

基于调控法尼醇X受体的中药及其活性成分 抗胆汁淤积的研究进展*

郭紫云, 杜丽娜, 张艳菊, 杨燕**

(国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院 北京 100045)

摘要:法尼醇X受体(Farnesoid X receptor, FXR)是一种胆汁酸受体,属于核受体超家族成员,主要分布在肝、小肠、胰腺、肾及肾上腺等,具有调节胆汁酸、胆固醇代谢、脂质和糖稳态等作用。FXR因其在胆汁酸合成、转运和排泄中的核心作用,已成为目前治疗肝内胆汁淤积性肝病的重要药物靶点。本文将对基于调控法尼醇X受体的中药及其活性成分抗胆汁淤积的药理研究相关文献进行综述,旨在探讨中药及其活性成分通过调控法尼醇X受体治疗肝内胆汁淤积性肝病的作用机制。

关键词:法尼醇受体 肝内胆汁淤积性肝病 中药及其活性成分 调控 研究进展

doi: 10.11842/wst.20211109003 中图分类号: R256.4 文献标识码: A

胆汁淤积是指胆汁形成、分泌和/或胆汁流动障碍导致的肝脏疾病,临床上可表现为黄疸、瘙痒、乏力等^[1],在婴儿则表现为黄疸、大便颜色变化、肝脏肿大或质地异常^[2]如不及时确诊与治疗,可发展为肝纤维化、肝硬化、肝衰竭,继而危及生命。

全世界每2500名婴儿中即有1名患有胆汁淤积性肝病^[3],国内发病率也居高不下,已成为中国儿童肝病的首位住院原因。由于婴儿胆汁淤积性肝病与生理性黄疸的发生具有时间交叉性,因此早期易被误诊或漏诊。临床早诊断、早治疗,对患儿的预后至关重要。

胆汁淤积的诊断标准和具体的指标目前尚未统一,胆汁淤积性肝病管理指南(2021)推荐的胆汁淤积诊断标准为:血清碱性磷酸酶(ALP)超过1.5×ULN,且谷氨酰转移酶(GGT)超过3×ULN^[4]。需注意在一些特殊胆汁淤积性肝病如家族性肝内胆汁淤积症(FIC)1、2、4、5、6型和USP53缺陷病等,表现为结合胆红素或胆汁酸升高,GGT可不高。

胆汁淤积发生的原因众多,其中以胆汁酸代谢异常最为重要。胆汁酸通常在“肝-胆-肠腔肠上皮-静脉端口-肝脏”的循环中保持稳态,整个循环过程受到严密的网络调控,任何一个环节,包括肝细胞水平、胆管水平、转运体蛋白、膜结构、肠道菌群等出现异常,都会出现肠肝循环失衡或中断,从而导致胆汁淤积。

胆汁淤积的治疗目的是减少胆汁酸和胆汁其他成分在肝细胞中的存留。目前临床一线药物是熊去氧胆酸(UDCA),大约40%的患者对熊去氧胆酸没有表现出完全应答,且高剂量熊去氧胆酸还会加重病情,增加肝硬化、食管静脉曲张等的风险。近年来美国食品药品监督管理局批准的另一治疗胆汁淤积的药物是法尼醇X受体(Farnesoid X receptor, FXR)激动剂——奥贝胆酸,虽然其昂贵的价格限制了临床的广泛使用,但却为治疗胆汁淤积的药物的开发提供了新的思路。FXR是胆汁酸合成和转运的关键调节因子,已有研究发现多种中药及其活性成分通过调控FXR以治疗肝内胆汁淤积。因此,对基于调控FXR的中药

收稿日期:2021-11-09

修回日期:2022-02-03

* 中国民族医药学会科研项目(2020ZY278-400403):“清肝化痰方”治疗婴儿肝内胆汁淤积性肝病的分子机制研究,负责人:杨燕;北京市医院管理中心科研培育项目(PZ2022027):清肝化痰方对婴儿胆汁淤积性肝病胆酸代谢的调节研究,负责人:杜丽娜;首都医科大学附属北京儿童医院儿科科研项目(YZZD202005):清肝利胆方对大鼠肝星状细胞增殖及凋亡作用机制的研究,负责人:张艳菊。

** 通讯作者:杨燕,主任医师,教授,博士生导师,主要研究方向:小儿消化系统疾病的中医、中西医结合临床与基础研究。

及其活性成分的药理研究文献进行综述,全面地了解其作用机制,可为胆汁淤积性肝病的中医药治疗提供广阔的研究前景和重要的临床价值^[5]。

1 FXR在胆汁淤积中的作用机制

FXR是一种胆汁酸受体,属于核受体超家族成员,在肝脏和回肠中高表达,是胆汁酸合成、转运和代谢的重要调节因子(图1)。首先,激活FXR可以抑制胆汁酸的合成^[6]。活化的FXR可以诱导小异源二聚体伴侣(SHP)的表达,抑制胆汁酸合成关键酶胆固醇7 α -羟化酶(CYP7A1)和甾醇12 α 羟化酶(CYP8B1)的转录,同时诱导人成纤维细胞生长因子19(FGF 19)的表达,下调CYP7A1基因的表达,从而抑制胆汁酸的合成。

