

法尼酯 X 受体与肠道疾病的关系

齐艳荣^{1,2}, 曹海龙², 高建新¹, 钱晶瑶¹, 王邦茂²

(1. 天津海滨人民医院消化科, 天津 300280; 2. 天津医科大学总医院消化科)

[摘要] 法尼酯 X 受体(FXR)是胆汁酸的生理性受体,可以感知细胞内胆汁酸水平,是调节胆汁酸代谢及转运的关键物质。研究 FXR 与肠道疾病的关系,有助于进一步了解 FXR 的作用机制,为早期发现和治疗肠道疾病提供新靶点。

[关键词] 肠疾病;胆酸类;转录因子

中图分类号:R574 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2017.04.041

The progress in the research of Farnesoid X Receptor in the development of the intestinal diseases

Qi Yanrong*, Cao Hailong, Gao Jianxin, Qian Jingyao, Wang Bangmao (* Department of Digestive, Tianjin Haibin People's Hospital, Tianjin 300280, China)

Corresponding author: Gao Jianxin, Email: 13821652351@139.com

[Abstract] Farnesoid X Receptor is the physiology receptor of bile acid. FXR can sense the bile acid on the cell level. It is the key to regulating bile acid metabolism and transport material. By researching the mechanism of FXR in the occurrence and development of intestinal diseases, this may facilitate discovering new targets for the prevention and treatment of intestinal diseases.

[Key words] Intestinal diseases; Cholic acid; Transcription factors

法尼酯 X 受体(FXR)又称为胆汁酸受体,是一种配体依赖性转录因子。FXR 可以感知细胞内胆汁酸水平,不仅在肠肝循环中能转录、调节胆汁酸和脂类代谢,而且在肠道炎症、细胞增殖及凋亡、肿瘤形成的过程中也具有重要意义。本文旨在对 FXR 和肠道疾病关系的研究进展做一阐述。

1 FXR 的结构与生理功能

FXR 首次于 1995 年由 Barry M. Forman 等发现,它是一种核受体超家族的成员,因其转录活性可被法尼酯增强而命名^[1]。FXR 具有典型的核受体结构,即氨基端配体非依赖的转录活化域、配体结合域、铰链区、DNA 结合域、羧基端配体依赖的转录活化域等^[2]。它包括 2 个主要功能区,氨基末端高度保守的 DNA 结合区和羧基末端配体结合区。FXR (又名 NR1H4)与视黄醛衍生物 X 受体(RXR,又名 NR2B1)共同形成二聚体复合物,这种复合物可以被一系列的配体激活。受配体诱导后,FXR 可形成核受体单体、同源二聚体或者与 RXR 形成异源二聚

体,调节靶基因的表达。当配体与 DNA 直接结合后,核受体空间结构发生变化,并与靶基因的激动子结合从而调节靶基因的转录。目前,FXR 基因在人类、大鼠和小鼠等多个物种已经被成功克隆。在哺乳类动物中,FXR 基因有 FXR α 和 FXR β 两种,人 FXR 基因定位于 12 号染色体(12q23.1)。研究表明,FXR 在肝脏、回肠中高水平表达,在一些非消化器官如:肾上腺、胸腺、心脏、脾脏、血管、卵巢和睾丸等呈低水平表达,甚至还发现在胎盘的滋养细胞中也有少量表达^[3]。

目前,胆汁酸是一种信号分子,越来越广泛地被认可,由它介导激活 FXR 成为糖与脂肪代谢、能量稳态维持等过程的重要途径^[4]。胆汁酸是 FXR 的天然配体,通过 FXR 介导的途径对胆汁酸的合成、代谢及转运等过程进行调控。胆汁酸包括初级胆汁酸[例如:胆酸(CA)和鹅脱氧胆酸(CDCA)]和次级胆汁酸[例如:脱氧胆酸(DCA)和石胆酸(LCA)],可以有效地激活 FXR^[5]。

基金项目:国家自然科学基金(81470796);天津滨海新区卫生局科技项目(2014BWKY028)

作者简介:齐艳荣,主治医师,Email:13820407920@163.com

通信作者:高建新,副主任医师,Email:13821652351@139.com

2 FXR 与胆汁酸的肠肝循环

胆汁酸是胆固醇在肝脏中的代谢产物,由肝脏产生并被分泌到小肠中,大部分在回肠远端被重吸收,再通过门静脉循环运回至肝脏再利用,完成胆汁酸的"肠肝循环"。在正常机体中此循环过程每天进行约 6~12 次^[6]。

