

## 上海交通大学医学院



学者介绍

Author introduction



贾 伟 博士

教授、博士生导师

ORCID ID: 0000-0002-3739-8994

JIA Wei

Ph.D

Professor, Doctoral Supervisor

ORCID ID: 0000-0002-3739-8994

贾 伟

(1965—)，上海交通大学附属第六人民医院转化医学中心主任。1991 年和 1996 年分别获美国密苏里大学放射药学硕士、博士学位。现任《营养与代谢》(副主编)、《肥胖医学》(副主编)等 9 个国际学术期刊编委。

• 研究方向为代谢物与肠道细菌的相互作用及其在肥胖、糖尿病、消化道肿瘤发病机制中的应用。自 2004 年领导研究团队率先在国内建立医学代谢组学技术平台以来，迄今在代谢组学领域以第一作者或通信作者于 *Cancer Cell*、*Nat Rev Gastroenterol Hepatol*、*Sci Transl Med*、*Nat Rev Drug Discov*、*Blood*、*PNAS*、*Clin Pharmacol Ther* 等国际著名学术期刊发表研究论文 260 余篇。其中，2013 年发表于 *Sci Transl Med* 的研究论文被 *Science* 收入 2013 年世界十大科技突破之一“Your Microbes, Your Health”中的 4 个典型研究案例之首。曾作为首席科学家主持国家科技部 973 项目、科技部国际合作专项、上海市科学技术委员会重大基础研究等项目。肠道菌群和宿主代谢物组分析平台的构建及在肾毒性研究中的应用项目获 2016 年上海市科学技术奖自然科学奖。

• 该研究依托上海交通大学医学院“双一流”暨高水平地方高校建设“一流学科——临床医学—临床研究中心建设”项目。

JIA Wei

born in 1965, director of the Center for Translational Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University. His M.S. and Ph.D in the field of radiopharmaceutical chemistry were completed at University of Missouri-Columbia in 1991 and 1996, respectively. He serves on the editorial boards for 9 scientific journals in the fields of omics science and translational research, such as *Nutrition & Metabolism* and *Obesity Medicine* (both as associate editor-in-chief).

• Prof. JIA's current research focuses on gut microbiome-liver metabolic interactions and defining the molecular mechanisms that link metabolic defects to metabolic disorders such as obesity, diabetes, and gastrointestinal carcinogenesis. He leads a state-of-art metabolomics platform and has been a leader in metabolomics-based translational research in China. He has published more than 260 research papers in the field of metabolomics as first author or corresponding author, such as *Cancer Cell*, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, *Sci Transl Med*, *Nat Rev Drug Discov*, *Blood*, *PNAS*, *Clin Pharmacol Ther*. The research paper published in *Sci Transl Med* in 2013 was ranked first in the typical research cases of “Your Microbes, Your Health” by *Science*, one of the world's top ten technological breakthroughs in 2013. As the chief scientist, he has presided over National Program on Key Basic Research Project (973 Program), International S&T Cooperation Projects of China and Major Basic Research of Shanghai Science and Technology Commission. The construction of intestinal microbiota-host metabolites analysis platform and its application in nephrotoxicity research was granted by Science and Technology Award for Natural Science from Shanghai Science and Technology Commission in 2016.

• The research relies on the project of Clinical Research Center, Clinical Medicine, First-Class Discipline of “National Double First-Class” and “Shanghai-Top-Level” high education initiative at Shanghai Jiao Tong University School of Medicine.



综述

## 肠道法尼醇 X 受体对糖脂代谢调节作用的研究进展

赵明亮<sup>1,2</sup>, 赵爱华<sup>1</sup>, 郑晓皎<sup>1</sup>, 贾伟<sup>1</sup>

1. 上海交通大学附属第六人民医院转化医学中心, 上海 200233; 2. 上海交通大学生物医学工程学院, 上海 200030

**[摘要]** 法尼醇 X 受体 (farnesol X receptor, FXR), 又称为胆汁酸核受体, 是配体依赖性的核转录因子, 可分布于体内肝脏、肠道等多个组织器官; 胆汁酸是其内源性天然配体。近年有研究表明, 肠道 FXR 对于糖脂代谢调节具有不可或缺的作用, 肠道特异性 FXR 激动剂或抑制剂均可参与体内糖脂代谢调节。该文对近年来报道的肠道 FXR 在糖脂代谢中的作用进行系统的综述。

**[关键词]** 法尼醇 X 受体; 胆汁酸; 糖脂代谢; 激动剂; 抑制剂

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.06.018 **[中图分类号]** R589 **[文献标志码]** A

### Role of farnesol X receptor in glycolipid metabolism regulation

ZHAO Ming-liang<sup>1,2</sup>, ZHAO Ai-hua<sup>1</sup>, ZHENG Xiao-jiao<sup>1</sup>, JIA Wei<sup>1</sup>

1. Center for Translational Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China; 2. Shanghai Jiao Tong University School of Biomedical Engineering, Shanghai 200030, China

**[Abstract]** Farnesol X receptor (FXR), also known as bile acid nuclear receptor, is a ligand-dependent nuclear transcription factor distributed in multiple tissues and organs such as liver and intestinal tract. And bile acid is its endogenous natural ligand. Recent studies have shown that intestinal FXR plays an indispensable role in glycolipid metabolism regulation, and intestinal specific FXR agonists or antagonists can participate in glucose and lipid metabolism regulation *in vivo*. In this paper, the role of intestinal FXR in glycolipid metabolism reported in recent years is systematically reviewed.

