

综述

核受体PPAR、FXR、LXR在非酒精性脂肪肝中的调节作用和靶点

单朋涛^{1,2}, 葛文静², 付俊敏², 李兵杰^{1,2}, 梁瑞峰^{1,2*}

(¹河南中医药大学药学院, 郑州 450046;

²河南省中西医结合医院/河南省中医药研究院中药研究所, 郑州 450004)

摘要: 核受体(nuclear receptors, NRs)是依赖配体激活的转录因子, 经配体活化后参与众多物质调控, 与多种疾病如代谢性疾病、炎症、癌症等密切相关。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)、法尼基衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)和肝脏X受体(liver X receptor, LXR)是NRs家族重要成员, 在调控肝脏脂肪合成、胆固醇代谢、脂肪酸氧化、炎症反应以及促纤维因子表达等过程发挥重要作用, 成为非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的治疗靶点。本文简要综述了PPARs、FXR和LXR在肝脏脂质代谢和炎症信号中的作用以及在NAFLD疾病中的调控机制、外源性配体和相互作用的研究进展, 以期为NAFLD的治疗提供新思路。

关键词: 核受体; 非酒精性脂肪肝; 脂质代谢

The regulation and target of nuclear receptors PPAR, FXR and LXR in nonalcoholic fatty liver disease

SHAN Pengtao^{1,2}, GE Wenjing², FU Junmin², LI Bingjie^{1,2}, LIANG Ruifeng^{1,2*}

(¹School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; ²Henan Integrative Medicine Hospital/Institute of Chinese Materia Medica, Henan Academy of Chinese Medicine, Zhengzhou 450004, China)

Abstract: Nuclear receptors (NRs), as ligand-dependent transcription factors, are involved in the regulation of many substances after ligand activation, and are closely related to many diseases such as metabolic diseases, inflammation, and cancer. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), farnesoid X receptor (FXR) and liver X receptor (LXR), as important members of the NRs family, play an important role in the regulation of liver fat synthesis, cholesterol metabolism, fatty acid oxidation, inflammatory response and the expression of fibrogenic factors. They have become therapeutic targets for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). This paper briefly reviews the molecular roles of PPARs, FXR and LXR in liver lipid metabolism and inflammatory signals, as well as the regulatory mechanisms, exogenous ligands and interactions in NAFLD diseases, in order to provide new ideas for the treatment of NAFLD.

Key Words: nuclear receptor; nonalcoholic fatty liver; lipid metabolism

收稿日期: 2023-02-17

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81873022); 河南省中医药科研重大专项(2019ZYD09); 河南省中医药科研专项普通课题(2019ZY2014)

第一作者: E-mail: 1608846553@qq.com

*通信作者: E-mail: lrf2359@163.com

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指没有过度饮酒及其他肝病原因(病毒、药物、毒素、自身免疫性疾病等)的一种慢性肝病,主要与肥胖、血脂异常、2型糖尿病密切相关,现已成为全球范围内迅速发展的健康问题,全球患病率约占成年人总数的四分之一^[1]。NAFLD可以从无炎症的单纯脂肪变性为特征性的非酒精性脂肪肝到以肝脏脂肪变性伴炎症和肝细胞气球样变为特征的非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH),甚至发展为晚期纤维化、肝硬化和肝癌,给人类带来巨大负担^[2]。核受体(nuclear receptors, NRs)作为DNA结合转录因子超家族,在生长、发育、炎症和代谢等多个生理过程中发挥调节作用。随着人类对NAFLD的不断重视, NRs在NAFLD发病机制中的重要作用逐渐被发现。

脂质代谢是机体能量和物质来源的重要生命过程,其稳态失衡则会导致重大代谢性疾病,如肥胖、糖尿病、NAFLD和动脉粥样硬化等,严重威胁人类健康。NRs家族由7个亚家族组成,其中NR1亚家族多为亲脂性信号分子,主要与能量代谢有关。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)、法尼基衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)、肝脏X受体(liver X receptor, LXR)作为NR1亚家族中具有特征性配体的脂质代谢调节因子,参与营养物质在肠道的吸收、从肠道-肝脏向脂肪组织和肌肉等外周组织分布等过程。进食后,肠道中FXR被胆汁酸(bile acids, BAs)激活,促进营养物质吸收,肝脏中FXR促进餐后脂蛋白的清除,PPARs、LXR加速脂肪酸的分解代谢,且三者之间存在密切的相互作用关系,共同维护能量平衡。鉴于PPARs、FXR、LXR在肠-肝-脂肪轴功能障碍和脂质代谢失衡中的中心调节作用,认为PPARs、FXR、LXR是有希望的治疗靶点,并取得了重要研究进展。本文主要对重点关注的PPARs、FXR、LXR三种NRs的不同亚型及分布特征,在肝脏脂质代谢、炎症中的生理功能,对NAFLD的调控作用、其外源性配体以及在脂质代谢中的互作关系进行综述,以期为药物研究提供参考。