胆汁酸的肠肝循环可以使有限的胆汁酸池发挥最大限度的乳化作用,以维持脂类食物的正常消化吸收。胆汁酸的代谢调节不仅在维持体内胆固醇水平的稳定方面起到重要作用,而且对葡萄糖、脂蛋白、三酰甘油等的代谢调节也起到关键作用^[7]。胆汁酸的肠肝循环受饮食和激素信号的严密调控,特定配体激活 FXR,为多基因的活化进行连续、精确、同步的应答做准备,并对肠道与肝脏进行密切协调。胆汁酸的肠肝循环通过多种转运体来共同完成。首先胆汁酸在肝细胞合成后经胆盐输出泵主动转运到胆道系统^[8]。在肝内合成的胆汁酸具有潜在毒性,因其相具有对疏水性,参与胆汁酸的解毒过程(胆汁酸氧化、硫酸盐氧化和糖苷化)的几个关键酶如肝脏在硫转移酶(SULT2A1)等都是 FXR 的靶基因。之后游离胆汁酸通过扩散作用被动重吸收进入小肠黏膜细胞,在细胞内胆汁酸与回肠胆汁酸结合蛋白(IBABP)结合,从而完成胆汁酸从小肠肠腔面向基底面的转运。

FXR 是胆汁酸的生理性受体,胆汁酸及其代谢产物是其配体。FXR 被过多的胆汁酸激活,进而激活了小分子异源二聚体伴侣(SHP),SHP 与肝受体同源物-1(LRH-1)形成一个抑制性复合物,LRH-1 是胆汁酸合成的关键酶胆固醇 7 α 羟化酶(CYP7A1)的启动子,此复合物阻断 CYP7A1 和其他 LRH-1 靶基因如类固醇 12 α 羟化酶(CYP8B1)和 SHP 本身的转录,从而来抑制胆汁酸的合成。此外,FXR 降低胆汁酸水平还可以通过促进胆汁酸的分泌和转运,抑制胆汁酸的肠肝循环,减少肠道内胆汁酸的重吸收来完成。

3 FXR 与胆汁酸性腹泻

胆汁酸不仅影响胃肠运动,还能影响肠道对水、电解质的运转,因此当回肠对胆汁酸吸收减少时,大量胆汁酸就到达结肠,即可出现腹泻,这种腹泻被称为胆汁酸性腹泻(BAD)。BAD 是由于胆汁酸吸收不良引起的腹泻,通常与回肠疾病或回肠部分切除有关,可能由于回肠部分切除后成纤维细胞生长因子 19(FGF-19)缺乏,导致胆汁酸吸收不良,而未被吸收的胆汁酸激活了肠道中液体和电解质的分泌,

从而导致腹泻。FGF19 是一种代谢调节因子,主要在肠道分泌和表达,具有激素样作用,反馈性调节胆汁酸代谢^[9]。根据引起胆汁酸肠肝循环障碍的原因,BAD 分为 3 型:I 型:最常见,为胆汁酸吸收障碍性腹泻,大多继发于回肠末端切除后,其中以回肠末端切除 <100 cm 者最多见;II 型:为先天性回肠选择性胆汁酸转运缺陷所致;III 型:为胆汁酸诱导的腹泻,该型除粪便胆汁酸排出量增加外,多伴有消化道疾病,且与回肠疾病无关,如迷走神经切断术后、胆囊切除术后等,可伴有显微镜下结肠炎^[10]。

目前越来越多的研究表明胆汁酸吸收不良引起的慢性腹泻较为常见,但容易误诊为腹泻型肠易激综合征。75Se-牛磺胆酸滞留试验(75SeHCAT),可以用来判断胆汁酸的吸收情况,目前是诊断 BAD 的金标准^[11]。另外,还有 7 α -羟基-4-胆甾烯-3-酮血清浓度检查、类脂定量测定以及粪便胆汁酸测定等方法辅助诊断。