**[Key words]** farnesol X receptor (FXR); bile acid; glycolipid metabolism; agonist; antagonist

糖脂代谢紊乱是肥胖、2 型糖尿病和非酒精性脂肪肝等疾病的主要临床表型, 可诱发心脑血管疾病<sup>[1-4]</sup>。随着对法尼醇 X 受体 (farnesol X receptor, FXR) 研究的不断深入, 越来越多证据表明 FXR 在糖脂代谢调节中具有重要作用。FXR 是依赖于配体激活的转录因子, 胆汁酸是其天然配体<sup>[5-6]</sup>。FXR 在不同组织器官中的分布具有较大的差异, 在肝脏、回肠中分布较多, 而在肾上腺、胸腺、脾脏、血管等中的分布则相对较少<sup>[7]</sup>。虽然不同部位的 FXR 可能发挥的作用不尽相同, 但 FXR 在维持体内胆汁酸动态平衡<sup>[8]</sup>, 脂质、葡萄糖、氨基酸等代谢方面都具有重要作用<sup>[9]</sup>。近年来随着对 FXR 研究的逐渐深入, 研究人员发现特异性激动或拮抗肠道 FXR 可通过多条不同的代谢通路调控糖脂代谢。本文主要就这些特异性激动或拮抗肠道 FXR 对糖脂代谢产生的作用进行系统综述, 为临床转化研究提供参考。

### 1 胆汁酸调控肠道 FXR 的作用

FXR 最初因在 1995 年被发现其转录可被法尼醇激活而命名<sup>[10]</sup>, 随后 1999 年发现胆汁酸是 FXR 的天然内源性配体<sup>[11]</sup>, 故又称作胆汁酸核受体。FXR 具有典型的核受体结构, 可以与维甲酸 X 受体 (retinoic X receptor, RXR) 形成二聚体复合物; 在辅助因子的协助下, 复合物可被一系列配体激活, 空间构象发生改变, 进而结合到 DNA 上特异的 FXR 反应元件, 参与基因转录调节<sup>[11]</sup>。FXR 对胆汁酸的合成具有调控作用; 同时, 由于胆汁酸能与 FXR 结合, 对 FXR 的空间结构亦产生影响, 因而能够激活或抑制相关靶基因的转录。由于各种胆汁酸具有不同的空间构象, 故能对 FXR 的功能活性产生不同的作用效果<sup>[12]</sup>, 既可以有激活作用, 也有拮抗作用。胆汁酸主要分为初级胆汁酸和次级胆汁酸, 初级胆汁酸主要包括胆酸 (cholic

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目 (81772530) (National Natural Science Foundation of China, 81772530)。

**[作者简介]** 赵明亮 (1993—), 男, 博士生; 电子信箱: zmlecho@126.com。

**[通信作者]** 贾伟, 电子信箱: weijia@sjtu.edu.cn。



acid, CA)、鹅去氧胆酸 (chenodeoxycholic acid, CDCA)、鼠胆酸 (muricholic acid, MCA), 以及它们与甘氨酸或牛磺酸形成的结合型胆汁酸, 如牛磺胆酸 (taurocholic acid, TCA)、牛磺鹅去氧胆酸 (taurine chenodeoxycholic acid, TCDCA) 等。初级胆汁酸 CA、CDCA 可被肠道菌代谢为脱氧胆酸 (deoxycholic acid, DCA)、石胆酸 (lithocholic acid, LCA) 等。研究<sup>[13]</sup>表明, 初级胆汁酸对 FXR 的激活作用最强, 将胆汁酸按激活强度排序, 依次为 CDCA>TCA>DCA= 牛磺石胆酸 (taurine lithocholic acid, TLCA); 而牛磺- $\alpha$ -鼠胆酸 (T- $\alpha$ -MCA)、牛磺- $\beta$ -鼠胆酸 (T- $\beta$ -MCA)、熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 对 FXR 则具有明显的拮抗作用<sup>[14]</sup>。目前已有多种特异性抑制肠道 FXR 的拮抗剂, 如口服 4-羟基-2, 2, 6, 6-四甲基哌啶 (Tempol)、甘氨酸- $\beta$ -鼠胆酸 (glycine- $\beta$ -muricholic acid, Gly-MCA) 等, 可以通过选择性抑制肠道 FXR, 改善糖脂代谢。同时也有研究<sup>[15]</sup>表明, 特异性肠道 FXR 激动剂, 如 Fexaramine (FEX) 等, 对糖脂代谢也有调控作用。即特异性拮抗或激动肠道 FXR, 都能达到减轻体重、降低血糖, 对高脂饮食所导致的糖脂代谢紊乱产生明显的改善作用, 可作为预防、治疗肥胖和糖尿病等代谢性疾病的潜在重要靶点。