其次,激活FXR可以多靶点地调节胆汁酸的转运^[6]。激活的FXR可以上调运载蛋白胆汁酸盐输出泵(BSEP)、多药耐药相关蛋白(MRP3)、多药耐药基因(MDR2/3)的表达,促进肝脏分泌胆汁酸;可以诱导回肠胆汁酸结合蛋白(IBABP)的表达,使其结合胆汁酸,有助于胆汁酸在小肠内的转运,同时促进有机溶质转运蛋白(OST α/β)的表达,使胆汁酸重吸收进入门静脉;同时抑制钠依赖牛磺胆酸共转运体(NTCP)、顶端钠离子胆汁酸转运体(ASTB)和有机阴离子转运多肽

(OATPs)的基因转录,抑制胆汁酸重摄取回肝脏,避免高浓度的胆汁酸对肝脏的毒性。

最后,激活FXR可以调节胆汁酸的代谢^[6]。在肝内合成的胆汁酸因其相对疏水性而具有潜在的毒性,可参与胆汁酸的解毒过程,包括胆汁酸氧化、硫酸盐氧化和糖苷化等。FXR通过上调相关代谢酶基因的表达,如上调I相代谢酶(CYP3A4)和II相代谢酶羟基类固醇磺基转移酶2A1(SULT2A1)、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT2B4)的表达,使胆汁酸的溶解性增高,增加了胆汁酸的代谢和清除,进而维持体内胆汁酸的代谢平衡。

FXR能通过调节多个靶基因来维持胆汁酸的内环境稳态、降低胆汁酸对肝脏的毒性,值得进一步深入探讨。

2 基于FXR调控胆汁淤积的中药及其活性成分的药理研究

婴儿肝内胆淤积性肝病(Intrahepatic cholestatic liver disease)早期易被误诊或漏诊,如不及时确诊与治疗,可逐渐发展为肝纤维化、肝硬化,继而危及生命。本病属中医“黄疸”、“胎黄”范畴,其病因病机与“湿、热、瘀、虚四大病理因素密切相关^[7],临床可分为湿热郁蒸证、寒湿阻滞证、瘀积发黄证,治疗多以清热

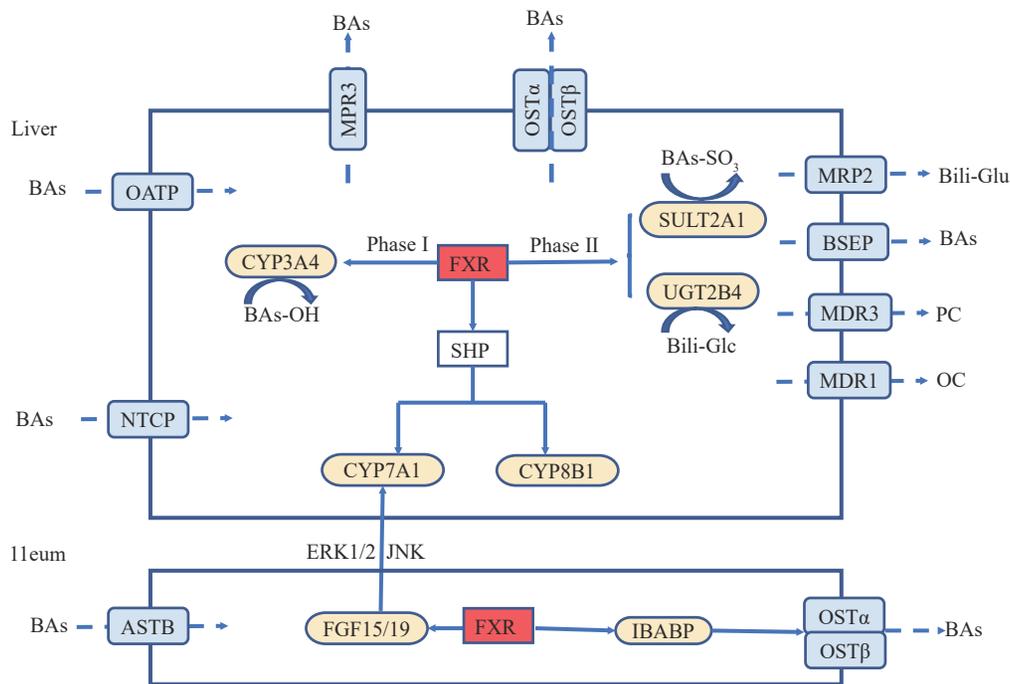


图1 FXR对胆汁酸合成、转运和代谢的调节作用

利湿、温中健脾、行气化痰通络为主^[8]。

2.1 清热利湿类中药及其活性成分

湿热郁蒸证是胆汁淤积最常见的证候,临床常用清热利湿类中药治疗。

2.1.1 中药复方

茵陈蒿汤则是湿热郁蒸证最常用的治疗方剂。Yan等^[9]采用 α -萘基异硫氰酸酯(α -naphthylisothiocyanate, ANIT)诱导的雄性Wistar大鼠胆汁淤积模型,观察茵陈蒿汤对胆汁淤积的保护作用,发现茵陈蒿汤可以恢复ANIT大鼠中降低的FXR,并上调其靶基因BSEP、MRP2、MRP3、MRP4的mRNA表达,促进胆汁酸分泌,下调回肠ASBT的表达,使胆汁酸重吸收减少,排泄增加,从而减轻胆汁淤积。Cai等^[10]通过二甲基亚硝胺诱导构建肝纤维化模型,并予茵陈蒿汤干预治疗,发现茵陈蒿汤可以上调FXR、SHP等基因的表达,从而抑制胆汁酸合成的负反馈通路,减少胆汁酸的合成,减轻肝内胆汁淤积,改善肝脏病理改变。