FXR 通过诱导 SHP 的表达来下调 CYP7A1 的水平,而 CYP7A1 为胆汁酸合成途径中的关键酶,通过上述调节可控制胆固醇向胆汁酸的转变。由此可知,激活 FXR 就能够使胆汁酸的合成和三酰甘油的降低等多种药理活性受到抑制。FXR 激动剂通过刺激回肠产生 FGF-19,抑制胆汁酸合成,有望成为治疗 BAD 的重要药物靶点。奥贝胆酸亦称 INT-747 和 6 α -乙基-CDCA)是 FXR 强效激动剂,以剂量依赖性方式刺激 FGF19 的生成。有研究发现,给予特发性 BAD 患者及某些继发性疾病和回肠切除 <45 cm 的患者应用奥贝胆酸,患者的空腹血清 FGF19 显著增高,腹泻症状明显减轻^[12]。但 FXR 激动剂的临床疗效仍需进一步扩大样本量研究证实。

4 FXR 和炎症性肠病

胆汁酸与 FXR 在防止肠道细菌移位中起到重要的作用。肠道胆汁酸缺乏可导致肠黏膜屏障功能受损和细菌过度增殖,逐渐出现炎症性肠病。有研究报道,FXR 基因敲除后的小鼠肠道致病菌数量明显增加,而且其肠道上皮的黏膜屏障功能也逐渐减弱,由此肠道的炎性反应也相应增加^[13]。多项研究表明,FXR 在黏膜免疫反应中起着重要的作用,而且可减轻炎性反应,保护肠上皮屏障的完整性,抑制肠道细菌过度增长,防止细菌易位^[14-15]。FXR 激动剂 GW4064 可明显保护野生型小鼠免于出现上述反应。Renga 等^[16]建立 FXR 敲除使用硝基苯磺酸诱导的急性结肠炎小鼠模型,分别在体内和体外予 6-乙基鹅去

氧胆酸和地塞米松治疗,得出 FXR 的反应元件促进染色质回路的形成,有效增加糖皮质激素受体转录,对 FXR 介导的拮抗肠道炎症反应非常重要。FXR 配体增强了血管生成素 1 (ANG1)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和碳酸酐酶 12 (CAR12) 的 mRNA 表达,通过产生抗菌肽或者维持肠道正常酸碱度,以此来起到抗菌作用,从而使肠腔正常的生理平衡与肠上皮的屏障功能得以维持^[17]。另有研究发现,克罗恩病患者 FXR 及其靶基因的表达明显低于正常^[18],提示 FXR 对于维持肠道内稳态有重要意义。

由此可知,FXR 的缺失与下调可能导致肠道菌群的数量及构成发生变化、肠黏膜屏障功能削弱、肠道炎症反应增加。因此,FXR 对于调节肠道炎症反应及免疫状态有重要作用。

5 FXR 和结直肠癌

大量流行病学研究发现胆汁酸与大肠肿瘤之间有着密切的联系,结肠腺瘤和结肠癌的发生均与摄入高脂饮食有关,人群粪胆汁酸浓度的升高和结直肠癌发病率呈正相关^[19]。这可能是由于高脂肪饮食可引起粪次级胆汁酸含量的升高,而胆汁酸可诱导结肠上皮凋亡及基因突变,进而形成肿瘤。有研究证实,亲水性胆汁酸和疏水性胆汁酸因其各自不同的特性,对肿瘤生长有不同的作用。亲水性的 CA 和熊去氧胆酸 (UDCA) 有抑制肿瘤生长的作用,而疏水性的 DCA 和 LCA 可促进结肠癌等恶性肿瘤生长。在胆汁酸池中若亲水性胆汁酸 UDCA 处于优势地位时,就会使潜在的毒性胆汁酸在肠道的吸收下降,使水相便中的疏水性胆汁酸 DCA 的比例下降,以此起到间接保护结肠的作用,从而抑制结肠恶性肿瘤生长。疏水性胆汁酸可通过对胞膜脂质的"去垢作用"破坏细胞膜的完整,同时促进细胞内活性氧的产生,诱导细胞坏死并引起不规则增生,进而诱发细胞向恶性转化,并通过以上途径导致肿瘤发生^[20]。

FXR 不仅是调节胆汁酸代谢及转运的关键物质,而且在调控结直肠癌的发生、发展过程中发挥着重要作用。FXR 作为胆汁酸的感受器,体内持续的胆汁酸暴露必将会引起 FXR 的改变。有研究报道,持续暴露 DCA 可以导致结肠上皮细胞持续增殖,然而并不伴随其相应的凋亡,因此打破了细胞增殖与凋亡之间的平衡,稳态失衡后最终引发癌症^[21]。研究发现,FXR 表达的缺失在肠道肿瘤发生中有一定的意义。在结肠息肉中,FXR mRNA 的表达较正常黏膜组织降低,在结肠腺癌组织中表达进