## 2 特异性拮抗肠道 FXR 对糖脂代谢的调节作用

### 2.1 肠道 FXR 通过神经酰胺参与糖脂代谢的调控

神经酰胺是鞘脂家族的成员, 由鞘氨醇长链碱基与脂肪酸组成。动物实验<sup>[16]</sup>表明, 血清和组织中神经酰胺水平的增高, 可诱发模型动物胰岛素抵抗, 加速葡萄糖不耐受, 进而发展为糖尿病或非酒精性脂肪肝等疾病。研究<sup>[17-18]</sup>发现, 给予小鼠 Tempol 后, 可抑制肠道 *Fxr* 基因, 减少回肠神经酰胺的分泌, 进而改善由饮食或遗传因素造成的糖脂代谢紊乱。肠道 *Fxr* 基因可以直接调控神经酰胺的编码基因, 即主要参与调节鞘磷脂磷酸二酯酶 3 (sphingomyeline phosphodiesterase 3, *Smpd3*) 和丝氨酸棕榈酰转移酶长链亚基 2 (recombinant serine palmitoyltransferase, long chain base subunit 2, *Sptlc2*) 基因的表达, 调控回肠以及血清神经酰胺水平<sup>[18-20]</sup>。因此, 肠道 *Fxr* 基因通过调控神经酰胺介导的多个途径参与糖脂代谢; 抑制肠道 *Fxr* 的表达, 可显著改善糖脂代谢紊乱。

**2.1.1 肠道 FXR—神经酰胺—蛋白激酶 C 代谢通路** 肠道 FXR 可以激活神经酰胺的合成与分泌, 神经酰胺进一步激活蛋白激酶 C、c-Jun N 末端激酶, 抑制胰岛素信号通路

在外周胰岛素靶组织 (如肝脏和脂肪组织) 中的传递, 从而诱发胰岛素抵抗。同时, 高浓度的神经酰胺可导致细胞内线粒体损伤<sup>[21]</sup>, 改变胰岛  $\beta$  细胞线粒体膜的通透性, 进一步导致细胞凋亡, 降低胰岛素的产生和分泌, 从而加速糖尿病的发生<sup>[22]</sup>。

**2.1.2 肠道 FXR—神经酰胺—SREBP1C/CIDEA 代谢通路** 研究<sup>[23]</sup>发现, 非酒精性脂肪肝患者体内神经酰胺水平显著升高。肠内神经酰胺被肠道 FXR 调控而分泌, 并通过肝肠循环进入肝细胞, 神经酰胺继而上调与脂肪酸合成相关的基因, 如 *SREBP1C* (sterol regulatory element binding protein 1C) 基因、*CIDEA* (cell death inducing DFFA like effector A) 基因等。*SREBP1C* 基因、*CIDEA* 基因表达相关蛋白, 激活游离脂肪酸 (free fat acid, FFA) 的分泌; FFA 可加速诱发肝脏的脂肪变性<sup>[24]</sup>, 促使非酒精性脂肪肝的发生。如给予特异性肠道 FXR 抑制剂 T- $\beta$ -MCA, 可改善这类患者的脂肪变性<sup>[17]</sup>。

**2.1.3 肠道 FXR—神经酰胺—内质网应激代谢通路** 神经酰胺可以刺激内质网应激, 加速细胞凋亡<sup>[25]</sup>, 并可诱发肝脏内质网应激, 提高  $\text{Ca}^{2+}$  跨膜转运, 损伤线粒体合酶活性, 扰乱正常的糖酵解过程; 同时, 神经酰胺能够激活下丘脑内质网应激, 破坏正常的能量消耗, 诱发肥胖等疾病<sup>[26]</sup>。除此以外, 神经酰胺可激活肝脏乙酰辅酶 A 活性, 进一步激活丙酮酸羧化酶, 使肝脏糖原异生增多, 加速葡萄糖的不耐受及胰岛素抵抗, 诱发高血糖症。而当给予咖啡酸苯乙酯 (caffeic acid phenethyl ester, CAPE) 后, 可以抑制肠道菌所分泌的胆盐水解酶活性, 促使体内结合型胆汁酸增加, 进而抑制肠道 FXR—神经酰胺通路, 降低肝脏的糖原异生, 改善高血糖症<sup>[19]</sup>。

**2.1.4 肠道 FXR—神经酰胺—米色脂肪代谢通路** 文献研究<sup>[18, 27]</sup>表明, 特异性肠道抑制剂 Gly-MCA 可抑制肠道神经酰胺的合成, 使白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 趋化为米色脂肪, 增加能量消耗, 从而降低体重。该过程的发生, 与神经酰胺调节特异性米色脂肪基因相关。有研究<sup>[28-29]</sup>推测米色脂肪不仅仅是燃烧脂肪的器官, 还可影响葡萄糖代谢的稳态。米色脂肪的生热功能, 对于增加能量消耗至关重要; 拮抗肠道 FXR, 激活米色脂肪, 可有效降低肥胖的发生率<sup>[30]</sup>。

此外, 有文献<sup>[31]</sup>报道指出, 神经酰胺与胰岛素抵抗存在关联, 但与肥胖关系不大; 然而也有研究<sup>[32]</sup>报道表明, 神经酰胺在肥胖和糖尿病患者肌肉组织中均显著上升。上述结果提示神经酰胺与肥胖和糖尿病都有着密切关系, 需要更深层的机制探讨研究。





