

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.03.044

核受体 FXR 调控 SHP 的机制及 FXR-SHP 轴在肝脏中作用的研究进展 *

张峻崎 祁 飞 徐加敏 杨依娜 唐映梅[△]

(昆明医科大学第二附属医院, 云南省肝病研究中心 云南 昆明 650033)

摘要: 法尼醇 X 受体(Farnesoid X Receptor, FXR)属于代谢性核受体,是需配体激活的转录因子,在肝脏胆汁酸、脂质代谢过程,肝脏炎症和肿瘤的发展过程中起着重要的调节作用。小异二聚体伴侣受体(Small Heterodimer Partner, SHP)是核受体超家族中的一个特殊成员,在特异的组织中作为转录调节的共抑制因子,抑制其他多种转录因子的活性,在众多代谢通路中起到了负性调节作用。近年来研究发现,核受体 FXR 通过对 SHP 的调控来实现其在肝脏的多种功能。本文着重对 FXR 调节 SHP 的机制及 FXR-SHP 轴在肝脏中作用进行综述。

关键词: 法尼醇 X 受体;小异二聚体伴侣受体;法尼醇 X 受体 - 小异二聚体伴侣受体轴;肝脏

中图分类号: Q593.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)03-592-05

Progress in the Regulation of SHP by Farnesoid X Receptor and the Functions of FXR-SHP Axis in Liver*

ZHANG Jun-qi, QI Fei, XU Jia-min, YANG Yi-na, TANG Ying-mei[△]

(The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Center of Liver Diseases, Kunming, Yunnan, 650033, China)

ABSTRACT: The farnesoid X receptor (FXR) is a member of metabolic nuclear receptors, it functions as a ligand activated transcription factor that plays an important role in the metabolism of bile acids and lipid as well as the development process of hepatitis and liver cancer. The Small heterodimer partner (SHP) is a special member of nuclear receptor superfamily. As a co-repressor in transcriptional regulation of specific tissues, SHP inhibit the activity of other transcription factors, and plays a negative regulatory role in many metabolic pathways. It has been recently reported that FXR regulates its function in the liver via SHP. This review focuses on the mechanisms of the regulation of SHP by FXR and the role of FXR-SHP axis in liver.

Key words: Farnesoid X receptor; Small heterodimer partner; FXR-SHP axis; Liver

Chinese Library Classification (CLC): Q593.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)03-592-05

前言

法尼醇 X 受体(Farnesoid X Receptor, FXR)属于核受体超家族成员^[1],其在肝脏、肠道、肾脏等器官中高度表达^[2],最早于 1995 年在大鼠肝脏中发现,因其转录活性可被生理浓度的法尼醇增强而命名。1999 年发现生理水平的胆汁酸 (Bile Acid, BA)是 FXR 的内源性配体,因此 FXR 又称为 BA 受体。除了法尼醇和胆汁酸,人们陆续发现鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸、石胆酸、GW4064 等也可以作用于 FXR 并增强它的功能^[3]。FXR 属于代谢性核受体,其主要结构包括了羧基末端配体结合区、氨基末端高度保守结合区、氨基末端的配体非依赖性转录激活功能区及羧基端有一个配体依赖性激活功能区等,具有一个典型的核受体结构^[4]。小异二聚体伴侣受体 (Small Heterodimer Partner, SHP) 作为核受体超家族中的一个特殊成员早在 1996 年被发现^[5],其编码基因被称为 Nr0b2 基因。Nr0b2 基因由 2 个外显子和 1 个内含子组成,在人类基因组中全长为 1.8kb,定位于 1 号染色体^[6]。SHP 主要表达于肝脏,因为缺少常规的 DNA 结合结

构域^[7],所以 SHP 不能直接进行转录的调控,但能作为转录调节的共抑制因子在特异的组织中抑制其他多种转录因子的活性。近年来的研究发现 FXR-SHP 轴与胆汁酸代谢、肝脏脂质代谢、肝炎及肝癌的关系极其密切,以此通路为靶向的药物临床实验也正在积极的开展,然而相关的研究进展仍然鲜为人知。所以本文着重对 FXR 调节 SHP 的机制及 FXR-SHP 轴在肝脏中的作用进行综述,旨在为 FXR-SHP 轴转录调控通路在疾病中作用机制的研究提供依据,为肝脏疾病的预防和治疗提供关键的靶点,为相关药物的设计提供参考。

