr升高，HDL-C降低，偶见高血糖、脑缺血导致严重不良事件
Younossi等 ^[28]	10 mg/d、25 mg/d	18个月	931	奥贝胆酸（25 mg/d）治疗改善了肝纤维化、脂肪性肝炎的主要组织学特征	瘙痒症、高脂血症，LDL-C、TC升高，严重不良事件被认为与奥贝胆酸治疗无关
Pockros等 ^[29]	5 mg/d、10 mg/d、25 mg/d	16周	84	ALT、AST降低	瘙痒症、疲劳，ALP、TC、LDL-C升高；3例严重不良事件被认为与奥贝胆酸治疗无关（2例急性心肌梗死，1例胆囊炎）
Hameed等 ^[30]	25 mg/d	72周	200	44% NASH患者体质量下降，在奥贝胆酸组中体质量下降≥ 2%对ALT无明显改善，但肝组织学获得收益	瘙痒症、胃肠道症状，ALP、糖化血红蛋白升高，HDL-C降低

表2 其他 FXR 激动剂在 NASH 中的治疗作用

作者	研究对象	FXR激动剂	时间	例数	主要结果
Hu等 ^[32]	高脂饲料诱导的NASH大鼠	INT767	4周	48	改善胰岛素抵抗、肝组织学特征，恢复糖脂代谢至正常水平
Hye Khan等 ^[33]	链脲霉素或MCD饮食诱导的NASH大鼠	FXRA/sEHi	4周	50	预防和改善肝脏脂肪变性和纤维化，改善脂质稳态和肝生物化学指标
Zhang等 ^[34]	MCD饮食诱导的NASH大鼠	WAY-362450	4周	60	ALT、AST显著降低，改善肝脏炎症细胞浸润和纤维化
Patel等 ^[35]	NASH患者	GS-9674	24周	140	显著降低NASH患者的肝脂肪变性、肝生物化学指标及胆汁酸水平

取了有利的效果。

综上, FXR受体激动剂是一种潜在、高效的NASH治疗药物, 但相关的不良反应(瘙痒症、心血管事件、长期使用安全性等)需要进一步评估。考虑到MAFLD尚无批准的标准治疗药物, 而目前的吡格列酮、维生素E等药物对NASH及肝纤维化改善暂无显著影响, 因此, 迫切需要更完善的多中心临床研究来探讨NASH人群长期使用FXR受体激动剂干预是否能有效改善肝脏炎症及肝纤维化。