一步减少。此外,在小鼠肠癌模型中,FXR 基因缺失导致肿瘤数目增多和体积增大^[22]。Modica 等^[23]建立了腺瘤性结肠息肉基因 (Apc) 突变和 FXR 基因敲除的小鼠模型,研究发现 8 周的 FXR -/- Apc +/- 小鼠在肿瘤形成之前就已经形成了大量的异常隐窝灶与腺瘤样病变,并在肠黏膜上发现大量中性粒细胞、巨噬细胞聚集与肿瘤坏死因子 α (TNF α) mRNA 的表达。研究指出 FXR 基因敲除小鼠的早期死亡率提高和肠道肿瘤进展,提示可能与 TNF α 的活性增加、中性粒细胞的活化及巨噬细胞的浸润从而激活 Wnt- β -catenin 信号通路有关。另外在 FXR 过表达的肿瘤动物模型中,FXR 的活化可明显加速肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤生长^[24]。

De Gottardi 等^[25]研究,对正常的结直肠上皮细胞、结直肠腺瘤、结直肠癌组织进行了对比,结果发现 FXR 及 IBABP 在细胞内的表达水平在结直肠肿瘤发展的不同阶段均不相同,其中在结直肠腺瘤阶段,FXR 的 mRNA 表达较正常下降 5 倍,而在结直肠癌阶段,FXR 的 mRNA 表达较正常下降 10 倍,而 IBABP 的表达在结直肠腺瘤及结直肠癌中却明显增高。Peng 等^[26]研究发现 FXR 的激活或过表达可能使表皮生长因子受体 (EGFR) 的磷酸化下调,从而使结直肠上皮细胞的增殖及结直肠肿瘤的形成受到抑制。此外,由于 SHP 可使细胞周期蛋白 D1 基因的转录过程直接下调,影响细胞周期,进而使肿瘤的发生受到抑制。而 FXR 的配体结合域和胆汁酸结合后可激活 SHP,由此推测结直肠肿瘤发生的可能机制之一为 FXR 的缺失或下调^[27]。

FXR 与结直肠肿瘤发生的相关机制可能有以下几方面:首先是 FXR mRNA 的低水平表达,这是由于 FXR 基因的缺失、下调,以及启动子甲基化的静默作用导致的^[28]。另外多项研究证实,一些增强子的过甲基化也促进了结直肠肿瘤的发生,其中特异性最高的是核受体,如孕激素、视黄酸、雌激素,都是通过该机制降低了在肿瘤细胞中的表达,因此 FXR 因过甲基化而失去了对肿瘤的调控作用,这也成为结直肠肿瘤发生的可能机制之一。此外,FXR 的低表达还与小肠刷状缘钠盐依赖的胆酸转运体的多态性以及 IBABP 的正向调节等因素有关。由此可知,FXR 基因的静默或低水平表达是肿瘤细胞凋亡减少,肿瘤细胞残存和肿瘤生成的重要环节。因此,FXR 作为激素核受体家族的一员,在肿瘤的发生以及增殖转移中发挥一定的作用。

6 展望

综上所述,目前越来越多的研究发现 FXR 与胆汁酸腹泻、炎症性肠病、结直肠癌等多种肠道疾病有着密切的联系,但许多发病机制尚未十分明确,仍亟待进一步研究。FXR 与肠道疾病关系的确立对预防和治疗肠道疾病有重要意义,将为疾病早期诊断和治疗提供了一个新的靶点和方向。