1 FXR 调节 SHP 表达的机制

当配体与 FXR 的羧基末端配体结合区域结合后,引起 FXR 空间构象的改变,之后氨基末端保守结合区可以与 FXR 靶基因下游调控区中的 FXR 反应元件(FXR Response Element, FXRE)结合,从而调节靶基因的转录;FXR 还可以与视黄醇 X 受体(Retinol X Receptor, RXR)形成异源二聚体或单体形式,与靶基因上的 FXRE 结合,从而调控下游靶基因的转录过程^[8,9]。多

* 基金项目:国家自然科学基金项目(8166030160,81360072);云南省卫生厅科研项目(2014NS109)

作者简介:张峻崎(1992-),硕士研究生,主要研究方向:自身免疫性肝病, E-mail: zhangjq1992@139.com

△ 通讯作者:唐映梅(1974-),博士生导师,教授,主要研究方向:自身免疫性肝病, E-mail: tangyingmei_med@163.com, 电话: 153088450332

(收稿日期:2017-09-21 接受日期:2017-10-17)

数情况下,FXR以FXR-RXR异源二聚体形式与下游靶基因上的FXRE结合,少数情况下以FXR单体与靶基因的反应元件结合,进而调控靶基因的转录过程。近年来,学者对FXR调控SHP的机制进行了深入研究,目前已经发现FXR通过结合SHP基因启动子区域的FXR结合位点,又称IR1序列,以调控SHP基因的转录表达^[10,11]。然而,除SHP基因上游启动子区域的IR1位点外,在SHP基因下游序列还存在一个IR1位点^[12],进一步比较分析发现该序列在人类、猩猩、小鼠等不同种属之间呈高度一致。FXR在调控SHP基因转录时可结合于该基因的上、下游IR1位点,并且FXR与新发现的下游IR1位点结合强度显著高于上游IR1位点。说明在FXR调控下,该下游IR1序列促进基因转录的功能远远强于上游IR1序列;而当下游IR1序列被突变后,则FXR促SHP基因转录的功能明显降低。并且FXR在调控SHP基因转录时可同时结合于该基因上、下游的IR1位点,使SHP基因形成首尾相连的转录环状结构,这种环状结构可以大大提高转录效率。该研究证明了下游IR1序列在调控基因表达中的重要功能。已经发现SHP基因具有LRH-1结合位点,SHP可以与肝受体同源物1(Liver Receptor Homologue-1,LRH-1)形成一个抑制性复合物。也有研究发现,当IR-1序列突变后,仅略微降低了FXR对SHP的调控;而当LRH-1结合位点突变后,即使IR1序列依然存在,也将显著降低FXR对SHP的调控^[13]。这说明LRH-1结合位点在FXR对SHP的调控中具有重要意义。

2 FXR-SHP轴在肝脏中的生物学功能

2.1 FXR-SHP轴与胆汁酸代谢的关系

近年来的研究发现胆汁酸的合成和转运都受到FXR-SHP轴的调节,其功能的正常发挥与胆汁淤积的发生紧密相关^[14,15]。胆汁酸的合成过程需要多种酶的共同参与,其中P450酶系中的胆固醇7 α -羟化酶(Cholesterol 7- α Hydroxylase, CYP7A1)是主要限速酶,已经发现胆汁酸可以通过激活FXR-SHP轴,使SHP蛋白表达上调,上调后的SHP与肝受体同系物-1(LRH-1)结合成异源二聚体,并使LRH-1失活,而LRH-1则可以正调控CYP7A1的表达,因此FXR-SHP轴的激活可以抑制胆汁酸合成限速酶的生成,进而抑制胆汁酸的合成,达到减轻胆汁淤积的作用^[16]。