## 2.2 肠道 FXR 通过胰高血糖素样肽 -1 参与糖代谢调控

胰高血糖素样肽 -1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是一种多功能肽类激素, 在肠黏膜上皮的 L 细胞中分泌, 其最主要的功能是促进餐后胰岛素的释放<sup>[33-34]</sup>。GLP-1 的分泌受激素、神经、营养刺激等多种因素的影响<sup>[35]</sup>。研究<sup>[36]</sup>发现, 胆汁酸可以通过 G 蛋白偶联胆汁酸受体 1 (G-protein-coupled bile acid receptor 1, GPBAR1, 又称 TGR5) 和 FXR 等调控 GLP-1 的分泌; 激活 FXR 能够降低 GLP-1 在回肠和结肠 L 细胞中的表达。同时, L 细胞中 FXR 的激活, 可降低糖酵解水平和 ATP 的产生, 并进一步降低胰高血糖素原的表达和 GLP-1 的分泌。相反, 抑制肠道 FXR, 可促进 GLP-1 的分泌, 增加胰腺  $\beta$  细胞餐后分泌胰岛素, 缓解胰岛素抵抗, 从而改善葡萄糖代谢<sup>[35]</sup>。肠道 FXR 干预糖酵解途径影响 GLP-1 的分泌, 主要涉及以下 2 条代谢途径。

**2.2.1 肠道 FXR—糖酵解—ATP—GLP-1 代谢途径** 肠道 L 细胞感知葡萄糖并分泌 GLP-1 有依赖 ATP 和不依赖 ATP 2 条代谢途径<sup>[37-38]</sup>。小鼠口服奥贝胆酸后, 激活肠道 FXR, 可以抑制 L 细胞中参与糖酵解的磷酸甘油酸激酶 1 (phosphoglycerate kinase 1, *Pgk1*)、磷酸甘油酸变位酶 1 (phosphoglycerate mutase 1, *Pgam1*) 等相关基因的表达, 减少胞内 ATP 的产生, 从而降低依赖于 ATP 的 GLP-1 分泌<sup>[39]</sup>, 使胰岛素分泌降低。

**2.2.2 肠道 FXR—糖酵解—胰高血糖素原—GLP-1 代谢途径** 正常情况下, 葡萄糖可诱导激活胰高血糖素原 mRNA 的表达, 胰高血糖素原进而刺激 GLP-1 的分泌<sup>[40]</sup>。葡萄糖诱导的胰高血糖素原基因的表达受碳水化合物反应元件结合蛋白 (carbohydrate response element binding protein, ChREBP) 的调控, 肠道 FXR 可抑制 *ChREBP* 基因的表达, 因此激活肠道 FXR 后, FXR 即抑制胰高血糖素原 mRNA 的表达, 进一步降低 GLP-1 的分泌, 加重糖代谢紊乱<sup>[41]</sup>。

此外, 在肠道的结肠部位富含分泌 GLP-1 的细胞, 而胰高血糖素原基因的表达以及食物诱导下糖酵解刺激 GLP-1 的分泌, 可改善高脂饮食小鼠的葡萄糖代谢<sup>[42]</sup>。上述结果提示肠道 FXR—GLP-1 通路或可成为 2 型糖尿病等疾病治疗的有效靶点。

## 3 特异性激动肠道 FXR 对糖脂代谢的调节作用

与以上研究报道相反, 很多文献报道指出, 激活肠道 FXR 可降低小鼠血清三酰甘油水平, 改善葡萄糖的不耐受以及胰岛素抵抗, 调节小鼠的代谢紊乱<sup>[43]</sup>。小鼠口服肠

道 FXR 激动剂 FEX<sup>[15]</sup>, 可以诱导下游靶向基因包含 SH2 结构域的蛋白质酪氨酸磷酸酶 1 (SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase, *Shp*) 以及成纤维细胞生长因子 15 (fibroblast growth factor 15, *Fgf15*) 的表达, 从而降低高脂小鼠体质量, 改善胰岛素抵抗和肝脏脂肪性病变。激活肠道 FXR 可通过多条代谢通路达到改善糖脂代谢的作用。

### 3.1 肠道 FXR 通过 FGF15/19 对糖脂代谢的调控

*Fgf15* 和 *FGF19* 是肠道 FXR 的靶向基因, 属于 FGF 家族中的成员, 人体内主要为 *FGF19*, 啮齿类动物中主要为 *Fgf15*。给予小鼠奥贝胆酸激活肠道 FXR 后, 可诱导 *Fgf15* 在回肠末端的表达; 在 2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝等患者中, *FGF19* 含量显著降低<sup>[44]</sup>, 表明 *Fgf15/FGF19* 在葡萄糖、脂质代谢中具有重要作用。FGF15/19 可作用于机体多个器官, 共同发挥对糖脂代谢的调控作用。

**3.1.1 肠道 FXR 激活 FGF15/19 后对肝脏糖原异生的影响** 肠道 FXR 激活后刺激回肠末端表达 FGF15/19, 通过体液循环作用于肝脏成纤维细胞生长因子受体 4 (FGF receptor 4, *FGFR4*) /KLB (klotho  $\beta$ ), 进而激活肝糖原合成酶, 增加肝脏糖原的合成; 该过程的完成, 依赖于 Ras/ERK 信号通路的激活<sup>[45]</sup>。另外, *FGF19* 也可通过去磷酸化作用以及激活 cAMP 反应元件结合蛋白 (cyclic-AMP response binding protein, CREB), 抑制糖原异生基因, 如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) 等相关酶的基因表达, 降低糖原异生水平。同时, FGF15/19 也可激活脂肪细胞中 ERK1/2 信号通路, 增加葡萄糖的吸收和摄入<sup>[46]</sup>。因此, FGF15/19 通过增加肝糖原合成、促进肝脏葡萄糖摄取、抑制肝脏糖原异生, 从而降低血液葡萄糖含量, 提高糖代谢效率, 改善高血糖。