大黄硝石汤为仲景治疗湿热黄疸、热重于湿且兼里实证的代表方之一,由大黄、芒硝、黄柏、栀子组成,具有清热通便,祛湿除黄的功效。Xue等^[11]通过3,5-二乙氧基羰基-1,4-二氢-2,4,6-三甲基吡啶(DDC)诱导小鼠慢性胆汁淤积模型,使用大黄硝石汤治疗4周后,发现小鼠的炎症反应和肝细胞损伤明显改善,主要是通过上调胆汁酸代谢酶(CYP2B10、CYP3A11、UGT1A1)和胆汁酸外排转运蛋白(BSEP、MRP3、MDR2)的基因表达,从而维持胆汁酸的动态平衡,这可能与上调FXR有关。

茵栀黄制剂是目前儿科临床治疗胆汁淤积最常用的中成药,具有清热解毒、利湿退黄的功效。李润等^[12]采用17- α -乙炔雌二醇皮下注射SD孕鼠建立妊娠期肝内胆汁淤积症大鼠模型,研究茵栀黄颗粒的保护机制,发现茵栀黄颗粒可下调孕鼠肝脏FXR的表达,并降低其下游靶基因MRP2的表达,使胆汁和粪便中胆汁酸的排泄增加,减轻胆汁淤积。吴海滨^[13]研究发现茵栀黄注射液可以有效改善肝内胆汁淤积大鼠湿热证的相关症候群,减轻胆汁淤积造成的肝脏损害,主要是通过干预FXR上调BSEP的表达起作用。

Wang等^[14]以清热、除湿、祛黄为治则拟消炎利胆方治疗肝内胆汁淤积症,并采用网络药理学构建了消炎利胆方潜在的分子靶点,随后以ANIT诱导大鼠胆

汁淤积模型,发现消炎利胆方促进胆汁酸转运,减少胆汁酸合成和重吸收,主要通过上调肝组织中FXR、SHP、BSEP和MRP2的表达,下调CYP7A1和NTCP的表达,促进回肠中IBABP和OST α/β 的表达而实现,提示消炎利胆方作用下FXR介导的胆汁酸合成、转运和重吸收途径被激活。

2.1.2 单味中药及其活性成分

茵陈是临床上用于治疗各种黄疸性肝胆疾病的主要药物,绿原酸和滨蒿内酯为茵陈中主要有效成分。Zhu等^[15]通过实验表明绿原酸可以诱导胆管结扎胆汁淤积性肝损伤大鼠SIRT1的表达,SIRT1是一种蛋白去乙酰化酶,在代谢和适应性调控过程中起重要作用,SIRT1的增加可能通过去乙酰化激活FXR和过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α),下调胆管结扎大鼠摄取转运体NTCP、有机阴离子转运蛋白(OATP1A4、OATP1B2)和胆汁酸合成酶CYP7A1、CYP8B1的表达,上调外排转运体BSEP和MRP2和胆红素代谢酶UGT1A1的表达,促进胆红素和胆汁酸的代谢和外流,从而减轻胆汁淤积性肝损伤。

熊胆草,又名溪黄草,常用于治疗肝炎、胆囊炎、胆管炎等疾病。闵剑斌^[16]通过实验发现溪黄草水提液及活性成分迷迭香酸能显著上调FXR基因表达,促进胆汁酸转运体BSEP、MRP2基因转录与蛋白表达,能改善ANIT诱发的肝内胆汁淤积大鼠胆汁代谢,使胆汁酸排泄增加,以保护肝脏。

柴胡具有保肝利胆、镇痛解热等药理活性,临床常用于治疗因肝郁气滞所致的感冒、头痛、胆结石、胆汁返流性胃炎等,其皂苷类成分是发挥保肝利胆作用的主要成分。吴莉^[17]通过研究小鼠肝脏中13种FXR靶基因和回肠中9种FXR靶基因发现,不同种类柴胡皂苷可基于FXR反馈调节胆汁酸合成代谢来发挥利胆作用。

栀子具有清热利湿的功效,可用于治疗湿热黄疸。京尼平苷酸为栀子的主要有效成分,陈浩等^[18-19]研究结果表明京尼平苷酸可以增加因ANIT诱导的胆汁淤积大鼠的胆汁流量,其作用机制可能是通过激活FXR,上调肝脏MRP2、BSEP基因和蛋白的表达,促进胆汁酸排除,减少肝脏胆汁酸蓄积。

龙胆主要功效为清热燥湿,泻肝胆火,常以单药或以主药的复方制剂用于各类黄疸疾病的治疗。徐

美丽^[20]通过实验研究表明龙胆水提取物可以通过 FXR-SHP 通路反馈性抑制 CYP7A1 的表达,激活肝细胞膜上 BSEP 和 MRP2 的转录,下调 NTCP 的表达,使胆汁酸合成,排泄增加,摄入减少,恢复胆汁酸的动态平衡,从而起到肝脏保护作用。

动物胆汁是我国应用历史悠久的传统中药材,主要来源包括猪、蛇、鸡、牛,主要活性成分为胆汁酸类,具有清热解毒、明目、清肺化痰等功效。Li 等^[21]研究发现鸡胆汁粉可诱导 ANIT 小鼠肝脏 FXR 的表达,促进其下游基因(BSEP、MRP2 和 UGT1A1)的表达,逆转了胆汁酸代谢紊乱,抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)介导的炎症反应,最终减轻了胆汁淤积性肝损伤。