然而有学者认为FXR-SHP轴对CYP7A1的抑制或许并不是肝脏FXR-SHP轴抑制胆汁淤积的最关键所在。Kong等的研究发现,在肠道细胞中,FXR主要是通过激活FGF15来抑制CYP7A1和CYP8B1基因的表达;但在肝脏细胞中,FXR-SHP轴主要是通过抑制CYP8B1基因的表达,而并非CYP7A1基因的表达来抑制肝脏胆汁酸的合成,即FXR-SHP轴在肝脏抑制胆汁酸的合成的主要靶点并不是CYP7A1基因,而是CYP8B1基因^[17]。

FXR-SHP轴在肝脏中不仅可以调控CYP7A1、CYP8B1还有可能通过作用于P450酶系当中的其他酶来调控胆汁酸的生成。Anakk等研究显示,敲除FXR和SHP基因的小鼠除了表现出了严重的胆汁淤积,以及调控胆汁酸生成的CYP7A1、CYP8B1基因的高表达以外,CYP17A1及其下游产物17-羟孕酮(17-Hydroxyprogesterone, 17-OHP)的含量也是急剧上升;当

给予正常小鼠腹腔注射17-OHP处理后,肝脏表现出了胆汁淤积、肝细胞气泡变性等现象^[18]。这说明FXR-SHP轴缺失后,CYP17A1及17-OHP的表达显著上升会导致胆汁淤积。推测FXR-SHP轴可能通过调控CYP17A1及17-OHP来调节胆汁代谢。

另外Kerr等研究发现,通过胆汁酸激活FXR-SHP轴,可以抑制作为牛磺酸合成中的关键酶的肝半胱氨酸亚磺酸脱羧酶(Cysteine Sulfinic Acid Decarboxylase, CSAD)的表达,而牛磺酸又参与了胆汁酸代谢过程^[19]。这就为FXR-SHP轴在胆汁酸代谢中的作用提供了新的研究方向。

2.2 FXR-SHP轴与肝脏脂质代谢的关系

非酒精性脂肪肝(Non Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)是肝脏中最为常见的疾病之一,脂质代谢与NAFLD的发病密切相关。FXR-SHP轴在脂质代谢平衡中发挥着重要的作用。FXR-SHP轴可以抑制肝脏脂肪的合成,降低肝脏中甘油三酯的含量,从而对肝脏脂质代谢进行调节。FXR可以通过上调SHP的表达,下调固醇调节元件结合蛋白-1C(Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1C, SREBP-1C)、肝脏X受体(Liver X Receptor, LXR)和脂肪酸合成酶(Fatty Acid Synthetase, FAS)的表达^[20-22],进而脂蛋白脂酶被活化(Lipoprotein Lipase, LPL),而抑制了甘油三酯合成并促进甘油三酯的分解和脂肪酸的氧化^[23],最终减少脂质在肝脏中的堆积,调节脂质代谢。这表明FXR-SHP轴是一个治疗NAFLD的潜在通路。

虽然众多研究已经证实激活FXR-SHP轴可以改善肝脏中脂质代谢,但是最新的研究表明,敲除FXR和SHP以完全阻断FXR-SHP轴后,却可以在调节肝脏脂质代谢方面起到意想不到的效果。Kim等^[24]将在肝脏中进行特异性FXR/SHP双重敲除以完全阻断FXR-SHP轴的LKO小鼠的肝脏与野生型小鼠进行对比,发现LKO小鼠肝脏甘油三酯积累较少,并且与体内脂肪酸的加速利用有关。这似乎与在此之前的研究结论相反,然而他们发现,FXR-SHP轴的完全阻断可以使小鼠体内的ELOVL3基因的表达显著下降;在使用FXR激动剂后,ELOVL3基因的表达又会明显上升,染色质免疫共沉淀(Chromatin Immunoprecipitation, ChIP)则证实FXR和SHP可以在ELOVL3基因位点周围聚集,这提示ELOVL3是FXR-SHP轴的一个靶基因。现在已经发现,抑制ELOVL3基因的表达,可以减少肝脏脂质累积^[25];而激活ELOVL3基因,则可以增强脂肪生成^[26]。据此可以推测,完全阻断FXR-SHP轴后,可以大幅减少对ELOVL3基因的激活,加速体内脂肪酸的利用,以减少肝脏脂质的生成。与此同时,也有学者发现,与野生小鼠相比,体内FXR/SHP双重敲除的DKO小鼠并不会发展成为脂肪肝,表现出更强的脂肪消耗燃烧,并且阻断FXR-SHP轴后,小鼠体内的脂肪特异性蛋白(Fat-specific Protein 27 β , Fsp27 β)的表达会下降^[27]。已经发现当SHP被敲除后,肝细胞核因子(Hepatocyte Nuclear Factor 4 α , HNF4 α)的表达不再受抑制,上调的HNF4 α 通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 2(Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ 2, PPAR γ 2)的表达而下调Fsp27 β ^[28,29]。而Fsp27 β 可以抑制脂肪分解^[30,31],重要的是,Fsp27 β 表达的增加可以促进肝脂肪变性^[32]。据此可以推测,阻断FXR-SHP轴后,可以通过下调Fsp27 β ,加速脂肪分解,以