**3.1.2 肠道 FXR 激活 FGF15/19 后对大脑神经调节的影响** FGF15/19 可作用于中枢神经系统, 从而降低食物摄取, 并改善糖耐量<sup>[47]</sup>。有趣的是, Perry 等<sup>[48]</sup>的研究出现了与神经酰胺作用相反的结果: *FGF19* 可降低肝脏乙酰辅酶 A 活性, 抑制丙酮酸羧化酶活性, 并通过下丘脑—垂体—肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 来抑制甘油的转化, 改善脂代谢异常, 并减缓肥胖等症状。

**3.1.3 肠道 FXR 激活 FGF15/19 后对脂代谢的影响** FGF15/19 不仅在胆酸合成以及糖代谢中发挥重要作用, 同时在维持能量平衡和脂质代谢中也具有重要作用。*FGF15/19* 通过激活 *FGFR1c* 基因来促进脂肪代谢<sup>[49]</sup>。此



外, *Fgf15/FGF19* 基因的表达可特异性上调棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1), 从而使 BAT 含量显著升高。*Fgf15/FGF19* 基因还可通过抑制一系列与脂肪生成相关的基因, 如乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl CoA carboxylase, ACC)、硬脂酰辅酶 A 脱氢酶 1 (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1) 等相关酶的基因转录, 以及抑制 *SREBP1C* 基因的表达<sup>[50]</sup>, 降低 FFA 的合成, 使非酒精性脂肪肝症状得到明显改善。

### 3.2 肠道 FXR 通过 TGR5/GLP-1 对糖脂代谢的调控

TGR5 主要在回肠和结肠中表达, 以往的研究多数集中在 FXR 与 TGR5 各自对机体代谢的调节上; 而最近的研究<sup>[51-52]</sup>表明, 肠道 FXR 可以激活 *TGR5* 基因, 进而促进肠 L 细胞中 GLP-1 的分泌, 从而调节糖代谢和脂代谢。给予小鼠特异性肠道 FXR 激动剂 FEX 后, 激活小鼠肠道 FXR, 可以促进激素原转化酶 1/3 (prohormone convertase 1/3, PC1/3) 的表达, 进而上调肠道 *Tgr5* mRNA 的表达<sup>[51]</sup>。在人体 *TGR5* 基因的近端启动子上有 1 个核苷酸间隔的反向重复序列, 该重复序列在小鼠 *Tgr5* 基因中同样高度保守; 激活肠道 FXR 可促进人和小鼠 *TGR5/Tgr5* 启动子上的核苷酸间隔位点结合 FXR, 进而激活该基因的表达; TGR5 进一步诱导 cAMP 信号通路<sup>[53]</sup>, 促进肠 L 细胞 GLP-1 的分泌, 并促进胰岛素的释放, 达到改善血糖的作用。

此外, 被活化的 TGR5 可进一步激活 cAMP 依赖的蛋白激酶 A 的表达。该蛋白激酶 A 激活 CREB 并诱导甲状腺激素脱碘酶 2 (deiodinase 2, DIO2) 和其他褐变因子的表达, 从而促进 WAT 的能量代谢, 并可减轻高脂小鼠的肥胖和肝脂肪变性, 从而改善小鼠脂代谢异常<sup>[54]</sup>。

## 4 代谢通路在拮抗或激动肠道 FXR 中的关联性

前文分别阐述了激动和拮抗肠道 FXR 对糖脂代谢不同通路的影响, 这 2 种相反的作用所涉及的代谢通路通过一些关键物质发生了关联。

### 4.1 GLP-1

一方面, 肠道 FXR 抑制剂可干预糖酵解等途径, 通过激素、神经, 以及食物中的葡萄糖、脂肪等诱导肠 L 细胞刺激 GLP-1 的分泌<sup>[35]</sup>, 从而改善糖代谢和脂代谢。另一方面, 肠道 FXR 激动剂可以激活肠道 TGR5, TGR5 激活 cAMP 信号通路刺激肠 L 细胞分泌和释放 GLP-1, 改善糖代谢<sup>[55]</sup>。由此可见, 激活或抑制肠道 FXR, 可通过诱导不同的途径促进 GLP-1 的分泌, 达到调控糖脂代谢的作

用。从目前文献报道结果来看, 抑制或激活肠道 FXR 均可调控糖脂代谢, 这可能与各项研究侧重的通路或角度不同有关。

### 4.2 FFA

非酒精性脂肪肝患者肠道 FXR 被激活诱导神经酰胺的分泌, 从而诱导脂肪酸相关基因 *SREBP1C* 的上调, 促进 FFA 的大量生成, 导致脂肪堆积, 产生脂肪变性。与此相反, 肠道 FXR 也可以调控 *Fgf15/FGF19* 基因的表达, *FGF15/19* 则通过抑制 *SREBP1C* 基因的表达, 降低 FFA 的生成。即无论激活或抑制肠道 FXR, 存在 2 条相互拮抗的通路调控 FFA 的合成。我们认为最终的代谢表型很可能是 2 条相反的调控途径竞争的结果。