牛黄具有清热解毒,清心开窍,豁痰定惊的作用。牛黄中所含有的两种酸性肽类成分,能防止毒物对肝脏的损害。Xiang 等^[22]通过实验表明牛黄给药后能提高了 17-乙炔雌二醇诱导的胆汁淤积大鼠肝脏中 MRP3、MRP4 mRNA 的表达,并使 MRP2 和 BSEP 水平显著升高,显著的降低血清和肝脏胆汁酸的水平,而这些作用可被 FXR 拮抗剂阻断,表明牛黄是激活 FXR 信号通路发挥作用的,通过减少门静脉循环对胆汁酸的摄取,增加肝细胞对胆汁酸的排泄,从而维持胆汁淤积大鼠的胆汁酸稳态。

蒲公英是一味常用的清热解毒类中药,同时还具有清肝利胆等作用。吕渭升^[23]研究发现蒲公英乙酸乙酯提取物及其活性成分咖啡酸能不同程度地缓解 ANIT 导致的胆汁异常蓄积病变,主要通过上调 FXR 的表达发挥作用,以负反馈下调胆汁酸合成酶 CYP7A1 的表达,减少胆汁酸的合成;同时,激活肝细胞膜上 BSEP 的转录,促进胆汁酸的外排,从而达到保肝利胆作用。

胡黄连具有清热燥湿的功效,可用于治疗小儿黄疸。Li 等^[24]通过实验研究表明胡黄连苷 II 通过激活 FXR 来调节胆汁酸转运蛋白和酶基因的表达,机制主要包括:上调 NTCP 和 BSEP 的表达,增加肝脏对胆汁酸的摄取和外排;降低胆汁酸合成酶 CYP7A1 和 CYP8B1 的表达来抑制胆汁酸的合成;同时上调 UGT1A1 和 SULT2A1 的表达促进胆汁酸代谢。

泽泻主要成分三萜类化合物具有广泛的生物活性,如保护肝脏等。实验研究表明泽泻 B23-乙酸酯、泽泻 M23-乙酸酯和泽泻 A23-乙酸酯等三萜类化合物可以激活 FXR 信号通路,通过上调 UGT1A1 和

SULT2A1,下调 CYP7A1 和 SLCO1A1,增加胆汁酸的代谢和转运,减少胆汁酸在肝细胞内的蓄积和胆盐的合成,缩小胆酸池的大小,从而减轻胆汁淤积^[25]。

众多的肝脏和胆道疾病常采用单味大黄或以大黄为主要药物的复合制剂改善胆汁淤积,其主要活性成分是大黄素。研究发现大黄素通过刺激 FXR 通路发挥作用^[26],可使其下游分子中与胆汁酸合成有关的 SHP、胆汁酸解毒通路中的 UGT2B4 及胆汁酸转运酶 BSEP 表达升高,使胆汁酸合成减少,解毒及转运增加,减轻了胆汁淤积的发生,从而减轻了肝细胞损害^[27]。

此外,藏药“亚吉玛”(裸茎金腰)具有利胆退黄、清热利湿的作用,主治黄疸、胁痛,是藏医用于治疗肝胆疾病的良药。周燕飞等^[28]通过实验表明“亚吉玛”提取物可以显著上调 ANIT 诱导肝内胆汁淤积小鼠肝组织中的 FXR、BSEP、MRP2 mRNA,明显下调 CYP7A1 mRNA 的表达,剂量依赖性的降低模型小鼠的血清谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)等水平,改善肝脏病理改变。作用机制可能与激活 FXR 及靶基因,减少肝细胞内胆汁酸合成,增加胆汁酸及其盐向肝外排泄有关。

藏药獐牙菜具有清热利湿,解毒,疏肝利胆的功效,主要用于治疗急、慢性肝炎,胆囊炎等。实验研究表明獐牙菜可上调 ANIT 诱导胆汁淤积大鼠肝脏的 FXR、BSEP、MRP2、MDR2 蛋白和 mRNA 的表达,显著降低血清 ALT、AST、血清碱性磷酸酶(ALP)、TBIL 和胆汁酸(TBA)水平的升高,改善肝脏病理和胆汁流动^[29]。

以上研究均表明中药及其活性成分可通过调控 FXR 受体上调胆汁酸代谢酶和胆汁酸外排转运蛋白的基因表达,和/或下调其下游靶基因的表达或回肠 ASBT 的表达,从而减轻肝内胆汁淤积。

2.2 健脾温中类中药及其活性成分

寒湿阻滞证也是胆汁淤积常见的证候之一,常用健脾温中化湿类中药治疗。

2.2.1 中药复方

刘成海教授自拟胆淤方用于治疗脾肾两虚型原发性胆汁性胆管炎。郝娟等^[30]研究发现胆淤方可以减轻 DDC 诱导的胆管炎小鼠的肝内胆汁淤积和胆管周围炎,保护肝细胞,其机制可能与激活胆汁酸受体 FXR,促进其表达有关。