参考文献

- [1] BORAI I H, SHAKER Y, KAMAL M M, et al. Evaluation of biomarkers in Egyptian patients with different grades of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2017, 5(2): 109-118.
- [2] 焦蒙, 李乃适. 6-乙基-鹅去氧胆酸治疗对胰岛素抵抗的影响[J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(11): 1036-1039.
- [3] 姜良勇, 齐亚军, 殷儒宁, 等. 奥贝胆酸干预非酒精性脂肪肝病的作用机制及研究进展[J]. *国际药理学研究杂志*, 2019, 46(6): 423-426, 433.
- [4] SAYIN S I, WAHLSTRÖM A, FELIN J, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(2): 225-235.
- [5] LEE E A, LEE D I, KIM H Y, et al. Cyp7a1 is continuously increased with disrupted Fxr-mediated feedback inhibition in hypercholesterolemic TALLYHO/Jng mice[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(1): 20-25.
- [6] KUIPERS F, CLAUDEL T, STURM E, et al. The farnesoid X receptor (FXR) as modulator of bile acid metabolism[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2004, 5(4): 319-326.
- [7] MATSUBARA T, LI F, GONZALEZ F J. FXR signaling in the enterohepatic system[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 368(1-2): 17-29.
- [8] DI CIAULA A, GARRUTI G, LUNARDI BACCETTO R, et al. Bile acid physiology[J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16(Suppl.1:s3-105.): s4-s14.
- [9] FU T, COULTER S, YOSHIHARA E, et al. FXR regulates intestinal cancer stem cell proliferation[J]. *Cell*, 2019, 176(5): 1098-1112.e18.
- [10] DÜFER M, HÖRTH K, WAGNER R, et al. Bile acids acutely stimulate insulin secretion of mouse β -cells via farnesoid X receptor activation and K (ATP) channel inhibition[J]. *Diabetes*, 2012, 61(6): 1479-1489.
- [11] DE BOER J F, SCHONEWILLE M, BOESJES M, et al. Intestinal farnesoid X receptor controls transintestinal cholesterol excretion in mice[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): 1126-1138.e6.
- [12] KIM Y C, BYUN S, SEOK S, et al. Small heterodimer partner and fibroblast growth factor 19 inhibit expression of NPC1L1 in mouse intestine and cholesterol absorption[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(4): 1052-1065.
- [13] LI F, JIANG C, KRAUSZ K W, et al. Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2384.
- [14] 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.
- [15] SHAPIRO H, KOŁODZIEJCZYK A A, HALSTUCH D, et al. Bile acids in glucose metabolism in health and disease[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(2): 383-396.
- [16] PATHAK P, XIE C, NICHOLS R G, et al. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism[J]. *Hepatology*, 2018, 68(4): 1574-1588.
- [17] XIE C, JIANG C, SHI J, et al. An intestinal farnesoid X receptor-ceramide signaling axis modulates hepatic gluconeogenesis in mice[J]. *Diabetes*, 2017, 66(3): 613-626.
- [18] CARIOU B, Van HARMELEN K, DURAN-SANDOVAL D, et al. The farnesoid X receptor modulates adiposity and peripheral insulin sensitivity in mice[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(16): 11039-11049.
- [19] DEGIROLAMO C, MODICA S, VACCA M, et al. Prevention of spontaneous hepatocarcinogenesis in farnesoid X receptor-null mice by intestinal-specific farnesoid X receptor reactivation[J]. *Hepatology*, 2015, 61(1): 161-170.
- [20] ARAGONÈS G, COLOM-PELLICER M, AGUILAR C, et al. Circulating microbiota-derived metabolites: a liquid biopsy?[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2020, 44(4): 875-885.
- [21] ALISI A, CECCARELLI S, PANERA N, et al. Association between serum atypical fibroblast growth factors 21 and 19 and pediatric nonalcoholic fatty liver disease[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67160.
- [22] ZHOU M, LEARNED R M, ROSSI S J, et al. Engineered FGF19 eliminates bile acid toxicity and lipotoxicity leading to resolution of steatohepatitis and fibrosis in mice[J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(10): 1024-1042.
- [23] ZHONG D D, XIE Z W, HUANG B Y, et al. Renal protective effect of *Ganoderma lucidum*[J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2018, 32(4): 22-23.
- [24] PELLICCIARI R, FIORUCCI S, CAMAIONI E, et al. 6 α -ethyl-chenodeoxycholic acid (6-ECDA), a potent and selective FXR agonist endowed with anticholestatic activity[J]. *J Med Chem*, 2002, 45(17): 3569-3572.
- [25] 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.
- [26] 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.e1.
- [27] 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.
- [28] YOUNOSSI Z M, RATZIU V, LOOMBA R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10215): 2184-2196.
- [29] POCKROS P J, FUCHS M, FREILICH B, et al. CONTROL: a randomized phase 2 study of obeticholic acid and atorvastatin on lipoproteins in nonalcoholic steatohepatitis patients[J]. *Liver Int*, 2019, 39(11): 2082-2093.
- [30] HAMEED B, TERRAULT N A, GILL R M, et al. Clinical and metabolic effects associated with weight changes and obeticholic acid in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(5): 645-656.
- [31] NAMISAKI T, MORIYA K, KITADE M, et al. Effect of combined farnesoid X receptor agonist and angiotensin II type 1 receptor blocker on hepatic fibrosis[J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(9): 928-945.
- [32] HU Y B, LIU X Y, 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: 2213-2221.
- [33] HYE KHAN M A, SCHMIDT J, STAVNIICHUK A, et al. A dual farnesoid X receptor/soluble epoxide hydrolase modulator treats non-alcoholic steatohepatitis in mice[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 166: 212-221.
- [34] ZHANG S, WANG J, LIU Q, et al. Farnesoid X receptor agonist WAY-362450 attenuates liver inflammation and fibrosis in murine model of non-alcoholic steatohepatitis[J]. J Hepatol, 2009, 51(2): 380-388.
- [35] PATEL K, HARRISON S A, ELKHASHAB M, et al. Cilofexor, a nonsteroidal FXR agonist, in patients with noncirrhotic NASH: a phase 2 randomized controlled trial[J]. Hepatology, 2020, 72(1): 58-71.
- 收稿日期: 2020-12-23