减少肝脏脂质的生成以及肝脂肪变性。

2.3 FXR-SHP 轴与肝脏炎症反应的关系

小鼠肝脏的自然杀伤 T(NKT)细胞能够分泌一种细胞外基质骨桥蛋白(Osteopontin, OPN),其在急性肝炎中具有促进炎症因子分泌、炎症细胞趋化以及加重炎症的作用^[33]。在刀豆蛋白 A(Concanavalin-A, Con-A)注射入小鼠体内构建的急性肝脏炎症模型中,Con-A 可以促进 c-Jun 蛋白与 NKT 细胞中作为 OPN 基因启动子的 AP-1 序列结合,进而促使 NKT 细胞生成 OPN 蛋白,以形成急性肝脏炎症模型;而随后又使用奥贝胆酸(6- α Ethylchenodeoxycholic acid, 6E-CDCA)治疗急性肝炎小鼠,发现 6E-CDCA 可以激动 FXR-SHP 轴,上调 SHP 表达;而上调后的 SHP 则与 c-Jun 结合,以抑制 c-Jun 与 AP-1 序列结合,进而抑制 OPN 基因的激活,减少由 Con-A 引起 NKT 细胞生成分泌的 OPN 蛋白。这说明激活 FXR-SHP 轴可以抑制肝脏 NKT 细胞的促炎作用,从而减轻小鼠的急性肝脏炎症。

近年来,关于 FXR-SHP 轴对慢性肝炎的调节作用又有了新的进展。自身免疫性肝炎(Autoimmune Hepatitis, AIH)主要表现为自身免疫异常导致的肝细胞损伤,是一种发病原因尚不明确的慢性进行性肝脏炎症^[34]。目前诊断 AIH 的主要依据之一就是自循环性自身抗体,而根据自身抗体的不同,AIH 可以分为 I、II 两个亚型,其中 II 型 AIH 的标志性抗体为抗肝肾微粒体抗体(LKM-1)和抗肝细胞胞质 1 型抗体(LC-1³⁵)。虽然自身免疫性肝炎的发病机制仍不明确,但已经发现细胞色素 P450 2D6 在自身免疫性肝炎的发病中起主要作用。细胞色素 P450 2D6 由 CYP2D6 基因编码,是肝细胞表面发现的 II 型 AIH 的主要肝脏自身抗原^[36]。LKM-1 就是作用于细胞色素 P450 2D6,是 II 型 AIH 患者的特异性抗体。LKM-1 可能通过与肝细胞表面的细胞色素 P450 2D6 反应而造成自身免疫性肝炎。研究发现,含有编码人肝细胞色素 P450 2D6 的腺病毒可以引起小鼠自身免疫性肝炎^[37-39]。并且研究发现,小鼠自身免疫性肝炎的严重程度与腺病毒的载量以及细胞色素 P450 2D6 的表达程度相关,若病毒的载量和细胞色素 P450 2D6 的表达程度低下,则炎症轻微;反之,则炎症加重^[39]。而 FXR 可以上调 SHP 来抑制小鼠和人肝细胞的细胞色素 P450 2D6 的表达,其机制是 SHP 阻止了 HNF4 α 对细胞色素 P450 2D6 基因启动子的激活^[40,41]。由此可以推测,减少 AIH 患者的肝细胞色素 P450 2D6 的表达,也许可以起到治疗 AIH 的作用。值得注意的是,刀豆蛋白 A 不仅可以引起急性肝炎,还可以引起自身免疫性肝炎;而激动 FXR 后,不仅可以改善由刀豆蛋白 A 引起的急性肝炎,还可以改善由刀豆蛋白 A 引起的自身免疫性肝炎^[42]。虽然该实验并未证明是通过激动 FXR-SHP 轴后阻止了 HNF4 α 对细胞色素 P450 2D6 基因启动子的激活而改善的自身免疫性肝炎,但是,结合上述的研究成果,可以推测 FXR-SHP 轴有可能通过减弱细胞色素 P450 2D6 的表达而改善 AIH。

