

法尼醇 X 受体与酒精性肝损伤

孙悦¹ 综述 戈娜¹ 审校

1 包头医学院营养与食品健康研究所,包头医学院公共卫生学院,包头 014040

摘要:酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD),又称酒精性肝损伤,是危害人类健康的公共卫生问题之一。ALD不同程度的损伤,主要表现为肝脂肪变性、肝脏炎症反应、肝纤维化,严重者可能出现肝硬化乃至肝癌。在酒精性肝损伤发生时,法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)缺乏会加重肝脏的损害程度,而激活 FXR 会改善酒精性肝损伤。本文就 FXR 及其在酒精性肝损伤中的作用予以综述,为防治 ALD 提供新的思路和策略。

关键词:法尼醇 X 受体 酒精性肝损伤 法尼醇 X 受体激动剂

中图分类号:R333.4

文献标志码:A

DOI:10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2022.04.030

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是由于长期和/或大量饮酒所致,已经成为仅次于病毒性肝炎之后的第二大肝病。初期常表现为酒精性脂肪肝,进而可发展为酒精性肝炎、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化,甚至肝癌^[1]。WHO 发布的《2018 年酒精与健康全球状况报告》显示,据估计,全球每年约有 300 万人死于酗酒,而酒精使用障碍一个重要特点就是大量饮酒^[2]。饮酒导致的癌症是全球疾病负担的一个重要风险因素(主要集中在 25~49 岁)^[3]。在全球范围内,2020 年所有新发癌症病例中有约有 74.1 万例(4.1%)与饮酒有关,其中因饮酒导致肝癌病例数量位居第 2 位^[4]。英国肝脏信托基金会报道称,在过去的 10 年里,全球死于 ALD 的年轻人数量增加了 8 倍^[5]。目前,我国尚未有 ALD 患病率全国性的流行病学调查研究,但地区性的调查也可以提供有价值的参考。2016 年贵州省成年人的饮酒率达

到 32.1%^[6],2017 年北京劳动人群饮酒率达到 43.43%^[7]。由此发现,由于饮酒导致的 ALD 已成为危害人类健康的公共卫生问题。因此,有效逆转饮酒引起的肝脏损伤成为迫切需要解决的问题,但目前关于 ALD 的发病机制仍未明确,因此通过寻找其关键作用靶点来改善肝脏损伤具有重要的意义。

法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)作为胆汁酸的核受体之一,对胆汁酸的调控具有负反馈作用,现被认为是调节复杂的肠肝代谢功能的重要信号分子,可直接或间接参与 ALD 的发生发展。有研究发现,在酒精性肝损伤发生发展过程中,FXR 缺乏会加重肝脏损害,而激活 FXR 会改善酒精性肝损伤^[8]。本文现就 FXR 及其在酒精性肝损伤中的作用予以综述。

1 FXR

FXR 是核受体超家族的成员^[9]。1999 年研究发现,胆汁酸是 FXR 的天然配体^[10],故 FXR 又被称为胆汁酸受体。FXR 和其他大多数受体有着相似的结构:具有独立于配体激活功能的 N-末端区域,高度保守的锌指 DNA 结合域,它通过灵活的铰链区与配体结合域相连^[11]。当 FXR 发挥作用时,配体会结合到 FXR 配体结合区,FXR 作为一个单体或与视黄醛衍生物受体结合形成一个异源二聚体的形式和 FXR 反应元件结合,从而调控下游靶基因的表达,调节胆汁酸的生成、分泌、重吸收以及胆汁酸和胆固醇的稳态平衡,在胆汁

基金项目:国家自然科学基金(No. 82160618, 81760586);内蒙古自治区自然科学基金(No. 2019LH08039);内蒙古自治区草原英才工程青年创新人才培养项目(No. Q2017089);第三批“鹿城英才”工程常规个人项目(No. BTRC2020028);内蒙古自治区研究生科研创新项目(No. S20210167Z)