1 PPARs在肝脏生理和NAFLD治疗中的作用

1.1 PPARs概述

PPARs是由脂肪酸及其衍生物激活的核受体超家族一员,分为PPAR α 、PPAR β/δ 和PPAR γ 三种亚型,以不同转录活性调控多种基因的表达,在脂质代谢、炎症以及细胞增殖中发挥重要作用。三种亚型在不同组织中分布略有差异。PPAR α 主要表达于脂肪酸较为丰富的肝脏和骨骼肌中,调节脂肪酸的分解代谢。PPAR β/δ 表达较为广泛,在肝脏、骨骼肌、心脏、肠道、肾脏和皮肤中表达相对丰富,与组织发育和再生、能量和脂质代谢、炎症、胰岛素敏感性密切相关^[3]。PPAR γ 在哺乳动物中存在两种亚型,PPAR γ 1广泛分布于体内,可在各种组织和细胞中表达,PPAR γ 2主要在脂肪组织中表达,控制脂质储存和脂肪细胞分化^[4]。

1.2 PPARs在肝代谢中的作用

PPARs的三种异构体在体内的功能、组织分布和配体敏感性上存在一定的差异,但均在肝脏脂肪酸代谢方面发挥重要作用。其中PPAR α 被肝脏脂肪酸配体激活后大量表达,发挥脂质调节中心作用,PPAR β/δ 与PPAR γ 分布相对较低,主要在肝细胞、Kupffer细胞和肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)中表达^[5]。三种亚型的结构和转录活性虽然有所差异,但经配体活化后均可以调节细胞内脂肪酸的活化、结合和摄取,促进甘油三酯分解与合成,并具有抗炎等保护作用,PPARs在肝脏中通常与维甲酸X受体以异二聚体形式与特定DNA反应元件结合,从而介导脂蛋白代谢中多个基因的转录,在NAFLD治疗中具有潜在作用。

研究表明,NAFLD患者肝脏中PPAR α 与PPAR β/δ 的表达及活性显著降低^[6,7]。这两种亚型缺失可以直接促进胆固醇、脂肪酸和甘油三酯生物生成的关键转录因子胆固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)的表达,加速脂肪合成。PPAR γ 具有脂肪生成作用,可以介导脂肪生成基因如活化功能2和白细胞分化抗原36的表达,诱导游离脂肪酸摄取的同时诱导脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)和乙酰辅酶A羧化酶1表达,促使细胞内甘油

三酯的积累^[8]。因此, PPARs调节异常会造成体内脂肪酸氧化受损和代谢率降低, 导致肝脏脂质大量积聚, 脂质稳态失衡, 加速肝脏脂肪变性。PPAR α 也可通过与LXR信号通路的交叉调节间接抑制SREBP-1c的表达, 改善NAFLD遗传小鼠模型中的肝脂肪变性^[9]。此外, Sanderson等^[10]发现, 小鼠肝脏中PPAR α 与PPAR β/δ 可以诱导主要载脂蛋白(apolipoprotein, APO) A1/A2的表达, 调控脂质运输, 减少脂肪变性, PPAR β/δ 缺失还使肝葡萄糖激酶的表达式减少, 导致血浆中葡萄糖水平升高和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平降低。PPAR γ 与PPAR α 、PPAR β/δ 在调节肝脏脂肪积累方面可能相互矛盾, 这也是临床PPAR γ 激动剂应用面临的主要副作用, 但抗炎及逆转纤维化能力已经在很多NAFLD研究中被认可^[8,11]。

在炎症方面, 肝脏脂质累积可以诱导Kupffer细胞激活后释放炎症因子, 促进NASH的发展。Ahrens等^[12]发现, NASH患者肝脏中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-1 β 等炎症因子均可以结合特定因子以抑制PPAR α 和PPAR β/δ 的表达, 从而减弱脂肪酸氧化, 加重NASH和肝纤维化。Chen等^[13]发现, 内源性PPAR α 配体可能通过抑制转化生长因子- β 的表达, 减少肝脏HSC的活化, 改善蛋氨酸胆碱缺乏饲料(methionine and choline deficient L-amino acid diet, MCD)饮食小鼠的肝脏纤维化。PPAR β/δ 的激活可以抑制转录激活蛋白3的表达, 增加肝脏自噬细胞, 激活腺苷酸活化蛋白激酶从而阻止肝脏脂肪变性, 改善炎症和肝损伤^[14]。PPAR γ 可以通过促进选择性巨噬细胞M2活化并抑制传统巨噬细胞M1激活的方式减少TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)的释放, 同时促进HSC活化, 调节促炎和促纤维蛋白原基因表达, 减轻炎症和纤维化, PPAR γ 现已成为减少肝损伤的关键因素^[8]。Yu等^[11]证实了在接受MCD饮食诱导的纤维化性脂肪性肝炎小鼠中, PPAR γ 可以通过减少HSC增殖, 诱导细胞周期停滞和凋亡, 逆转肝纤维化。另外, Huang等^[15]证明, 脂肪细胞应激反应关键因子聚ADP-核糖聚合酶1在高脂肪饮食(high fat diet, HFD)诱导的NAFLD小鼠体内大量激活, 可通过抑制该因子表达进而减少