2.4 FXR-SHP 轴与肝脏肿瘤的关系

FXR-SHP 轴与肝癌关系密切,在肝癌组织中,FXR 和 SHP 的表达显著下降^[43]。而 FXR 和 SHP 双缺失,将促使肝癌的发生^[44]。在 FXR 敲除小鼠进行 SHP 的过表达后,虽然不能降低肝癌的发生率以及肿瘤的大小,但却可以使肿瘤的恶性程度降低,并且可以增加肿瘤的细胞凋亡。说明在一定程度上恢复

FXR-SHP 轴可能会起到治疗肝癌的作用^[45]。研究发现,FXR 在人肝细胞癌组织中表达普遍缺失,而外源性 FXR 则可以抑制肝癌细胞在体内和体外的增殖^[46]。FXR 表达的缺失可能是通过下调 SHP 表达,引起肝脏细胞的细胞周期蛋白 cyclinD1 和 cyclin E 表达上调从而促进细胞增殖来参与肝癌的发生发展。也有研究认为,在肝癌细胞中激动 FXR 可以上调 SHP mRNA 的表达水平,同时降低了细胞中 c-myc 癌基因和细胞周期蛋白 cyclinD1 mRNA 的水平,推测激动 FXR-SHP 轴可以使细胞周期停滞,从而导致细胞凋亡的诱导和肝癌细胞生长的抑制^[47]。

然而,FXR-SHP 通路在肝癌中似乎不仅是起到抑制的作用。在肝癌的发生中,去乙酰酶 Sirtuin 1 (SIRT1)有重要的意义,SIRT1 在促进肝癌的发展中起重要作用^[48],抑制 SIRT1 则可能成为有效治疗肝癌的分子靶点^[49,50];而 Lee 等认为在 FXR-SHP 通路中,FXR 诱导表达的 SHP 会阻止 p53 基因与 miR-34a 基因的启动子结合来抑制 miR-34a 基因的表达,miR-34a 则通过结合 SIRT1 mRNA 的 3' 非翻译区域以降低 SIRT1 水平,实验证明,FXR-SHP 轴可以通过抑制 miR-34a 基因的表达使肝脏 SIRT1 水平上升^[51]。并且,近年来的研究表明,在肝癌细胞中激动 p53-miR-34a 轴,表达上调的 miR-34a 会抑制 SIRT1 水平,以抑制肝癌细胞的生长^[52]。提示 FXR-SHP 轴在肝癌的发生发展过程中的所起的作用很复杂,有待于进一步的研究。

3 小结与展望

FXR-SHP 轴在肝胆胆汁酸、脂质代谢以及肝脏免疫炎症和肿瘤的发展过程中发挥着必不可少的调控作用,许多 FXR-SHP 轴调节剂的功效也到了临床实验的验证。FXR-SHP 轴功能及其分子机制的研究对于胆汁淤积、脂肪肝、肝炎及肝癌等肝脏疾病的诊断与防治具有极其重要的临床应用价值。不过到目前为止,还未有人开展 FXR-SHP 轴功能异常在肝脏疾病诊断和预防中的研究,人们对 FXR-SHP 轴激活所带来的副作用也知之甚少。为了更加深入地了解肝脏疾病的发病机理,也为了给肝脏疾病的诊断和治疗找到新的更为有效方法,我们期待研究者们能够对 FXR-SHP 轴在肝脏多方面的功能进行更加深入地研究。

参考文献 (References)