作者简介:孙悦,女,硕士生,研究方向:营养与疾病, E-mail:1063235618@qq.com

通信作者:戈娜,女,博士,教授,博士生导师,研究方向:营养与疾病, E-mail:genayy80@163.com

酸代谢通路中发挥重要的调控作用^[12]。FXR 可被游离和结合的胆汁酸激活,其激活的有效程度为鹅去氧胆酸>石胆酸>脱氧胆酸>胆酸^[13]。FXR 分布广泛,主要存在于在肝脏、肠道、肾脏和脂肪等组织中,在肝肠系统中表达最为丰富,参与了人体大量生理活动的调节。FXR 的功能不仅表现在参与胆汁酸肝肠循环、调节胆汁酸代谢,同时在脂质代谢、减轻炎症和纤维化等方面有关键作用^[14-16]。

2 FXR 在 ALD 发展中的作用

2.1 FXR 与肝脏脂肪变性

过量饮酒可导致肝细胞中的脂质堆积,肝组织脂肪变性,这也是过量摄入酒精最常见和最直接的肝脏表现^[17]。肝脏脂肪变性是 ALD 最早期的阶段,长期饮酒的人 80%~90% 都会发展为酒精性脂肪肝^[18]。

已有研究表明,FXR 的激活可以调节脂肪细胞功能和肝脏脂质代谢^[19]。既往的动物实验研究发现,FXR 缺乏的小鼠不仅其肝组织甘油三酯(triglyceride, TG)、血清 TG、胆固醇会增高,还会出现动脉粥样硬化的脂质特征^[20],这些提示 FXR 参与了脂质调节和脂蛋白代谢。ALPINI 等^[21]研究发现,与野生型(wild type, WT)小鼠相比,FXR^{-/-}小鼠在饮酒后出现明显的肝脂肪变性,氨基转移酶活性和胆汁酸水平升高,也证实了 FXR 缺乏会导致肝脂肪变性。由此可以推测,FXR 在激活后会逆转肝脏脂肪变性。此外,在酒精联合低蛋白饮食的小鼠实验中发现,这种联合干预可诱导肝脏发生氧化应激,血浆转氨酶升高,肝脏脂质堆积,而施用 FXR 激动剂 6a-乙基鹅去氧胆酸(6a-ethyl-chenodeoxycholic acid, 6ECDCA)后,可以逆转肝脏的损伤,表现出 FXR 的激活抑制了 TG 合成、促进了 TG 降解和脂肪酸氧化的合成^[22]。因此,FXR 在 6ECDCA 的激活下可有效改善乙醇引起的肝脏损伤和代谢障碍,逆转由酒精引起的肝脂肪变性。在 2019 年 KONG 等^[23]分别对 FXR^{-/-}小鼠和 WT 小鼠给予慢性过量酒精喂养,结果显示,FXR^{-/-}小鼠的血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性以及胆汁酸水平相对于 WT 小鼠升高更高,肝损伤程度更大,乙醇喂养增强了 FXR^{-/-}小鼠的肝脂肪变性,同时降低了干扰固醇调节元件结合蛋白-1c 的 mRNA 水平,也提示出在这种慢性酒精过量喂养

模型中,由于 FXR 的缺失,肝脏脂肪变性更加严重。此外,酒精喂养 WT 小鼠和肠道特异性 FXR 敲除(intestine-specific Fxr knockout mice, FXR^{Int^{-/-}})小鼠,观察病理结果发现,FXR^{Int^{-/-}}小鼠出现明显了微脂肪变性和巨型脂肪变性,以及肝细胞肿胀和酒精透明小体,肝脏 TG 水平也提高^[24],因此可说明肠道 FXR 的缺乏也会造成肝脏出现脂肪变性。