黄芪汤来自《太平惠民和剂局方》，重用黄芪为君，辅以甘草，具有益气补虚之功，可以用来治疗慢性胆汁淤积性肝病。Qiu等^[31]基于靶向代谢组学研究ANIT构建的胆汁淤积Wistar大鼠模型发现，ANIT的干预可以显著改变大鼠胆汁酸和游离脂肪酸的体内平衡，而黄芪汤及其主要提取物黄芪总苷能通过改善胆汁酸转运蛋白、核受体和膜受体来恢复改变的胆汁酸和游离脂肪酸的代谢，从而对胆汁淤积性肝损伤起保肝作用，其中核受体主要包括FXR、孕烷X受体、组成型雄甾烷受体、维生素D受体。

2.2.2 单味中药及其活性成分

人参的主要活性成分人参皂苷Rg1已被证明在多种肝脏疾病中发挥有效作用。Xiao等^[32]研究发现，人参皂苷Rg1可以改善ANIT诱导的胆汁淤积大鼠肝组织病理损害，促进胆汁分泌，使血清转氨酶活性正常化，其保护机制可能与激活FXR、调节肝脏转运蛋白和代谢酶有关。

陈皮具有理气健脾，调中燥湿的作用。橙皮苷是从中药陈皮中分离出来的一种黄酮苷，具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗癌等作用，近年发现橙皮苷尚有保护肝细胞的作用。Zhang等^[33]通过分子对接技术表明橙皮苷可能是潜在的FXR激动剂，体外研究发现，橙皮苷干预HepaRG细胞后能明显缓解细胞内胆酸盐的蓄积毒性，将HepaRG细胞FXR沉默后作用消失，推测橙皮苷的减毒机制可能与激活FXR有关；进一步体内研究表明，橙皮苷对ANIT诱导的胆汁淤积小鼠有治疗作用，可能与激活FXR受体，调控其下游靶基因的表达有关，橙皮苷可上调小鼠肝脏的FXR、SHP、OATP1A1、BSEP和MRP2的表达，下调NTCP、CYP7A1和CYP27A1的表达，促进肝脏胆汁酸的分泌，抑制胆汁酸在肝脏的摄取和合成，从而减轻胆汁淤积。

甘草酸为甘草的主要活性成分，具有保肝、免疫调节、抗炎、抗病毒等药理作用。Wu等^[34]通过研究表明甘草酸苷的主要代谢成分18 β -甘草次酸通过Sirt1激活FXR，上调SHP、BSEP、MRP3的表达，促进胆汁酸外排，减轻肝细胞间胆汁酸稳态失调，从而对ANIT诱导的胆汁淤积起到保护作用。

何首乌具有补肝益肾、养血祛风的功效，近年来国内外对其相关不良反应的报道日益增多，主要涉及胆汁淤积、肝功能受损等。而We等^[35]通过全面研究何首乌在胆汁酸合成、转运和调节中的作用，认为短期

内何首乌治疗不仅不会引起肝脏损伤，还能促进胆汁酸肠肝循环，改变肠道胆汁酸的组成，激活肠道FXR-Fgf15信号，进而抑制肝脏CYP7A1的表达。

2.3 行气化痰通络类中药及其活性成分

瘀积发黄证也是胆汁淤积较为常见的证候之一，常用行气化痰通络类中药治疗。

2.3.1 中药复方

胆宁片是常用的利胆方剂，用于治疗肝郁气滞、湿热未清证。有研究证实其对ANIT所致的肝损伤胆汁淤积有保护作用，且呈剂量依赖性^[36]。Yang等^[37]进一步筛选了胆宁片中的高浓度化合物，认为姜黄素是最有希望触发FXR的化合物，进一步实验表明姜黄素一方面通过FXR调节胆汁酸信号通路，抑制胆汁酸合成，加速胆汁酸外排，使胆酸池正常化，另一方面可以通过FXR调节炎症信号通路对胆汁淤积性肝损伤有保护作用。

2.3.2 单味中药及其活性成分

虎杖具有活血散瘀、利湿退黄的功效，白藜芦醇是虎杖的主要活性成分之一。Ding等^[38]通过实验发现白藜芦醇是FXR的激动剂，在体外具有FXR激活作用，在体内通过调节FXR对ANIT诱导的胆汁淤积小鼠起保护作用，作用机制可能与调节BA稳态、改善肝损伤和减轻炎症反应有关，这些作用均是以FXR依赖的方式调节的。

在胆汁淤积性肝病慢性化的过程中，针对肝络气滞血瘀的特点，可采用舒肝通络法以改善胆汁淤积，其中代表药之一便是鸡血藤。覃仁武等^[39]研究发现鸡血藤可以改善ANIT诱导的肝内胆汁淤积SD大鼠肝功能及肝脏病理结构，其机制可能与上调FXR及其下游靶基因SHP、UGT2B4、BSEP的表达有关，从而抑制肝内胆汁酸的合成和重吸收，促进胆汁酸的解毒和转运。

“络以辛为泄”，辛温药可疏通络脉、祛除肝络之中的寒湿之邪。桂枝配合不同的药物在肝病各个时期均有较好的疗效。蔡昕^[40]研究发现桂枝可以缓解ANIT诱导的肝内胆汁淤积，减轻肝细胞损伤，可能是通过FXR-SHP、FXR-UGT2B4及FXR-BSEP信号通路来调控胆汁酸的合成、解毒和代谢来发挥作用。