对PPAR α 的抑制, 改善HFD诱导的肝脂肪变性和炎症, 对NAFLD的治疗具有临床意义。

1.3 PPARs外源性配体治疗NAFLD

PPARs在肝脏代谢中发挥关键作用。研究表明, PPARs与NAFLD密切相关, 为PPARs靶向治疗NAFLD提供了依据^[6]。第一代外源性PPAR α 激动剂贝特类药物如非诺贝特、吉非贝齐和苯扎贝特已成功通过临床试验治疗血脂障碍, 但目前关于PPAR α 激动剂改善人类NASH组织病变的研究尚不完善; GW501516、GW0742、MBX-8025等PPAR β/δ 激动剂已在实验室证明对于血脂异常和NAFLD的显著作用, 但在人类临床试验中的安全性和有效性需要进一步研究。PPAR γ 激动剂噻唑烷二酮能够有效阻止肝脏脂肪变性和炎症, 改善NAFLD临床症状, 不足之处表现在逆转纤维化的能力较弱, 并可能导致肥胖增加等副作用^[16]。

尽管PPARs激动剂在人类临床应用中存在很多局限, 但针对NAFLD和相关疾病激动剂的开发仍受到广泛关注。Pemafibrate(K-877)、DY121是近期开发的具有选择靶向性PPAR α 激动剂, 其高度特异性显示出了更有效的PPAR α 激活效果, 能够更好地促进脂质代谢, 并可以降低贝特类激动剂的副作用^[17,18]。Elafibranor(GFT505)是一种新型PPAR α/β 双激动剂, 对肝脏脂肪变性、炎症和纤维化有改善作用^[19]。PPAR α/γ 双激动剂Saroglitazar最近在印度批准用于治疗动脉粥样硬化和血脂异常, 与非诺贝特和吡格列酮相比, 该药物更有效地减少了NAFLD和NASH患者的脂肪变性、肝细胞肿胀、纤维化和坏死性炎症^[20]。Lanifibranor(IVA-337)是一种可以靶向PPARs三种亚型的全激动剂, 可以改善MCD小鼠肝脏脂肪变性和炎症, 目前正在进行2期临床试验^[21]。同时, 合成或天然配体诱导的肝脏PPARs激动剂的联合应用也为NAFLD提供了一种有前景的治疗策略。

2 FXR在肝脏生理和NAFLD治疗中的作用

2.1 FXR概述

FXR是一种代谢性核受体, 1999年被鉴定为BAs受体。FXR在胃肠、肝脏、肾脏、肾上腺中富集, 肝脏和肠道中表达水平最高, 不仅参与胆汁酸信号传导, 调控胆汁酸合成和转运, 还可以调

节葡萄糖稳态、脂质和胆固醇代谢等其他生理功能以及抑制炎症。此外,FXR在肾脏、脂肪组织、胰腺、心血管系统和肿瘤发生中具有多种功能,是全身能量稳态关键的代谢调节器^[22]。已知的FXR可分为FXR α 和FXR β 两种亚型,人类和啮齿动物中的单个FXR α 基因可编码FXR α (1-4)四种不同的亚型,且具有组织特异性,可以选择性激活代谢调节基因从而在不同器官中差异性表达,在人类肝脏中FXR α 1/2占主导地位,其中FXR α 2最为活跃,其表达水平可为新型FXR激动剂敏感性测试提供依据^[23]。FXR β 是人类的假基因,主要存在动物体中。内源性配体胆汁酸或人工合成配体除少数与靶基因反应元件直接结合外,大部分与FXR结合后的核受体构型发生变化,并招募转录协同调节因子,与维甲酸X受体形成异二聚体后结合到靶基因启动子FXR响应元件上,发挥转录调节作用^[24]。

2.2 FXR在肝代谢中的作用

FXR在肝-肠循环中丰富表达,可通过调节BAs代谢和脂肪合成基因表达等方式促使脂质平衡,发挥重要的生理学功能。NAFLD患者血清中BAs水平与疾病严重程度相关,FXR激活可以调控BAs生物合成基因,避免有毒BAs的肝内积累,改善肝损伤和肝纤维化。胆酸盐外排泵(bile salt export pump, BSEP)在维持体内胆酸盐平衡发挥重要作用,BSEP表达减少可使肝内胆酸盐达到中毒水平,导致胆汁淤积性肝中毒和糖脂代谢异常,FXR作为BSEP的重要调节因子,能够激活BSEP的近端启动子,调节胆汁酸对应转运蛋白表达,减少肝脏胆汁淤积^[25]。小异二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP)作为FXR的直接靶基因,可以与FXR相互作用并反式调控代谢通路,抑制肝受体同系物-1和肝细胞核因子4 α 介导的胆固醇7 α 羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)、胆固醇12 α 羟化酶的表达,从而抑制胆汁酸合成。在脂肪酸氧化、甘油三酯代谢方面,FXR-SHP介导的信号通路负反馈抑制靶基因SREBP-1c的表达,诱导脂蛋白脂酶活化,减少脂质在肝脏中的合成并促进甘油三酯分解和脂肪酸氧化,改善脂质代谢^[26]。FXR-SHP还可通过与PPAR α 的交互作用,诱导脂肪酸 β 氧化相关基因的表达以及促进肝脏中成纤维细胞生长因子21的分泌,增加脂肪酸氧

化,减少脂肪生成,防止脂肪变性^[27]。另外,FXR激活后可以协同调控APOC2/C3的表达,促进脂蛋白酯酶对甘油三酯的水解,降低血浆中的甘油三酯水平^[28]。FXR激活还能诱导ATP结合盒蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC) G5/G8表达,调控肝-肠循环中胆肠道胆固醇分泌,调节胆固醇分解、转运和脂蛋白代谢,维持脂质稳态^[29]。