2.2 FXR 与肝脏炎症反应

肝脏炎症反应是酒精性肝损伤更为严重的一个阶段^[25]。给予 FXR^{-/-}和 WT 小鼠慢性小剂量(5%)酒精喂养后,在 WT 小鼠肝细胞中,脂质小滴的积累增加(微囊脂肪变性),并伴有少量炎症细胞浸润。而在 FXR^{-/-}小鼠中观察到严重的肝细胞膨胀,脂肪变性(微囊泡和大囊泡混合)和小叶炎症伴炎性细胞浸润,促炎因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)的表达增加,表明 FXR 的缺失会引起炎性细胞的浸润,引发肝脏出现炎症反应^[23]。测定乙醇喂养的 FXR^{Int^{-/-}}小鼠肝脏炎症相关基因的表达,结果发现乙醇显著提高了单核细胞趋化蛋白 1、CD14、脂质运载蛋白 2 的 mRNA 的水平^[24]。这些结果说明,FXR 不仅在酒精诱导的肝脂肪变性中发挥作用,同样在肝脏炎症反应中起着重要作用。IRACHETA-VELLVE 等^[26]研究发现,给饮酒后肝脏出现炎症的小鼠施用 FXR 激动剂 INT-767 后,磷酸化的蛋白激酶 A 活性增加,导致核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症体的泛素化增加,并导致白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)转录物的表达减少,这表明 FXR 激动剂在抑制炎症体信号方面发挥了作用,而炎症体信号是 ALD 炎症的关键驱动因素。因此,推测 FXR 的激活对于对改善酒精诱导的肝脏炎症具有一定的保护作用。

此外,饮酒会损害肠道的完整性和通透性,促进细菌移位,改变肠道微生物群,产生内毒素,而内毒素增加会促进肝脏炎症反应,并与乙醇协同导致酒精性肝损伤的发生和发展^[24,27]。此前有研究证明,肠道中的 FXR 信号可以保护肠道的完整性和屏障功能^[28]。酒精喂养后,对 WT 和 FXR^{Int^{-/-}}小鼠肠道进行 E-钙粘素(E-cadherin)蛋白染色,结果发现,E-cadherin 蛋白水平下调,肠道通透性下降,FXR^{Int^{-/-}}小鼠的肠粘膜屏障破坏,肠道 FXR 缺陷的小鼠遭受了更严重的肝脏炎症和损伤^[24]。因此,推测肠道中 FXR 的激活对小鼠 ALD 的发生具有保护作用,这一结论与 HARTMANN 等^[29]研究结论一致。综上,肠道

FXR 信号转导在针对乙醇诱导的肝损炎症的保护中也起着作用。

2.3 FXR 与肝组织纤维化

酒精性肝纤维化是长期过量饮酒所引起的肝内结缔组织异常沉积的慢性肝损伤病变过程^[30],主要表现为肝组织中细胞外基质的过度增生、沉积,从而造成肝组织结构异常(如肝细胞肿胀、死亡等),进而影响肝脏的正常生理功能^[31]。雄性 WT 和肝脏 FXR 特异性敲除(hepatocyte-specific FXR knockout mice, FXR^{hep-/-})小鼠给予含酒精饮食 10 天后,WT 小鼠肝正弦区域积聚了更多的胶原蛋白,而 FXR^{hep-/-}小鼠的门静脉和中央静脉周围的胶原蛋白沉积更高;与 WT 小鼠相比,FXR^{hep-/-}小鼠的纤维化程度略高^[32]。由此可以知道,FXR 缺失更容易造成肝脏发生纤维化。给 8~10 周的 FXR^{-/-}小鼠持续 4 周喂养乙醇(5%)饮食,与对照组比较,WT 小鼠的组织学检查显示肝纤维化不明显,但在 FXR^{-/-}小鼠中,促黄体生成标志物,包括编码蛋白酶组织抑制剂 1 的 Timp-1 和编码 I 型胶原、 $\alpha 1$ 的 Col1a1 的表达分别是对照组 WT 小鼠的 1.8 倍和 3.9 倍^[33]。这些数据表明,FXR 缺乏的小鼠在长期喂食乙醇后肝脏更容易出现纤维化。因此推测活化的 FXR 通过抑制炎症反应,从而阻止纤维化的发生。