### 4.3 BAT 和米色脂肪

脂肪组织共有 3 种类型: WAT 主要以三酰甘油的形式存储能量<sup>[56]</sup>; BAT 具有生热功能, 可促进能量的消耗, 从而增加体热并降低体质量; 米色脂肪是具有“棕色样”特征的脂肪组织。*FGF15/19* 可以特异性上调 BAT 中的 UCP1; 而与 BAT 表达高水平 UCP1 不同的是, 米色脂肪中 UCP1 的表达一般较低, 米色脂肪主要功能是促进脂肪消耗。转录因子 PRDM16 (PR/SET domain 16) 可调控 BAT 和米色脂肪的生成与转化<sup>[57]</sup>。BAT 和米色脂肪可促进能量代谢, 在肥胖、2 型糖尿病等疾病中发挥重要作用。如前所述, 激活肠道 FXR 可诱导神经酰胺的合成, 作用于米色脂肪相关基因, 降低米色脂肪的含量。而肠道 FXR 诱导的 *FGF15/19* 通路, 调控 BAT 相关基因, 增加 BAT 含量。因此, 抑制或激活 FXR 所引起的最终结果很可能仍然是在特定的环境因素下 2 条不同代谢通路竞争的结果。

## 5 基于临床转化的应用

肠道 FXR 在调节体内胆汁酸、糖脂、氨基酸等代谢方面具有不可或缺的作用。目前, 作为 FXR 的激动剂或拮抗剂已逐渐被开发应用, 其中多种全身性的 FXR 激动或拮抗药物已在临床中被应用于对肥胖、非酒精性脂肪肝、2 型糖尿病等的治疗。相较而言, 关于 FXR 激动剂的研究已经开发出较多的化合物, 但 FXR 拮抗剂的数量则相对较少, 仍处于研发阶段。此外, 肠道特异性的 FXR 激动或拮抗剂亦有开发, 但多数处于临床前试验阶段。表 1 总结了近几年来在糖脂代谢调节中较为成熟的 FXR 激动剂或拮抗剂<sup>[15, 17, 20, 58-70]</sup>, 为临床转化应用提供参考。



表 1 开发中的 FXR 激动剂和拮抗剂汇总  
Tab 1 Summary of developing FXR agonists and antagonists

试剂类型	治疗疾病	研究阶段	是否肠道特异性	参考文献
FXR 激动剂				
奥贝胆酸	非酒精性脂肪肝	已上市	否	[58]
GW4064	2 型糖尿病	临床试验	否	[59]
PX-102	非酒精性脂肪肝	临床试验	否	[60]
Tropifexor	非酒精性肝炎	临床试验	否	[61]
BAR704	肝纤维化	动物试验	否	[62]
FEX	肥胖、2 型糖尿病	动物试验	是	[15, 63]
Way-362450	非酒精性脂肪肝	动物试验	是	[64]
CDCA	肥胖、高血压	动物试验	否	[65]
FXR 拮抗剂				
T-β-MCA	肥胖、2 型糖尿病	动物试验	是	[17, 66-67]
Gly-MCA	2 型糖尿病	动物试验	是	[20]
Tempol	非酒精性脂肪肝	动物试验	是	[68]
Z-Guggulsterone	高胆固醇血症	动物试验	是	[69-70]

6 结语与展望

靶向激活或抑制肠道 FXR 有助于改善糖脂代谢紊乱，目前已逐渐成为治疗代谢性疾病新的治疗策略。本文综述了 FXR 的构效关系以及胆汁酸对肠道 FXR 的影响，进一步从神经酰胺、GLP-1、FGF15/19、TGR5、能量消耗等相关通路上阐释了拮抗或激动肠道 FXR 对糖脂代谢的调节作用，为肠道 FXR 作为临床治疗糖脂代谢的药物靶点提供了一定的参考价值。有关拮抗或激动肠道 FXR 对糖脂代谢的调控作用仍需进一步的研究。比如，动物实验中所发现的有利于改善糖脂代谢的米色脂肪，在临床试验中还未得到验证，对相关作用机制的深入研究必将推动基于肠道 FXR 抑制剂或激动剂在临床转化中的应用。

参 · 考 · 文 · 献

[1] Grundy SM. Metabolic syndrome update[J]. Trends Cardiovasc Med, 2016, 26(4): 364-373.

[2] Michail S, Frey MR, Fanter R, et al. Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease[J]. FEMS Microbiol Ecol, 2015, 91(2): 1-9.

[3] Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, et al. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(7): 425-439.

[4] Valbusa F, Agnoletti D, Scala L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of all-cause mortality in elderly patients admitted for acute heart failure[J]. Int J Cardiol, 2018, 265: 162-168.

[5] 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.

[6] 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.

[7] Boesjes M, Bloks VW, Hageman J, et al. Hepatic farnesoid X-receptor isoforms α2 and α4 differentially modulate bile salt and lipoprotein metabolism in mice[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e115028.