- [1] Zhu Y, Li F, Guo G L. Tissue-specific function of farnesoid X receptor in liver and intestine[J]. Pharmacological Research, 2011, 63(4): 259
- [2] Cipriani S, Mencarelli A, Palladino G, et al. FXR activation reverses insulin resistance and lipid abnormalities and protects against liver steatosis in Zucker (fa/fa) obese rats [J]. Journal of Lipid Research, 2010, 51(4): 771-784
- [3] Hageman J, Herrema H, Groen A K, et al. A role of the bile salt receptor FXR in atherosclerosis [J]. Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology, 2010, 30(8): 1519
- [4] Chawla A, Repa J J, Evans R M, et al. Nuclear Receptors and Lipid Physiology: Opening the X-Files [J]. Science, 2001, 294 (5548): 1866-1870
- [5] Seol W, Choi H S, Moore D D. An Orphan Nuclear Hormone Receptor That Lacks a DNA Binding Domain and Heterodimerizes with Other Receptors[J]. Science, 1996, 272(5266): 1336-1339

- [6] Lee H K, Lee Y K, Park S H, et al. Structure and Expression of the Orphan Nuclear Receptor SHP Gene [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273(23): 14398-1402
- [7] Kim M K. Targeting orphan nuclear receptor SHP in the treatment of metabolic diseases [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14 (4): 453-466
- [8] Vaquero J, Briz O, Herraiz E, et al. Activation of the nuclear receptor FXR enhances hepatocyte chemoprotection and liver tumor chemoresistance against genotoxic compounds [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2013, 1833(10): 2212
- [9] Ohno T, Shirakami Y, Shimizu M, et al. Synergistic growth inhibition of human hepatocellular carcinoma cells by acyclic retinoid and GW4064, a farnesoid X receptor ligand[J]. *Cancer Letters*, 2012, 323 (2): 215
- [10] 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]. *Molecular Cell*, 2000, 6(3): 517-526
- [11] Chanda D, Park J H, Choi H S. Molecular basis of endocrine regulation by orphan nuclear receptor Small Heterodimer Partner [J]. *Endocrine Journal*, 2008, 55(2): 253-268
- [12] Li G, Thomas A M, Hart S N, et al. Farnesoid X receptor activation mediates head-to-tail chromatin looping in the Nr0b2 gene encoding small heterodimer partner[J]. *Molecular Endocrinology*, 2010, 24(7): 1404
- [13] Hoeke M O, Heegsma 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
- [14] Zhu Q N, Xie H M, Dan Z, et al. Hepatic bile acids and bile acid-related gene expression in pregnant and lactating rats [J]. *Peerj*, 2013, 1 (1): e143
- [15] Ding Y, Xiong X L, Zhou L S, et al. Preliminary study on Emodin alleviating alpha-naphthylisothiocyanate-induced intrahepatic cholestasis by regulation of liver farnesoid X receptor pathway[J]. *International Journal of Immunopathology & Pharmacology*, 2016, 29(4): 805
- [16] Lu T T, Makishima M, Repa J J, et al. Molecular Basis for Feedback Regulation of Bile Acid Synthesis by Nuclear Receptors [J]. *Molecular Cell*, 2000, 6(3): 507-515
- [17] Kong B, Wang L, Chiang J Y, et al. Mechanism of tissue-specific farnesoid X receptor in suppressing the expression of genes in bile-acid synthesis in mice[J]. *Hepatology*, 2012, 56(3): 1034-1043
- [18] Anakk S, Watanabe M, Ochsner S A, et al. Combined deletion of Fxr and Shp in mice induces Cyp17a1 and results in juvenile onset cholestasis[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(1): 86-95
- [19] Kerr T A, Matsumoto Y, Matsumoto H, et al. Cysteine sulfinic acid decarboxylase regulation: A role for farnesoid X receptor and small heterodimer partner in murine hepatic taurine metabolism [J]. *Hepatology Research*, 2014, 44(10): 218-228
- [20] Watanabe M, Houten S M, Wang L, et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2004, 113(10): 1408-1418
- [21] Yang Z X, Shen W, Sun H. Effects of nuclear receptor FXR on the regulation of liver lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology International*, 2010, 4(4): 741-748
- [22] Matsukuma K E, Wang L, Bennett M K, et al. A key role for orphan nuclear receptor liver receptor homologue-1 in activation of fatty acid synthase promoter by liver X receptor[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(28): 20164
- [23] Li Y, Jadhav K, Zhang Y. Bile acid receptors in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2013, 86(11): 1517-1524
- [24] Kim K H, Choi S, Zhou Y, et al. Hepatic FXR/SHP axis modulates systemic glucose and fatty acid homeostasis in aged mice[J]. *Hepatology*, 2017
- [25] Zadavec D, Brolinson A, Fisher R M, et al. Ablation of the very-long-chain fatty acid elongase ELOVL3 in mice leads to constrained lipid storage and resistance to diet-induced obesity [J]. *Faseb Journal Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2010, 24(11): 4366
- [26] Kobayashi T, Fujimori K. Very long-chain-fatty acids enhance adipogenesis through coregulation of Elovl3 and PPAR γ in 3T3-L1 cells [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302(12): E1461
- [27] Akinrotimi O, Riessen R, Vanduyne P, et al. Shp deletion prevents hepatic steatosis and when combined with Fxr loss protects against type 2 diabetes[J]. *Hepatology*, 2017
- [28] Kim S C, Kim C K, Axe D, et al. All-trans-retinoic acid ameliorates hepatic steatosis in mice by a novel transcriptional cascade [J]. *Hepatology*, 2014, 59(5): 1750
- [29] Nishizawa H, Yamagata K, Shimomura I, et al. Small heterodimer partner, an orphan nuclear receptor, augments peroxisome proliferator-activated receptor gamma transactivation[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(2): 1586-1592
- [30] Langhi C, Baldán Á. CIDEC/FSP27 is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha and plays a critical role in fasting- and diet-induced hepatosteatosis[J]. *Hepatology*, 2015, 61 (4): 1227-1238
- [31] Xu X, Park J G, So J S, et al. Transcriptional activation of Fsp27 by the liver-enriched transcription factor CREBH promotes lipid droplet growth and hepatic steatosis[J]. *Hepatology*, 2015, 61(3): 857-869
- [32] Guillén N, Navarro M A, Arnal C, et al. Microarray analysis of hepatic gene expression identifies new genes involved in steatotic liver [J]. *Physiological Genomics*, 2009, 37(3): 187
- [33] Mencarelli A, Renga B, Migliorati M, et al. The bile acid sensor farnesoid X receptor is a modulator of liver immunity in a rodent model of acute hepatitis[J]. *Journal of Immunology*, 2009, 183(10): 6657
- [34] Krawitt E L. Autoimmune hepatitis [J]. *New England Journal of Medicine*, 2006, 334(14): 897-903
- [35] Lüth S, Herkel J, Kanzler S, et al. Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis [J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2008, 42(8): 926
- [36] Muratori L, Parola M, Ripalti A, et al. Liver/kidney microsomal antibody type 1 targets CYP2D6 on hepatocyte plasma membrane[J]. *Gut*, 2000, 46(4): 553
- [37] Christen U, Holdener M, Hintermann E. Cytochrome P450 2D6 as a model antigen[J]. *Digestive Diseases*, 2010, 28(1): 80
- [38] Holdener M. Breaking tolerance to the natural human liver autoantigen cytochrome P450 2D6 by virus infection [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2008, 205(6): 1409-1422