3 FXR 激动剂在 ALD 中的应用

FXR 在激活后会发挥作用,因此,如今也出现了一些靶向 FXR 的激动剂出现。目前,用于非酒精性肝病等肝病的一些激动剂^[34](如 GW4064、Fexaramine、WAY-362450)已进入临床研究阶段,部分激动剂(如 OCA^[35-36], EDP-305^[37]、Cilofexor^[38]、Nidufexor^[39])已完成临床实验,达到了临床终点。

近年来,对于 FXR 激动剂在酒精性肝损伤中的研究也越来越多。使用激动剂 WAY-362450 在实验周期给予乙醇喂养的小鼠,结果发现,血清 ALT 水平和肝 TG 水平显著下降,WAY-362450 的给药抑制了由乙醇摄入引起的肝损伤和脂质蓄积。同时,WAY-362450 诱导了 ALD 小鼠肝脏中胆盐输出泵 mRNA 的表达,抑制了胆固醇 7 α 羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase protein, CYP7A1)和胆固醇 12 α 羟化酶的表达,且胆汁酸水平明显下降,表明乙醇喂养的 WT 小鼠胆汁淤积得到改善,此研究还表明 WAY-362450 治疗也大大减少了炎症浸润,并降低了肝脏中炎症因子 TNF- α 和单核细胞趋化蛋白-1 的水平^[8]。另一

实验发现,实验周期每天给予进行乙醇处理的 WT 小鼠施用激动剂 OCA 和 INT-767,均显著降低了小鼠肝脏中 CYP7A1 蛋白的表达,通过脂肪酸合成酶基因的下调抑制肝脏 CYP7A1 的表达从而减轻肝脏损伤,减轻肝脏脂肪变性。本研究还发现,用激动剂 OCA, INT-767, INT-777 处理的小鼠与用乙醇处理的组相比,肝脏中的肝大泡脂肪变性明显减少^[26]。使用肠特异性 FXR 激动剂 Fexaramine 治疗小鼠来探索是否能预防乙醇引起的相关性肝病,每日灌胃服用 Fexaramine,研究结果显示,肝脏白细胞介素(IL-1 β)和 TNF- α 蛋白表达升高,说明乙醇诱导的肝脏炎症在小鼠体内的减少^[29]。所以,可推测肠道特异性 FXR 激动剂 Fexaramine 可以保护小鼠免受乙醇诱导的肝病的影响。

以上研究结果表明,FXR 激动剂治疗可以改善 ALD 早期病变,对于保护由于酒精性引起的肝损伤具有重要意义。

4 结语

FXR 的激活对于改善 ALD 有重要意义,表现在逆转肝脏脂肪变性、减轻炎症反应和阻止纤维化。FXR 作为防治 ALD 的一个重要靶点,有学者研究发现某些植物及植物化学物在防治 ALD 方面也与 FXR 密切相关。研究发现,姜黄素和双氢青蒿素都能够减轻乙醇诱导的肝脏脂质积聚,表现为上调酒精性肝组织中 FXR 的表达从而抑制肝细胞脂质积聚^[40-41]。Dong 等^[42]研究发现,甲氧酞椒素(从卡瓦中提取的生物活性化合物)通过 FXR 轴对慢性酒精中毒有保护作用,表现为通过激活 FXR 和抑制细胞衰老而对乙醇所致的肝细胞损伤起到保护作用。苍葱作为一种药用食品同源植物,可通过靶向 FXR 激活而改善酒精性肝损伤,表现为通过激活 FXR 激活 Sirt1-AMPK 信号通路,进一步抑制脂质堆积^[43]。这些植物和植物化学物的发现,为防治酒精性肝损伤提供了一个新的方向。