[8] Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(2): 111-128.

[9] Massafra V, Milona A, Vos HR, et al. Farnesoid X receptor activation promotes hepatic amino acid catabolism and ammonium clearance in mice[J]. Gastroenterology, 2017, 152(6): 1462-1476.

[10] Forman BM, Goode E, Chen J, et al. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites[J]. Cell, 1995, 81(5): 687-693.

[11] Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids[J]. Science, 1999, 284(5418): 1362-1365.

[12] 朱虹, 许竹梅, 肖健. 一个新型的代谢综合征调控靶点: 类法尼醇 X 受体[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(11): 1312-1315.

[13] Trabelsi MS, Lestavel S, Staels B, et al. Intestinal bile acid receptors are key regulators of glucose homeostasis[J]. Proc Nutr Soc, 2016, 76(3): 192-202.

[14] Dimarzio M, Rusconi B, Yennawar NH, 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.

[15] Sungsoon F, Jae Myoung S, Reilly SM, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance[J]. Nat Med, 2015, 21(2): 159-165.

[16] Turpin S, Nicholls H, Willmes D, et al. Obesity-induced Cers6-dependent C<sub>60</sub> ceramide production promotes weight gain and glucose intolerance[J]. Cell Metab, 2014, 20(4): 678-686.

[17] Jiang C, Xie C, Li F, et al. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Invest, 2015, 125(1): 386-402.

[18] Jiang C, Xie C, Lv Y, et al. Intestine-selective farnesoid X receptor inhibition improves obesity-related metabolic dysfunction[J]. Nat Commun, 2015, 6: 10166.

[19] 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.

[20] Gonzalez FJ, Jiang C, Patterson AD. An intestinal microbiota-farnesoid X receptor axis modulates metabolic disease[J]. Gastroenterology, 2016, 151(5): 845-859.

[21] Law BA, Liao X, Moore KS, et al. Lipotoxic very-long-chain ceramides cause mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and cell death in cardiomyocytes[J]. Faseb J, 2017, 32(3): 1403-1416.

[22] Colombini M. Ceramide channels and mitochondrial outer membrane permeability[J]. J Bioenerg Biomembr, 2016, 49(1): 57-64.

[23] Kasumov T, Li L, Li M, et al. Ceramide as a mediator of non-alcoholic fatty liver disease and associated atherosclerosis[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0126910.

[24] Liang Y, Liang S, Zhang Y, et al. Oral administration of compound probiotics ameliorates HFD-induced gut microbe dysbiosis and chronic metabolic inflammation via the G protein-coupled receptor 43 in non-alcoholic fatty liver disease rats[J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2019, 11(1): 175-185.

[25] Kowluru A, Kowluru RA. RACKING up ceramide-induced islet β-cell dysfunction[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 154: 161-169.

[26] Contreras C, González-García I, Martínez-Sánchez N, et al. Central ceramide-induced hypothalamic lipotoxicity and ER stress regulate energy balance[J]. Cell Rep, 2014, 9(1): 366-377.

[27] Qurania KR, Ikeda K, Wardhana DA, et al. Systemic inhibition of Janus kinase induces browning of white adipose tissue and ameliorates obesity-related metabolic disorders[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 502(1): 123-128.

[28] Cohen P, Levy J, Zhang Y, et al. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch[J]. Cell, 2014, 156(1-2): 304-316.

[29] Labros S, Shingo K. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis[J]. J Clin Invest, 2015, 125(2): 478-486.

[30] Jonathan RB, Brian SK, Steven AS, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity[J]. Nature, 2015, 519(7542): 242-246.