2.4 其他

柯里拉京是一种逆没食子酸鞣质，存在于多种草药植物中，具有抗炎、抗病毒、抗氧化等广泛的药

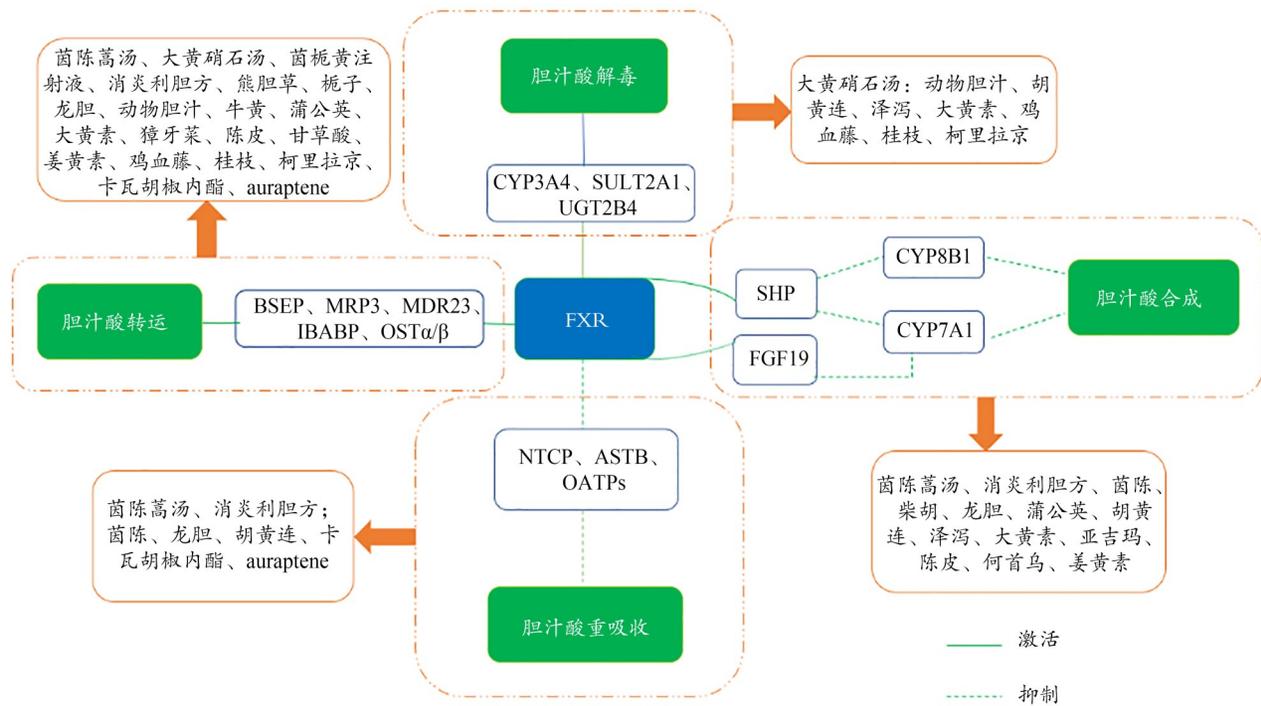


图2 中药及其活性成分抗胆汁淤积作用机制

理活性。Yang等^[41]通过研究表明柯里拉京可以通过刺激FXR相关途径在肝细胞中发挥保护作用,用不同浓度的柯里拉京干预细胞和动物模型后,FXR、SHP1、SHP2、UGT2B4、BSEP、MRP2和SULT2A1的mRNA和蛋白水平显著升高,CYP7A1、CYP7B1和NTCP的mRNA和蛋白水平降低,影响胆汁酸的合成、解毒和运输,从而维持胆汁酸稳态,改善肝内胆汁淤积。

卡瓦胡椒内酯是从热带灌木卡瓦胡椒中分离出来的天然产物,具有保肝、抗氧化、抗肿瘤等作用。Dong等^[42]采用体内外实验成功验证卡瓦胡椒内酯是通过FXR信号通路来改善雌激素引起的胆汁淤积,其机制是卡瓦胡椒内酯诱导BSEP、MRP2的表达,抑制NTCP的表达,增加胆汁流量和胆汁酸输出,同时抑制CYP7A1、CYP8B1和诱导SULT2A1的表达,胆汁酸的合成减少,代谢增加,从而改善胆汁淤积。FXR表达质粒增强了卡瓦胡椒内酯的作用,但FXR siRNA则使其失效。

auraptene是一种存在于葡萄柚等柑橘类水果皮中的简单香豆素,研究发现^[43]auraptene对17α-雌二醇

诱导的胆汁淤积有保护作用,主要与FXR介导的基因调控有关,auraptene能诱导胆汁淤积小鼠BSEP和MRP2表达增加,下调NTCP表达,增加胆汁酸的外排,抑制胆汁酸的摄取,抑制CYP7A1和CYP8B1表达而减少胆汁酸的合成,同时诱导SULT2A1的表达来促进胆汁酸的代谢,从而改善胆汁淤积。

FXR是胆汁酸合成、转运和排泄的关键调节因子,它通过多条通路影响肝脏内胆汁酸的稳态。而中医药对黄疸的治疗已近千年,中药具有多成分、多靶点作用的优势。上述文献研究也表明中药复方、中药单体及其活性成分均能通过调控FXR调节体内胆汁酸稳态,缓解肝内胆汁淤积,保护肝脏免受损伤。因此,研究基于调控FXR治疗肝内胆汁淤积性肝病的中草药及其活性成分,具有重要的临床意义。