随着人们对 FXR 的深入了解,FXR 在肝脏疾病中的作用也引起众多学者的关注,尤其是在 NAFLD 方面已有大量研究成果,但国内外关于 FXR 在 ALD 中的研究较少,且大多局限于动物实验。美国国家防止酒精滥用和酒精中毒研究所最近完成了一项 2 期临床试验,以评估 FXR 激动剂 OCA 在酒精性肝炎患者中的作用,以检查 OCA 对 FXR 信号传导的作用,这也是对 FXR 在人酒精性肝病中作用的首次报道。

FXR 特异性靶向治疗是一种创新的治疗策略,不仅为治疗 ALD 提供了一个好的候选,而且还能够进一步揭示其潜在的机制,为防治 ALD 提供新的见解。未来,希望更多靶向 FXR 激动剂的出现能够对酒精引起的肝损伤有所改善,也希望能够寻找到更多的植物/植物化学物通过激活 FXR 改善 ALD 或使 ALD 停留在损伤的早期阶段。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.酒精性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 939-946.
- [2] CARVALHO A F, HEILIG M, PEREZ A, et al. Alcohol use disorders [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10200): 781-792.
- [3] GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1223-1249.
- [4] RUMGAY H, SHIELD K, CHARVAT H, et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1071-1080.
- [5] TAYLOR S A, MILOH T. Adolescent alcoholic liver disease [J]. *Clin Liver Dis*, 2019, 23(1): 51-54.
- [6] 郭生琼,刘涛,孙良先,等.贵州省成人居民饮酒现状调查[J]. 现代预防医学, 2016, 43(4): 658-662,673.
- [7] 谢晨,方凯,马爱娟,等.2017年北京市劳动力人群饮酒流行现状分析[J]. 中国健康教育, 2020, 36(4): 327-331.
- [8] WU W, ZHU B, PENG X, et al. Activation of farnesoid X receptor attenuates hepatic injury in a murine model of alcoholic liver disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(1): 68-73.
- [9] 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): 687-693.
- [10] PARKS D J, BLANCHARD S G, BLEDSOE R K, et al. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor [J]. *Science*, 1999, 284 (5418): 1365-1368.
- [11] ZWART W, DE LEEUW R, RONDAIJ M, et al. The hinge region of the human estrogen receptor determines functional synergy between AF-1 and AF-2 in the quantitative response to estradiol and tamoxifen [J]. *J Cell Sci*, 2010, 123 (Pt 8): 1253-1261.
- [12] STOFAN M, GUO G L. Bile acids and FXR: novel targets for liver diseases [J]. *Front Med*, 2020, 7: 544.
- [13] MAKISHIMA M, OKAMOTO A Y, REPA J J, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids [J]. *Science*, 1999, 284(5418): 1362-1365.
- [14] DU J, XIANG X, LI Y, et al. Molecular cloning and characterization of farnesoid X receptor from large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) and the effect of dietary CDCA on the expression of inflammatory genes in intestine and spleen [J]. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2018, 216: 10-17.
- [15] GOODWIN B, JONES S A, PRICE R R, et al. A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 represses bile acid biosynthesis [J]. *Mol Cell*, 2000, 6(3): 517-526.
- [16] ZHOU J, CUI S, HE Q, et al. SUMOylation inhibitors synergize with FXR agonists in combating liver fibrosis [J]. *Nature Commun*, 2020, 11 (1): 240.
- [17] OSNA N A, DONOHUE T M JR, KHARBANDA K K. Alcoholic liver disease: pathogenesis and current management [J]. *Alcohol Res*, 2017, 38 (2): 147-161.
- [18] ORMAN E S, ODENA G, BATALLER R. Alcoholic liver disease: pathogenesis, management, and novel targets for therapy [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(Suppl 1): 77-84.
- [19] GONZALEZ F J, JIANG C, PATTERSON A D. An intestinal microbiota-farnesoid X receptor axis modulates metabolic disease [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(5): 845-859.
- [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): 731-744.
- [21] ALPINI G, TARIQ R, SINGAL A K. FXR deficiency and alcoholic liver disease: tissue is the issue [J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(4): 577-578.
- [22] LIVERO F A, STOLF A M, DREIFUSS A A, et al. The FXR agonist 6ECDCA reduces hepatic steatosis and oxidative stress induced by ethanol and low-protein diet in mice [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 217: 19-27.
- [23] KONG B, ZHANG M, HUANG M, et al. FXR deficiency alters bile acid pool composition and exacerbates chronic alcohol induced liver injury [J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(4): 570-576.
- [24] HUANG M, KONG B, ZHANG M, et al. Enhanced