[31] Chaurasia B, Summers SA. Ceramides-lipotoxic inducers of metabolic

- disorders[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(10): 538-550.
- [32] de la Maza MP, Rodriguez JM, Hirsch S, et al. Skeletal muscle ceramide species in men with abdominal obesity[J]. *J Nutr Health Aging*, 2015, 19(4): 389-396.
- [33] Guo H, Li H, Wang B, et al. Protective effects of glucagon-like peptide-1 analog on renal tubular injury in mice on high-fat diet[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(3): 1113-1124.
- [34] Liao P, Yang D, Liu D, et al. GLP-1 and ghrelin attenuate high glucose/high lipid-induced apoptosis and senescence of human microvascular endothelial cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(5): 1842-1855.
- [35] Li P, Zhu L, Yang X, et al. Farnesoid X receptor interacts with cAMP response element binding protein to modulate glucagon-like peptide-1 (7-36) amide secretion by intestinal L cell[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 47(4): 1442-1452.
- [36] Greiner TU, Bäckhed F. Microbial regulation of GLP-1 and L-cell biology[J]. *Mol Metab*, 2016, 5(9): 753-758.
- [37] Mace OJ, Marcus S, Sonal P. The regulation of K-and L-cell activity by GLUT2 and the calcium-sensing receptor CasR in rat small intestine[J]. *J Physiol*, 2012, 590(12): 2917-2936.
- [38] Kuhre RE, Frost CR, Berit S, et al. Molecular mechanisms of glucose-stimulated GLP-1 secretion from perfused rat small intestine[J]. *Diabetes*, 2015, 64(2): 370-382.
- [39] Sandrine C, Carolina HS, Hélène D, 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.
- [40] Habib AM, Paul R, Cairns LS, et al. Overlap of endocrine hormone expression in the mouse intestine revealed by transcriptional profiling and flow cytometry[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(7): 3054-3065.
- [41] Mehdi D, Nathalie H, Borland MG, et al. PPAR $\beta/\delta$  activation induces enteroendocrine L cell GLP-1 production[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(5): 1564-1574.
- [42] Potthoff MJ, Austin P, Tianteng H, et al. Colesevelam suppresses hepatic glycogenolysis by TGR5-mediated induction of GLP-1 action in DIO mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 304(4): 371-380.
- [43] Heidker RM, Caiozzi GC, Ricketts ML. Dietary procyanidins selectively modulate intestinal farnesoid X receptor-regulated gene expression to alter enterohepatic bile acid recirculation: elucidation of a novel mechanism to reduce triglyceridemia[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(4): 727-736.
- [44] Walters JRF, Appleby RN. A variant of FGF19 for treatment of disorders of cholestasis and bile acid metabolism[J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(Suppl 1): S7-S9.
- [45] Claudia C, Chiara D, Antonio M. Emerging role of fibroblast growth factors 15/19 and 21 as metabolic integrators in the liver[J]. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2404-2411.
- [46] Degirolamo C, Sabbà C, Moschetta A. Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(1): 51-69.
- [47] Sarruf DA, Thaler JP, Morton GJ, et al. Fibroblast growth factor 21 action in the brain increases energy expenditure and insulin sensitivity in obese rats[J]. *Diabetes*, 2010, 59(7): 1817-1824.
- [48] Perry RJ, Lee S, Ma L, et al. FGF1 and FGF19 reverse diabetes by suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. *Nat Commun*, 2011, 6: 6980-6989.
- [49] Jahn D, Rau M, Hermanns HM, et al. Mechanisms of enterohepatic fibroblast growth factor 15/19 signaling in health and disease[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26(6): 625-635.
- [50] Elizabeth T, Ling F, Linu J, et al. Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity[J]. *Endocrinology*, 2002, 143(5): 1741-1747.
- [51] Pathak P, Liu H, Boehme S, et al. Farnesoid X receptor induces Takeda G-protein receptor 5 crosstalk to regulate bile acid synthesis and hepatic metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(26): 11055-11069.
- [52] Pathak P, Cen X, Nichols RG, 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.
- [53] Mertens KL, Kalsbeek A, Soeters MR, et al. Bile acid signaling pathways from the enterohepatic circulation to the central nervous system[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 617-632.
- [54] Charles T, Antimo G, Lilia N, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2009, 10(3): 167-177.
- [55] Pathak P, Cen X, Nichols RG, 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.
- [56] Rosen E, Spiegelman B. What we talk about when we talk about fat[J]. *Cell*, 2014, 156(1-2): 20-44.
- [57] Berry DC, Jiang Y, Graff JM. Mouse strains to study cold-inducible beige progenitors and beige adipocyte formation and function[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10184.
- [58] Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, 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.
- [59] Yao J, Zhou CS, Ma X, et al. FXR agonist GW4064 alleviates endotoxin-induced hepatic inflammation by repressing macrophage activation[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(39): 14430-14441.
- [60] Eva H, Shinobu MA, Ulrike H, et al. Synthetic farnesoid X receptor agonists induce high-density lipoprotein-mediated transhepatic cholesterol efflux in mice and monkeys and prevent atherosclerosis in cholesteryl ester transfer protein transgenic low-density lipoprotein receptor<sup>-/-</sup> mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 343(3): 556-567.
- [61] Tully DC, Rucker PV, Chianelli D, et al. Discovery of tropifexor (LJN452), a highly potent non-bile acid FXR agonist for the treatment of cholestatic liver diseases and nonalcoholic steatohepatitis (NASH)[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(24): 9960-9973.
- [62] Carino A, Biagioli M, Marchianò S, et al. Disruption of TGF $\beta$ -SMAD3 pathway by the nuclear receptor SHP mediates the antifibrotic activities of BAR704, a novel highly selective FXR ligand[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 131: 17-31.
- [63] Zheng T, Kim NY, Yim M. Fexaramine inhibits receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand-induced osteoclast formation *via* nuclear factor of activated T cells signaling pathways[J]. *J Bone Metab*, 2017, 24(4): 207-215.
- [64] Liu X, Xue R, Ji L, et al. Activation of farnesoid X receptor (FXR) protects against fructose-induced liver steatosis *via* inflammatory inhibition and ADPR reduction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450(1): 117-123.
- [65] Li C, Li J, Weng X, et al. Farnesoid X receptor agonist CDCA reduces blood pressure and regulates vascular tone in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9(7): 507-516.
- [66] Sayin S, 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.
- [67] Li F, Jiang C, Krausz KW, et al. Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2384.
- [68] Fadila B, Pierre-Damien D, Maud L, et al. The lipogenic transcription factor ChREBP dissociates hepatic steatosis from insulin resistance in mice and humans[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(6): 2176-2194.
- [69] 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.
- [70] Zhang G, Liu S, Tan W, et al. Synthesis and biological evaluations of chalcones, flavones and chromenes as farnesoid x receptor (FXR) antagonists[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 129: 303-309.

[收稿日期] 2019-01-02

[本文编辑] 瞿麟平