在炎症和抗纤维化方面,FXR可通过FXR-PPAR γ 或FXR-SHP-TIMP途径阻止HSC活化,减少脂肪生成,抑制促纤维化细胞因子的产生。研究发现,敲除FXR基因的小鼠不仅胆汁酸产量增加,还出现了脂肪变性、炎症和纤维化的NASH表型,而FXR-SHP激活又能够阻止转化生长因子- β 转录,从而减少HSC活化,改善肝脏纤维化^[30]。在MCD饮食并用WAY-362450治疗小鼠中,FXR激活降低了炎症浸润和MCP-1水平^[31]。核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)是炎症反应和细胞增殖的核心转录调节因子,FXR活化可反式抑制肝细胞NF- κ B活化,降低其他促炎细胞因子如TNF- α 、IL-6等活性,显示出抗炎和抗纤维化特性^[32]。

2.3 FXR外源性配体治疗NAFLD

FXR作为BAs稳态、脂质和葡萄糖代谢的关键调节因子,其激动剂正在不断开发并尝试治疗NAFLD。类固醇类FXR激动剂奥贝胆酸有望成为NAFLD的有效治疗剂,临床上已用于治疗胆汁淤积性肝病。Regenerate实验显示,对NASH患者进行18个月的奥贝胆酸治疗周期后,发现肝纤维化得到改善,但对NASH的消退无统计学意义,这可能直接限制了其临床用途^[33]。

非甾体激动剂GW4064和WAY-362450是FXR的高亲和力激动剂,可以降低MCD饮食诱导的NASH模型小鼠的甘油三酯和胆固醇水平,除此之外,WAY-362450还改善了肝脏炎症和纤维化,但潜在的肝胆毒性和低生物利用度等不利因素仍未得到改善^[34]。目前针对NAFLD的新型FXR激动剂正在接受临床评估,其中LJN452在2期临床试验中显示可以降低NAFLD患者的肝酶和肝脂肪含量,EDP-305、GS-9674同样证明能够促使肝脏脂质稳态平衡、炎症减少和纤维化降低,反映出对NAFLD的改善作用^[35-37]。一些肠限制性非甾体

FXR激动剂如fexaramine-3可以诱导肠道靶基因成纤维细胞生长因子19的表达,减轻小鼠体重、降低胰岛素抵抗并改善肝脏脂肪变性^[38]。

FXR激动剂与其他治疗剂联合改善NAFLD纤维化可能获得更好的临床效果,并可以减轻瘙痒等副作用。郝平海团队^[39]提出FXR激动剂和胰天蛋白酶抑制剂的联合使用已在临床前研究中得到验证,具有增强疗效作用。Loomba等^[40]发现,非甾体FXR激动剂GS-9674与脂肪生成抑制剂firsocostat的联合应用可以减少NASH中的脂肪变性、小叶炎症和气球样变,显著降低纤维化程度,为药物研发提供新思路。

3 LXR在肝脏生理和NAFLD治疗中的作用

3.1 LXR概述

作为配体调节转录因子,LXR在调节脂肪酸、胆固醇和葡萄糖代谢以及控制炎症方面发挥核心作用。LXR分为LXR α 和LXR β 两种亚型,LXR α 在肝脏、脂肪组织、肾上腺、肾脏和巨噬细胞中水平表达较高,LXR β 则广泛表达。它们可通过24(S)、25环氧胆固醇、25羟基胆固醇和22(R)羟基胆固醇等胆固醇衍生物氧化甾醇配体激活后发挥双向调节作用,调节肝脏甘油三酯合成并转运至外周组织,又能反向激活胆固醇转运,从而保护肝外组织免受胆固醇过量吸收而产生的毒性^[41]。

3.2 LXR在肝代谢中的作用

LXR的激活可以调节代谢基因的表达,在肝脏胆固醇稳态调节和脂肪酸代谢过程中发挥重要作用。在啮齿动物中,LXR α 可以上调CYP7A1并抑制胆固醇12 α 羟化酶基因表达,直接调节胆固醇的分解代谢,减少胆固醇在肠道中的吸收。然而,小鼠CYP7A1启动子中的LXR反应元件在人类基因序列中不保守,目前尚未确认人类胆汁酸合成的调节是否与LXR存在依赖性关系。LXR还可以诱导ABCA1/G1基因的表达,促使细胞内胆固醇由巨噬细胞向HDL和APO转移,导致胆固醇反转运至肝脏^[42]。SREBP-1c是甘油三酯和脂肪酸合成的关键因子,LXR通过诱导SREBP-1c的表达,引起脂肪合成基因如FAS、乙酰辅酶A羧化酶和硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)激活,促进脂质合成并调节脂肪酸和甾醇稳态。