- alcoholic liver disease in mice with intestine-specific farnesoid X receptor deficiency [J]. *Lab Invest*, 2020, 100(9): 1158-1168.
- [25] SEHRAWAT T S, LIU M, SHAH V H. The knowns and unknowns of treatment for alcoholic hepatitis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5 (5): 494-506.
- [26] IRACHETA-VELLVE A, CALEDA C D, PETRASEK J, et al. FXR and TGR5 agonists ameliorate liver injury, steatosis, and inflammation after binge or prolonged alcohol feeding in mice[J]. *Hepatol Commun*, 2018, 2(11): 1379-1391.
- [27] SZABO G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 30-36.
- [28] KONG B, SUN R, HUANG M, et al. Fibroblast growth factor 15-dependent and bile acid-independent promotion of liver regeneration in mice [J]. *Hepatology*, 2018, 68(5): 1961-1976.
- [29] HARTMANN P, HOCHRATH K, HORVATH A, et al. Modulation of the intestinal bile acid/farnesoid X receptor/fibroblast growth factor 15 axis improves alcoholic liver disease in mice [J]. *Hepatology*, 2018, 67(6): 2150-2166.
- [30] 徐列明.《肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)》解读[J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(3): 29-31.
- [31] 江克清, 王思凡, 邢浩, 等. 酒精性肝纤维化的研究现状与展望[J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(10): 1959-1963.
- [32] ZHANG M, KONG B, HUANG M, et al. FXR deletion in hepatocytes does not affect the severity of alcoholic liver disease in mice[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(10): 1068-1075.
- [33] WU W B, CHEN Y Y, ZHU B, et al. Excessive bile acid activated NF-kappa B and promoted the development of alcoholic steatohepatitis in farnesoid X receptor deficient mice[J]. *Biochimie*, 2015, 115: 86-92.
- [34] WANG H, HE Q, WANG G, et al. FXR modulators for enterohepatic and metabolic diseases[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2018, 28(11): 765-782.
- [35] 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.
- [36] ESLAM M, ALVANI R, SHIHA G. Obeticholic acid: towards first approval for NASH[J]. *Lancet*, 2019, 394(10215): 2131-2133.
- [37] AN P, WEI G, HUANG P, et al. A novel non-bile acid FXR agonist EDP-305 potently suppresses liver injury and fibrosis without worsening of ductular reaction[J]. *Liver Int*, 2020, 40(7): 1655-1669.
- [38] 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.
- [39] CHIANELLI D, RUCKER P V, ROLAND J, et al. Nidufexor (LMB763), a novel FXR modulator for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *J Med Chem*, 2020, 63(8): 3868-3880.
- [40] LU C, ZHANG F, XU W, et al. Curcumin attenuates ethanol-induced hepatic steatosis through modulating Nrf2/FXR signaling in hepatocytes[J]. *IUBMB Life*, 2015, 67(8): 645-658.
- [41] XU W, LU C, YAO L, et al. Dihydroartemisinin protects against alcoholic liver injury through alleviating hepatocyte steatosis in a farnesoid X receptor-dependent manner [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 315: 23-34.
- [42] DONG R, WANG X, WANG L, et al. Yangonin inhibits ethanol-induced hepatocyte senescence via miR-194/FXR axis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 890: 173653.
- [43] CUI Z Y, HAN X, JIANG Y C, et al. *Allium victorialis* L: extracts promote activity of FXR to ameliorate alcoholic liver disease: targeting liver lipid deposition and inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 738689.

收稿日期:2021-05-13