随着中医药在治疗肝胆疾病中特有优势的彰显,中医药治疗肝内胆汁淤积性肝病越来越被世人所认可,显示了广阔的应用前景。针对FXR这一重要靶点,从中药及其活性成分中寻找FXR激动剂类似物,有望成为未来肝内胆汁淤积性肝病相关药物研究与开发的新策略。

参考文献

- Hilscher MB, Kamath PS, Eaton JE. Cholestatic liver diseases: a primer for generalists and subspecialists. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(10): 2263-2279.
- Karpen S J. Pediatric cholestasis: Epidemiology, genetics, diagnosis, and current management. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 2020, 15(3): 115-119.
- Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64(1): 154-168.
- 中华医学会肝病学会, 陆伦根, 蔡晓波, 等. 胆汁淤积性肝病管理指南(2021). *中华内科杂志*, 2021, 60(12): 1075-1087.
- 艾国, 颜耀东, 黄正明. 基于调控法尼醇X受体的中药治疗肝内胆汁淤积的研究进展. *中草药*, 2017, 48(19): 4077-4088.
- Panzitt K, Wagner M. FXR in liver physiology: Multiple faces to regulate liver metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(7): 166133.
- 方晶, 薛博瑜. 中医药治疗肝内胆汁淤积的机制研究进展. *环球中医药*, 2014, 7(3): 233-237.
- 顾敏勇, 杨燕, 孙彦丽, 等. 中医儿科临床诊疗指南·胎黄(修订). *中医儿科杂志*, 2018, 14(2): 5-9.
- Yan J Y, Xie G X, Liang C G, et al. Herbal medicine Yinchenhaotang protects against α -naphthylisothiocyanate-induced cholestasis in rats. *Sci Rep*, 2017, 7: 4211.
- Cai F F, Wu R, Song Y N, et al. Yinchenhao Decoction alleviates liver fibrosis by regulating bile acid metabolism and TGF- β /smad/ERK signalling pathway. *Sci Rep*, 2018, 8: 15367.
- Xue H Y, Fang S, Zheng M, et al. Da-Huang-Xiao-Shi Decoction protects against 3, 5-diethoxycarbonyl-1, 4-dihydroxycollidine-induced chronic cholestasis by upregulating bile acid metabolic enzymes and efflux transporters. *J Ethnopharmacol*, 2021, 269: 113706.
- 李润, 叶晓秀, 李贵平, 等. 茵栀黄颗粒对17- α -乙炔雌二醇诱发的肝内胆汁淤积孕大鼠的肝保护作用机制研究. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(17): 2646-2649.
- 吴海滨. 基于FXR探讨利胆退黄法治疗肝内胆汁淤积的的机制及临床研究. 广州: 广州中医药大学博士学位论文, 2014, 39-65.
- Wang M Q, Liu F L, Yao Y F, et al. Network pharmacology-based mechanism prediction and pharmacological validation of Xiaoyan Lidan formula on attenuating alpha-naphthylisothiocyanate induced cholestatic hepatic injury in rats. *J Ethnopharmacol*, 2021, 270: 113816.
- Zhu L L, Wang L, Cao F, et al. Modulation of transport and metabolism of bile acids and bilirubin by chlorogenic acid against hepatotoxicity and cholestasis in bile duct ligation rats: Involvement of SIRT1-mediated deacetylation of FXR and PGC-1 α . *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2018, 25(3): 195-205.
- 闵剑斌. 溪黄草水提液对胆汁淤积大鼠模型药效作用机制及PK-PD研究. 广州: 广州中医药大学硕士学位论文, 2016, 52-60.
- 吴莉. 基于Fxr受体柴胡皂苷类成分的利胆作用机制研究. 太原: 山西大学硕士学位论文, 2018, 31-43.
- 陈浩, 石思, 闵剑斌, 等. 京尼平苷酸对siRNA介导BRL-3A细胞中FXR基因沉默后MRP2和BSEP表达的影响. *中华中医药杂志*, 2016, 31(5): 1590-1594.
- 陈浩, 李甲, 胡蕾, 等. 基于Sirt1-FXR通路探究京尼平苷酸对胆汁淤积大鼠胆汁酸肝肠循环的影响. *中华中药杂志*, 2019, 44(4): 787-795.
- 徐美丽. 龙胆水提物通过FXR及其靶基因对胆汁淤积大鼠保护作用的机制研究. 广州: 广州中医药大学硕士学位论文, 2014, 13-33.
- Li Y F, Wu J S, Li Y Y, et al. Chicken bile powder protects against α -naphthylisothiocyanate-induced cholestatic liver injury in mice. *Oncotarget*, 2017, 8(57): 97137-97152.
- Xiang D, Yang J Y, Liu Y N, et al. *Calculus bovis sativus* improves bile acid homeostasis via farnesoid X receptor-mediated signaling in rats with estrogen-induced cholestasis. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 48.
- 吕渭升. 基于FXR的蒲公英乙酸乙酯提取物利胆作用研究. 广州: 广州中医药大学硕士学位论文, 2015, 36-56.
- Li T T, Xu L J, Zheng R Y, et al. Picroside II protects against cholestatic liver injury possibly through activation of farnesoid X receptor. *Phytomedicine*, 2020, 68: 153153.
- Huo X K, Liu J, Yu Z L, et al. *Alisma orientale* extract exerts the reversing cholestasis effect by activation of farnesoid X receptor. *Phytomedicine*, 2018, 42: 34-42.
- Xiong X L, Ding Y, Chen Z L, et al. Emodin rescues intrahepatic cholestasis via stimulating FXR/BSEP pathway in promoting the canalicular export of accumulated bile. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 522.
- 丁艳, 徐芳, 熊小丽, 等. 法尼醇X受体在急性淤胆型肝炎大鼠模型中的表达及大黄素的干预作用. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(4): 424-429.
- 周燕飞, 钟国跃, 朱继孝, 等. 藏族药“亚吉玛”(裸茎金腰)提取物对ANIT致肝内胆汁淤积小鼠的保护作用及机制的探讨. *中国中药杂志*, 2019, 44(5): 1058-1063.
- Xu L L, Sheng T T, Liu X L, et al. Analyzing the hepatoprotective effect of the *Swertia cineta* Burkill extract against ANIT-induced cholestasis in rats by modulating the expression of transporters and metabolic enzymes. *J Ethnopharmacol*, 2017, 209: 91-99.
- 郝娟, 黄恺, 陶艳艳, 等. 胆淤方对胆汁淤积模型小鼠胆管周围炎与FXR1表达的影响. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(10): 776-781.
- Qiu J N, Yan J Y, Liu W, et al. Metabolomics analysis delineates the therapeutic effects of Huangqi Decoction and astragalosides on α -naphthylisothiocyanate (ANIT)-induced cholestasis in rats. *J Ethnopharmacol*, 2021, 268: 113658.