王震宇, 魏尉, 钟黄, 等. 法尼醇X受体激动剂对非酒精性脂肪性肝炎治疗作用研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2023, 15(1): 6-11.

• 读者 • 作者 • 编者 •

关于医学论文中的作者署名和志谢

我国著作权法公布以来, 已得到社会各界的广泛重视, 作为医学科技期刊必须严格执行著作权法。为此将本刊对作者署名和志谢的有关要求重申如下。

一、作者署名的意义和应具备的条件

(一) 署名的意义: (1) 标明论文的责任人, 文责自负; (2) 医学论文是医学科技成果的总结和记录, 是作者辛勤劳动的成果和创造智慧的结晶, 也是作者对医学事业作出的贡献, 并以此获得社会的尊重和承认的客观指标, 是应得的荣誉, 也是论文版权归作者的一个声明; (3) 作者署名便于编辑、读者与作者联系, 沟通信息, 互相探讨, 共同提高。作者姓名在文题下按序排列, 排序应在投稿时确定, 在编排过程中不应再作更改。作者单位名称及邮政编码脚注于同页左下方。

(二) 作者应具备下列条件: (1) 参与选题和设计, 或参与资料的分析和解释者; (2) 起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者; (3) 能对编辑部的修改意见进行核修, 在学术界进行答辩, 并最终同意该文发表者。以上3条均需具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者, 仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。其他对该研究有贡献者应列入致谢部分。对文章中的各主要结论, 均必须至少有1位作者负责。在每篇文章的作者中需要确定1位能对该论文全面负责的通讯作者。通讯作者应在投稿时确定, 如在来稿中未特殊标明, 则视第一作者为通讯作者。第一作者与通讯作者不是同一人时, 在论文首页脚注通讯作者姓名、单位及邮政编码。作者中如有外籍作者, 应附本人亲笔签名同意在本刊发表的函件。集体署名的论文于文题下列署单位, 于文末列整理者姓名, 并于论文首页脚注通讯作者姓名、单位和邮政编码。集体署名的文章必须将对该文负责的关键人物列为通讯作者。通讯作者只列1位, 由投稿者决定。

二、志谢

在文后志谢是表示感谢并记录在案的意思。对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予志谢。但必须征得被志谢人的书面同意。志谢应避免以下倾向: (1) 确实得到某些单位或个人的帮助, 甚至用了他人的方法、思路、资料, 但为了抢先发表, 而不公开志谢和说明; (2) 出于某种考虑, 将应被志谢人放在作者的位置上, 混淆了作者和被志谢者的权利和义务; (3) 以名人、知名专家包装自己的论文, 抬高论文的身份, 将未曾参与工作的, 也未阅读过该论文的知名专家写在志谢中。

被志谢者包括: (1) 对研究提供资助的单位和个人、合作单位; (2) 协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人; (3) 协助诊断和提出重要建议的人; (4) 给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者; (5) 作出贡献又不能成为作者的人, 如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人, 此时应阐明其支援的性质; (6) 其他需志谢者。