LXR同样是肝脏炎症基因表达的重要调节因子。LXR激活后调控脂质代谢,同时促进内皮功能修复和抑制趋化因子、黏附分子、典型炎症因子(如一氧化氮合酶、环氧合酶2、MCP-1)表达。研究发现,配体活化的LXR可激活ABCA1转运体的转录,改变膜胆固醇稳态,抑制模式识别受体下游的NF- κ B和丝裂原活化蛋白激酶信号通路介导的炎症信号^[43]。LXR α 的表达水平还与巨噬细胞的极化有关,LXR α 基因过表达可以促使M2型巨噬细胞极化,通过调节胆固醇稳态从而减轻炎症和纤维化^[44]。此外,O'Mahony等^[45]发现,与正常小鼠相比,LXR基因缺失小鼠中胶原蛋白和 α -肌动蛋白比例增加,LXR可能通过抑制HSC活化过程中Ras相关蛋白Rab-18的信号传导,改善肝脏纤维化。

3.3 LXR外源性配体治疗NAFLD

人类肝脏中LXR表达量与NAFLD严重程度呈正相关,且与配体结合后发挥双重作用。LXR活化虽然可以抑制炎症和改善动脉粥样硬化,但也能促进肥胖和肝脂肪变性的发展,抑制LXR则可以减轻肝脂肪变性和继发的纤维化,致使LXR在疾病预防和发展中的作用存在争议。目前最常用的两种LXR激动剂分别为LXR α/β 双激动剂GW3965和选择性LXR α 激动剂T0901317,T0901317同时也是一种有效的孕甾烷X受体激动剂。它们能够通过促进巨噬细胞中胆固醇外排、HDL逆转胆固醇转运,从而阻止动脉粥样硬化的发展,但可能诱发肝脏脂肪变性和高甘油三酯血症,其中T0901317比GW3965诱导的脂肪变性更严重^[46]。研究发现,载有LXR激动剂的仿生纳米载体如Lyp-1-GW3965-liposomes、D-napg-gffyl-T0901317-nanohydrogel不仅可以增强药物靶向性,还能够显著减少肝脏甘油三酯积累和脂肪生成,仿生纳米载体的应用为LXR激动剂治疗NAFLD带来巨大潜力^[47,48]。

合成LXR拮抗剂可减少NAFLD动物模型中的肝脂肪酸合成,减少肝脏甘油三酯积累,并尝试用于治疗NASH。SR9238是针对肝脏设计的LXR拮抗剂,可以有效抑制肝脏脂肪生成和肝脏脂质积累,并避免外围组织中胆固醇逆向运输,显著改善HFD诱导的NAFLD模型小鼠的肝脂肪变性、炎症及纤维化,不足之处在于可能会增加NAFLD肝

病患者发生动脉粥样硬化的风险。该团队在SR9238基础上研究了LXR拮抗剂GSK2033的作用,发现FAS和SREBP-1c的表达被激活而非抑制,同时可以抑制SCD1表达,但对肝脏脂肪炎症与变性无显著影响。更重要的是GSK2033表现出显著的混杂性,可以靶向其他核受体,并明显改变肝脏基因表达,表明LXR可能与其他核受体在脂肪变性过程中存在相互作用关系^[49]。总之,LXR配体在NAFLD治疗中的安全性和有效性还需要进一步的研究与评估。

4 PPARs、FXR、LXR在NAFLD脂质代谢中的相互作用

PPARs、FXR、LXR作为对脂质敏感性核受体,可通过介导脂肪生成、脂肪酸氧化、胆汁酸代谢、脂肪变性以及炎症和纤维化发展改善NAFLD(图1),且三种核受体在NAFLD多条脂质代谢通路中存在相互作用。研究发现,在NAFLD小鼠模型中,通过配体激活FXR可以诱导PPAR α 的表达,促进甘油三酯的降解和脂肪酸氧化,但FXR基因缺失小鼠体内的PPAR α 表达增加,提示FXR与PPAR α 可能存在协同与互补关系,LXR则可以通过

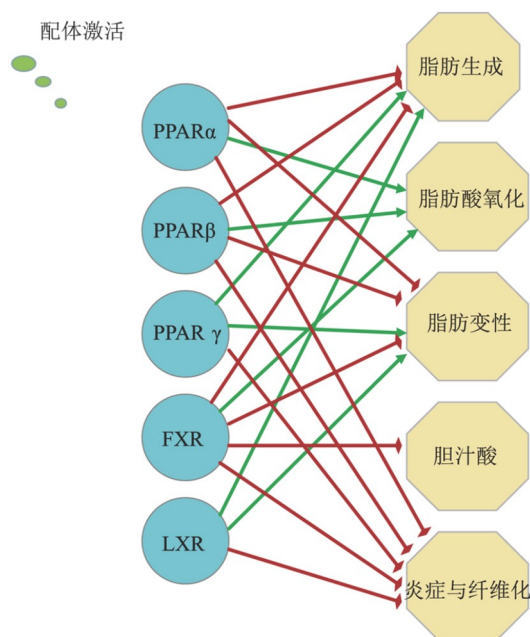
配体激活显著降低PPAR α 的mRNA水平,发挥与FXR相反的作用^[50]。不仅如此,PPAR α 激活也可以降低LXR诱导的SREBP-1c启动子活性,同时LXR也可通过相互作用阻碍PPAR α 的信号传导^[51]。FXR与PPARs相互作用中,FXR基因敲除小鼠PPAR γ 表达增高^[50]。脂肪细胞中的FXR也可以作为PPAR γ 的靶基因,通过辅助PPAR γ 激活增加SCD表达,促使脂肪组织中脂肪生成,但关于FXR调节脂肪生成作用仍存在争议^[52]。