- [39] Hintermann E, Ehser J, Bayer M, et al. Mechanism of autoimmune hepatic fibrogenesis induced by an adenovirus encoding the human liver autoantigen cytochrome P450 2D6[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2013, 44(8): 49-60
- [40] Pan X, Lee Y K, Jeong H. Farnesoid X Receptor Agonist Represses Cytochrome P450 2D6 Expression by Upregulating Small Heterodimer Partner [J]. *Drug Metabolism & Disposition the Biological Fate of Chemicals*, 2015, 43(7): 1002
- [41] Koh K H, Pan X, Shen H W, et al. Altered expression of small heterodimer partner governs cytochrome P450 (CYP) 2D6 induction during pregnancy in CYP2D6-humanized mice[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(6): 3105-3113
- [42] Fan L, Wang Y U, Xiao Y, et al. Activated farnesoid X receptor attenuates apoptosis and liver injury in autoimmune hepatitis[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2015, 12(4): 5821-5827
- [43] Su H, Ma C, Liu J, et al. Downregulation of nuclear receptor FXR is associated with multiple malignant clinicopathological characteristics in human hepatocellular carcinoma [J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal & Liver Physiology*, 2012, 303(11): 1245-1253
- [44] Anakk S, Bhosale M, Schmidt V A, et al. Bile acids activate YAP to promote liver carcinogenesis[J]. *Cell Reports*, 2013, 5(4): 1060-1069
- [45] Li G, Kong B, Zhu Y, et al. Small heterodimer partner overexpression partially protects against liver tumor development in farnesoid X receptor knockout mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272(2): 299-305
- [46] 苏红英. 核受体 FXR 抑制人肝癌细胞增殖机制及其临床意义的研究[D]. 福建医科大学, 2012
- Su Hong-ying. Mechanism and clinical significance of the suppression of nuclear receptor EXR on liver cancer cell [D]. *Fujian Medical University*, 2012
- [47] Ohno T, Shirakami Y, Shimizu M, et al. Synergistic growth inhibition of human hepatocellular carcinoma cells by acyclic retinoid and GW4064, a farnesoid X receptor ligand[J]. *Cancer Letters*, 2012, 323(2): 215
- [48] Liu L, Liu C, Zhang Q, et al. SIRT1-Mediated Transcriptional Regulation of SOX2 Is Important for Self-Renewal of Liver Cancer Stem Cells[J]. *Hepatology*, 2016, 64(3): 814
- [49] Wu Q, Wang Y, Qian M, et al. Sirt1 suppresses Wnt/ β Catenin signaling in liver cancer cells by targeting β Catenin in a PKA α -dependent manner[J]. *Cellular Signalling*, 2017
- [50] Jiang G, Wen L, Zheng H, et al. miR-204-5p targeting SIRT1 regulates hepatocellular carcinoma progression [J]. *Cell Biochemistry & Function*, 2016, 34(7): 505-510
- [51] Lee J, Padhye A, Sharma A, et al. A pathway involving farnesoid X receptor and small heterodimer partner positively regulates hepatic sirtuin 1 levels via microRNA-34a inhibition[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(17): 12604-12611
- [52] Xia C, Shui L, Lou G, et al. 0404 inhibits hepatocellular carcinoma through a p53/miR-34a/SIRT1 positive feedback loop [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 4396