参考文献

- [1] CHIANG JY. Bile acid regulation of gene expression: role of nuclear hormone receptors [J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(4): 443-463.
- [2] LEFEBVRE P, CARIU B, LIEN F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation [J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(1): 147-191.
- [3] BOESJES M, BLOKS VW, HAGEMAN J, et al. Hepatic farnesoid X-receptor isoforms $\alpha 2$ and $\alpha 4$ differentially modulate bile salt and lipoprotein metabolism in mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115028.
- [4] FINAMORE C, FESTA C, ZAMPELLA A, et al. Navigation in bile acid chemical space: discovery of novel FXR and GPBAR1 ligands [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29320.
- [5] NOEL OF, STILL CD, GERHARD GS, et al. Bile acids, FXR, and metabolic effects of bariatric surgery [J]. *J Obes*, 2016, 2: 4390254.
- [6] ZIMMER A, GESPACH C. Bile acid and derivatives, their nuclear receptors FXR, PXR and ligands: role in health and disease and their therapeutic potential [J]. *Anticancer Med Chem*, 2008, 8(5): 540-563.
- [7] DING LL, YANG L, WANG ZT, et al. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(2): 135-144.
- [8] MATSUBARA T, LI F, GONZALEZ FJ. FXR signaling in the enterohepatic system [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 368(1): 17-29.
- [9] MROZ MS, KEATING N, WARD JB, et al. Farnesoid X receptor agonists attenuate colonic epithelial secretory function and prevent experimental diarrhoea in vivo [J]. *Gut*, 2014, 63(5): 808-817.
- [10] MILES JM, CAMILLERI M, VELLA A. Effects of metformin on bile acid metabolism in type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2014, 63(Suppl 1): A285-A286.
- [11] CAMILLERI M. Advances in understanding of bile acid diarrhea [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 8(1): 49-61.
- [12] CAMILLERI M. Bile acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy [J]. *Gut Liver*, 2015, 9(3): 332-339.
- [13] DE AGUIAR VALLIM TQ, TARLING EJ, EDWARDS PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism [J]. *Cell Metabol*, 2013, 17(5): 657-669.
- [14] RIDLON JM, KANG DJ, HYLEMON PB, et al. Bile acids and the gut microbiome [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2014, 30(3): 332-338.
- [15] BASSON A, TROTTER A, RODRIGUEZ-PALACIOS A, et al. Mucosal interactions between genetics, diet, and microbiome in inflammatory bowel disease [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 290.
- [16] RENG A, AMORE CD, CIPRIANI S, et al. FXR mediates a chromatin looping in the GR promoter thus promoting the resolution of colitis in rodents [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 77(15): 1-10.
- [17] NIJMEIJER RM, SCHAAP FG, SMITS AJJ, et al. Impact of global FXR deficiency on experimental acute pancreatitis and genetic variation in the FXR locus in human acute pancreatitis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114393.
- [18] DIJKSTRA G, HOMMES DW, DE JONG DJ, et al. Farnesoid X receptor (FXR) activation and FXR genetic variation in inflammatory bowel disease [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23745.
- [19] BONNET M, BUC E, SAUVANET P, et al. Colonization of the human gut by *E. coli* and colorectal cancer risk [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(4): 859-867.
- [20] BAJAJ JS, HEUMAN DM, HYLEMON PB, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications [J]. *J Hepatol*, 2014, 60(5): 940-947.
- [21] BERNSTEIN C, HOLUBEC H, BHATTACHARYA AK, et al. Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid [J]. *Arch Toxicol*, 2011, 85(8): 863-871.
- [22] 杨博丽, 曹海龙, 王邦茂. 次级胆汁酸与结直肠癌发生的机制研究进展 [J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(8): 568-570.
- [23] MODICA S, MURZILLI S, SALVATORE L, et al. Nuclear bile acid receptor FXR protects against intestinal tumorigenesis [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(23): 9589-9594.
- [24] BRENNER H, KLOOR M, POX CP. Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2014, 383(9927): 1490-1502.
- [25] DE GOTTARDI A, TOUFI F, MAURER CA, et al. The bile acid nuclear receptor FXR and the bile acid binding protein IBABP are differently expressed in colon cancer [J]. *Dig Dis Sci*, 2004, 49(6): 982-989.
- [26] PENG ZS, RAUFMAN JP, XIE GF. Src-mediated cross-talk between farnesoid X and epidermal growth factor receptors inhibits human intestinal cell proliferation and tumorigenesis [J]. *Plos One*, 2012, 7(10): 448-461.
- [27] HOEKE MO, HEEGSM A J, HOEKSTRA M, et al. Human FXR regulates SHP expression through direct binding to an LRH-1 binding site, independent of an IR-1 and LRH-1 [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88011.
- [28] BAILEY AM, ZHAN L, MARU D, et al. FXR silencing in human colon cancer by DNA methylation and KRAS signaling [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 306(10): G48-G58.