FXR与LXR同样存在相互作用关系,Dong等^[53]通过分析仓鼠基因组序列,证实清道夫受体B族I型基因激活主要取决于FXR与LXR之间的相互作用,但在人类基因序列中的相互作用途径仍需进一步研究。在对NAFLD患者的肝脂肪代谢研究中发现,随着肝脏脂质沉积的增加,FXR蛋白水平与LXR、SREBP-1c基因表达量呈负相关,提示FXR激活可能通过抑制LXR、SREBP-1c下调脂质合成基因表达,进而减少肝脏脂质生成^[54]。尽管PPARs、FXR、LXR相互作用关系多数是在体外实验中进行研究的,但对于NAFLD的治疗和药物开发具有深远意义。

5 结论与展望

NR1重要成员PPARs、FXR和LXR联系密切,在肝-肠-脂肪轴和能量平衡中扮演重要角色,本文就这三种核受体对肝脏脂质代谢和炎症信号、脂肪性肝病发展的作用,相关配体研究进展(表1),以及在NAFLD脂质代谢中的相互作用进行了概述,以期为进一步理解核受体PPARs、FXR、LXR在NAFLD中的调节作用核靶点研究提供参考。

PPARs、FXR、LXR相关配体已在NAFLD疾病体外模型中达到改善脂质代谢和控制炎症、纤维化发展等预期效果,而关于NRs协同治疗NAFLD过程的研究较少,探究NRs之间串扰关系对脂质代谢的影响道阻且长。并且单一靶向的NAFLD治疗药物在临床中疗效受到限制,它们的安全性仍需要进一步评估。因此,在挖掘更加有效、稳定的单一激动剂的同时,应该进一步研究与证实PPARs、FXR、LXR在NAFLD中的交叉调节机制,尝试开发多项配体激动剂以及不同NRs激动剂的联合应用,如双/三激动剂、激动剂/拮抗剂



注: → 促进; → 抑制; ● 外源或内源性配体

图1 PPARs、FXR、LXR在肝脏中的作用关系

表1 PPARs、FXR、LXR在NAFLD中调节代谢和炎症

核受体	主要组织	内源性配体	主要作用机制	外源性配体	参考文献
PPAR α	肝脏	脂肪酸	抑制SREBP-1c, 激活APO表达; 抑制炎症因子活化; 抑制转化生长因子- β 表达, 减少HSC活化	贝特类; Pemafibrate; Elafibranor*; DY121; Saroglitazar*; Lanifibranor*	[9,10,12,13,17-21]
PPAR β	肝脏	脂肪酸	抑制SREBP-1c, 激活APO和肝葡萄糖激酶的表达, 诱导自噬细胞活化; 抑制转录激活蛋白3和炎症因子活化	GW501516; GW0742; MBX-8025*; Elafibranor*; Lanifibranor*	[10,12,14,19,21]
PPAR γ	脂肪	脂肪酸	激活活化功能2和白细胞分化抗原36基因; 诱导FAS和乙酰辅酶A羧化酶1表达; 促进巨噬细胞M2活化、抑制炎症; 减少HSC增值	噻唑烷二酮*; Saroglitazar*; Lanifibranor*	[8,11,16,20,21]
FXR	肝脏、肠	胆汁酸	激活BSEP, 抑制CYP7A1、SREBP-1c表达, 激活ATP结合盒转运蛋白家族成员G5/G8; 促进成纤维细胞生长因子21, 协同调控APOC2/C3; 抑制HSC活化、促纤维因子及炎症因子表达	奥贝胆酸*; GW4064; LJN452*; WAY-362450; EDP-305*; GS-9674*; Fexaramine-3	[25-38]
LXR α/β	肝脏	氧甾酮	促进CYP7A1、SREBP-1c表达; 促进M2巨噬细胞极化, 诱导ABCA1/G1基因表达; 抑制趋化因子、炎症因子、HSC活化	GW3965; T0901317; SR9238; GSK2033; Lyp-1-GW3965-liposomes; D-napg-gffy-T0901317-nanohydrogel	[42-49]