(上接第 548 页)

- [13] Ding YJ, Yan TL, Hu XL, et al. Association of Salivary *Helicobacter pylori* Infection with Oral Diseases: a Cross-sectional Study in a Chinese Population [J]. *International journal of medical sciences*, 2015, 12(9): 742-747
- [14] Unizony SH, Kim ND, Hoang MP. Case Records of the Mass General Hospital. Case 7-2015: A 25-year-old man with oral ulcers, rash, and odynophagia[J]. *The New England journal of medicine*, 2015, 372(9): 864-872
- [15] Abdel Aziz Aly L, El-Menoufy H, Ragae A, et al. Adipose stem cells as alternatives for bone marrow mesenchymal stem cells in oral ulcer healing[J]. *International journal of stem cells*, 2014, 7(2): 167
- [16] Ni Riordain R, Hodgson T. Content and quality of website information on the treatment of oral ulcers [J]. *British dental journal*, 2014, 217(7): E15
- [17] Damevska K, Gocev G, Nikolovska S. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa: report of a case with multiple synchronous lesions[J]. *American Journal of dermatopathology*, 2014, 36(7): 594-596
- [18] Al-Samadi A, Salem A, Ainola M, et al. Increased beta 2 defensin in recurrent aphthous ulcer[J]. *Oral diseases*, 2015, 21(3): 292-298
- [19] Sakae K, Yanagisawa H. Oral treatment of pressure ulcers with polaprezinc (zinc L-carnosine complex): 8-week open-label trial[J]. *Biological trace element research*, 2014, 158(3): 280-288
- [20] Bonamin F, Moraes TM, Dos Santos RC, et al. The effect of a minor constituent of essential oil from *Citrus aurantium*: the role of β -myrcene in preventing peptic ulcer disease [J]. *Chemico-biological interactions*, 2014, 21: 211-219