- 32 Xiao Q, Zhang S J, Ren H N, *et al.* Ginsenoside Rg1 alleviates ANIT-induced intrahepatic cholestasis in rats via activating farnesoid X receptor and regulating transporters and metabolic enzymes. *Chem Biol Interact*, 2020, 324: 109062.
- 33 Zhang G Q, Sun X H, Wen Y J, *et al.* Hesperidin alleviates cholestasis via activation of the farnesoid X receptor *in vitro* and *in vivo*. *Eur J Pharmacol*, 2020, 885: 173498.
- 34 Wu S Y, Cui S C, Wang L, *et al.* 18 β -Glycyrrhetic acid protects against α -naphthylisothiocyanate-induced cholestasis through activation of the Sirt1/FXR signaling pathway. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(12): 1865-1873.
- 35 Wei J, Chen J, Fu L, *et al.* Polygonum multiflorum Thunb suppress bile acid synthesis by activating Fxr-Fgf15 signaling in the intestine. *J Ethnopharmacol*, 2019, 235:472-480.
- 36 Ding L, Zhang B, Zhan C, *et al.* Danning tablets attenuates α -naphthylisothiocyanate-induced cholestasis by modulating the expression of transporters and metabolic enzymes. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14:249.
- 37 Yang F, Tang X W, Ding L L, *et al.* Curcumin protects ANIT-induced cholestasis through signaling pathway of FXR-regulated bile acid and inflammation. *Sci Rep*, 2016, 6: 33052.
- 38 Ding L, Zhang B, Li J, *et al.* Beneficial effect of resveratrol on α -naphthyl isothiocyanate-induced cholestasis via regulation of the FXR pathway. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1863-1872.
- 39 覃仁武, 蔡昕, 邱绍勤, 等. 基于 FXR 通路探讨鸡血藤对 ANIT 诱导的肝内胆汁淤积模型大鼠的作用及机制. *湖北中医药大学学报*, 2021, 23(1): 5-10.
- 40 蔡昕. 桂枝基于 FXR 相关通路治疗 ANIT 诱导的肝内胆汁淤积大鼠的作用机制研究. 武汉: 湖北中医药大学硕士学位论文, 2020, 9-27.
- 41 Yang F, Wang Y, Li G, *et al.* Effects of corilagin on alleviating cholestasis via farnesoid X receptor-associated pathways *in vitro* and *in vivo*. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(5): 810-829.
- 42 Dong R C, Wang J Q, Gao X G, *et al.* Yangonin protects against estrogen-induced cholestasis in a farnesoid X receptor-dependent manner. *Eur J Pharmacol*, 2019, 857:172461.
- 43 Wang J, Fu T, Dong R, *et al.* Hepatoprotection of auraptene from the peels of citrus fruits against 17 α -ethinylestradiol-induced cholestasis in mice by activating farnesoid X receptor. *Food Funct*, 2019, 10(7): 3839-3850.

Advances in the Study of Anti-cholestasis of Herbs and Its Active Components Based on Regulation of Farnesoid X Receptor

Guo Ziyun, Du Lina, Zhang Yanju, Yang Yan

(National Center for Children's Health, China/Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

Abstract: Farnesoid X receptor (FXR) is a kind of bile acid receptor, which belongs to the nuclear receptor superfamily. It is mainly distributed in liver, small intestine, pancreas, kidney and adrenal gland. It can regulate bile acid, cholesterol metabolism, lipid and glucose homeostasis. FXR has become an important drug target for the treatment of intrahepatic cholestatic liver disease because of its core role in bile acid synthesis, transport and excretion. This paper will review the literature related to the pharmacological research of traditional Chinese medicine and its active components against cholestasis based on the regulation of farnesoid X receptor, in order to explore the mechanism of traditional Chinese medicine and its active components in the treatment of intrahepatic cholestatic liver disease by regulating farnesoid X receptor.

Keywords: Farnesoid X receptor, Intrahepatic cholestatic liver disease, Traditional Chinese medicine and its active components, Regulation, Research progress

(责任编辑: 李青, 审稿人: 王瑀、张志华)