注: * 处于临床试验阶段的调控药物

组合、组织特异性激动剂/阻断剂结合等, 有望为未来治疗NAFLD夯实基础。

参考文献

- [1] Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: implications for liver transplantation. *Transplantation*, 2019, 103(1): 22-27
- [2] Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*, 2021, 397(10290): 2212-2224
- [3] Girroir EE, Hollingshead HE, He P, et al. Quantitative expression patterns of peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ (PPAR β/δ) protein in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 371(3): 456-461
- [4] Sun Y, Zhai G, Pang Y, et al. PPAR gamma2: the main isoform of PPAR γ that positively regulates the expression of the chicken Plin1 gene. *J Integr Agr*, 2022, 21(8): 2357-2371
- [5] Boeckmans J, Natale A, Rombaut M, et al. Anti-NASH drug development hitches a lift on PPAR agonism. *Cells*, 2019, 9(1): 37
- [6] Francque S, Verrijken A, Caron S, et al. PPAR α gene expression correlates with severity and histological treatment response in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 2015, 63(1): 164-173
- [7] Zarei M, Barroso E, Palomer X, et al. Hepatic regulation of VLDL receptor by PPAR β/δ and FGF21 modulates non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Metab*, 2018, 8: 117-131
- [8] Skat-Rørdam J, Højland Ipsen D, Lykkesfeldt J, et al. A role of peroxisome proliferator-activated receptor γ in non-alcoholic fatty liver disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 124(5): 528-537
- [9] Fernández-Alvarez A, Alvarez MS, Gonzalez R, et al. Human SREBP1c expression in liver is directly regulated by peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α). *J Biol Chem*, 2011, 286(24): 21466-21477
- [10] Sanderson LM, Boekschoten MV, Desvergne B, et al. Transcriptional profiling reveals divergent roles of PPAR α and PPAR β/δ in regulation of gene expression in mouse liver. *Physiol Genomics*, 2010, 41(1): 42-52
- [11] Yu J, Zhang S, Chu ESH, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors gamma reverses hepatic nutritional fibrosis in mice and suppresses activation of hepatic stellate cells *in vitro*. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(6): 948-957
- [12] Ahrens M, Ammerpohl O, von Schönfels W, et al. DNA methylation analysis in nonalcoholic fatty liver disease suggests distinct disease-specific and remodeling signatures after bariatric surgery. *Cell Metab*, 2013, 18(2): 296-302
- [13] Chen L, Li L, Chen J, et al. Oleylethanolamide, an endogenous PPAR- α ligand, attenuates liver fibrosis targeting hepatic stellate cells. *Oncotarget*, 2015, 6(40): 42530-42540
- [14] Tong L, Wang L, Yao S, et al. PPAR δ attenuates hepatic steatosis through autophagy-mediated fatty acid oxidation.

- [Cell Death Dis](#), 2019, 10(3): 197
- [15] Huang K, Du M, Tan X, et al. PARP1-mediated PPAR α poly(ADP-ribosyl)ation suppresses fatty acid oxidation in non-alcoholic fatty liver disease. [J Hepatol](#), 2017, 66(5): 962-977
- [16] Said A, Akhter A. Meta-analysis of randomized controlled trials of pharmacologic agents in non-alcoholic steatohepatitis. [Ann Hepatol](#), 2017, 16(4): 538-547
- [17] Sugimoto R, Iwasa M, Eguchi A, et al. Effect of pemafibrate on liver enzymes and shear wave velocity in non-alcoholic fatty liver disease patients. [Front Med](#), 2023, 10: 1073025
- [18] Yu DD, Van Citters G, Li H, et al. Discovery of novel modulators for the PPAR α (peroxisome proliferator activated receptor α): potential therapies for nonalcoholic fatty liver disease. [Bioorg Med Chem](#), 2021, 41: 116193
- [19] Ratzu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor α and δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. [Gastroenterology](#), 2016, 150(5): 1147-1159.e5
- [20] Siddiqui MS, Parmar D, Sheikh F, et al. Saroglitazar, a dual PPAR α/γ Agonist, improves atherogenic dyslipidemia in patients with non-cirrhotic nonalcoholic fatty liver disease: a pooled analysis. [Clin Gastroenterol Hepatol](#), 2023. doi: 10.1016/j.cgh.2023.01.018
- [21] Francque SM, Bedossa P, Ratzu V, et al. A randomized, controlled trial of the pan-ppar agonist lanifibranor in NASH. [N Engl J Med](#), 2021, 385(17): 1547-1558
- [22] Baptissart M, Vega A, Martinot E, et al. Farnesoid X receptor α : a molecular link between bile acids and steroid signaling? [Cell Mol Life Sci](#), 2013, 70(23): 4511-4526
- [23] Ramos PJ, Milona A, Morris I, et al. FXR isoforms control different metabolic functions in liver cells via binding to specific DNA motifs. [Gastroenterology](#), 2020, 159(5): 1853-1865.e10
- [24] Brahma M, Ghosal S, Maruthi M, et al. Endocytosis of LXRs: signaling in liver and disease. [Prog Mol Biol Transl Sci](#), 2023, 194: 347-375
- [25] Petrov PD, Soluyanov P, Sánchez-Campos S, et al. Molecular mechanisms of hepatotoxic cholestasis by clavulanic acid: Role of NRF2 and FXR pathways. [Food Chem Toxicol](#), 2021, 158: 112664
- [26] 马继征, 朱佳杰, 宋德超, 等. 基于FXR/SHP/SREBP-1c及FXR/ApoC通路探讨健脾升清方对非酒精性脂肪性肝病大鼠脂代谢的作用. [北京中医药大学学报](#), 2023, 46(2): 196-206
- [27] Akinrotimi O, Riessen R, VanDuyne P, et al. Small heterodimer partner deletion prevents hepatic steatosis and when combined with farnesoid X receptor loss protects against type 2 diabetes in mice. [Hepatology](#), 2017, 66(6): 1854-1865
- [28] Wang S, Sheng F, Zou L, et al. Hyperoside attenuates non-alcoholic fatty liver disease in rats via cholesterol metabolism and bile acid metabolism. [J Adv Res](#), 2021, 34: 109-122
- [29] Xu Y, Li F, Zalzal M, et al. Farnesoid X receptor activation increases reverse cholesterol transport by modulating bile acid composition and cholesterol absorption in mice. [Hepatology](#), 2016, 64(4): 1072-1085
- [30] Carino A, Biagioli M, Marchianò S, et al. Disruption of TGF β -SMAD3 pathway by the nuclear receptor SHP mediates the antifibrotic activities of BAR704, a novel highly selective FXR ligand. [Pharmacol Res](#), 2018, 131: 17-31
- [31] 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 Hepatol](#), 2009, 51(2): 380-388
- [32] Bijmans ITGW, Guercini C, Ramos Pittol JM, et al. The glucocorticoid mometasone furoate is a novel FXR ligand that decreases inflammatory but not metabolic gene expression. [Sci Rep](#), 2015, 5(1): 14086
- [33] Younossi ZM, Ratzu 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. [Lancet](#), 2019, 394(10215): 2184-2196
- [34] Ma Y, Huang Y, Yan L, et al. Synthetic FXR agonist GW4064 prevents diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. [Pharm Res](#), 2013, 30(5): 1447-1457
- [35] 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 Med Chem](#), 2017, 60(24): 9960-9973
- [36] Erstad DJ, Farrar CT, Ghoshal S, et al. Molecular magnetic resonance imaging accurately measures the antifibrotic effect of EDP-305, a novel farnesoid X receptor agonist. [Hepatol Commun](#), 2018, 2(7): 821-835
- [37] Patel K, Harrison SA, Elkhatab M, et al. Cilofexor, a nonsteroidal FXR agonist, in patients with noncirrhotic NASH: a phase 2 randomized controlled trial. [Hepatology](#), 2020, 72(1): 58-71
- [38] Wang H, He Q, Wang G, et al. FXR modulators for enterohepatic and metabolic diseases. [Expert Opin Ther Pat](#), 2018, 28(11): 765-782
- [39] Wang H, Zhao Z, Zhou J, et al. A novel intestinal-restricted FXR agonist. [Bioorg Med Chem Lett](#), 2017, 27

- (15): 3386-3390
- [40] Loomba R, Noureddin M, Kowdley KV, et al. Combination therapies including cilofexor and firsocostat for bridging fibrosis and cirrhosis attributable to NASH. *Hepatology*, 2021, 73(2): 625-643
- [41] Wang B, Rong X, Palladino END, et al. Phospholipid remodeling and cholesterol availability regulate intestinal stemness and tumorigenesis. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(2): 206-220.e4
- [42] Bischoff ED, Daige CL, Petrowski M, et al. Non-redundant roles for LXR and LXR in atherosclerosis susceptibility in low density lipoprotein receptor knockout mice. *J Lipid Res*, 2010, 51(5): 900-906
- [43] Cariello M, Piccinin E, Moschetta A. Transcriptional regulation of metabolic pathways via lipid-sensing nuclear receptors PPARs, FXR, and LXR in NASH. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(5): 1519-1539
- [44] Liu M, Yang W, Liu S, et al. LXR α is expressed at higher levels in healthy people compared to atherosclerosis patients and its over-expression polarizes macrophages towards an anti-inflammatory M Φ 2 phenotype. *Clin Exp Hypertens*, 2018, 40(3): 213-217
- [45] O'Mahony F, Wroblewski K, O'Byrne SM, et al. Liver X receptors balance lipid stores in hepatic stellate cells through Rab18, a retinoid responsive lipid droplet protein. *Hepatology*, 2015, 62(2): 615-626
- [46] Li N, Wang X, Xu Y, et al. Identification of a novel liver X receptor agonist that regulates the expression of key Cholesterol homeostasis genes with distinct pharmacological characteristics. *Mol Pharmacol*, 2017, 91(4): 264-276
- [47] Benne N, Martins Cardoso R, Boyle AL, et al. Complement receptor targeted liposomes encapsulating the liver X receptor agonist GW3965 accumulate in and stabilize atherosclerotic plaques. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(10): 2000043
- [48] Ma C, Feng K, Yang X, et al. Targeting macrophage liver X receptors by hydrogel-encapsulated T0901317 reduces atherosclerosis without effect on hepatic lipogenesis. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(7): 1620-1638
- [49] Griffett K, Burris TP. Promiscuous activity of the LXR antagonist GSK2033 in a mouse model of fatty liver disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 479(3): 424-428
- [50] Li YY, Cao CY, Zhou Y, et al. The roles and interaction of FXR and PPARs in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Arab J Gastroenterol*, 2020, 21(3): 162-168
- [51] Ide T, Shimano H, Yoshikawa T, et al. Cross-talk between peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and liver X Receptor (LXR) in nutritional regulation of fatty acid metabolism. II. LXRs suppress lipid degradation gene promoters through inhibition of PPAR signaling. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(7): 1255-1267
- [52] Qi W, Clark JM, Suvorov A, et al. Ivermectin decreases triglyceride accumulation by inhibiting adipogenesis of 3T3-L1 preadipocytes. *Food Chem Toxicol*, 2019, 131: 110576-110583
- [53] Dong B, Singh A, Guo G, et al. Activation of FXR by obeticholic acid induces hepatic gene expression of SR-BI through a novel mechanism of transcriptional synergy with the nuclear receptor LXR. *Int J Mol Med*, 2019, 43(5): 1927-1938
- [54] 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. *Hepatol Int*, 2010, 4(4): 741-748