

# 法尼醇X受体对甘油三酯的代谢调节

何道同, 陈珺明, 王兵

## ■背景资料

高甘油三酯血症作为代谢综合征(MS)的组分, 是非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和心血管疾病的独立危险因素之一。

何道同, 陈珺明, 王兵, 上海交通大学附属上海市第六人民医院中医科 上海市 200233

何道同, 硕士, 主要从事中西医结合防治慢性肝病的研究。

上海市卫生局中医药科研基金资助项目, No. 2008L011A

上海市卫生局中医药科技基金资助项目, No. 2010L060A

上海市中西医结合学会科研基金资助项目, No. zxyk-1205

作者贡献分布: 本文综述由何道同完成; 王兵与陈珺明审校。

通讯作者: 王兵, 主任医师, 200233, 上海市徐汇区宜山路600号, 上海交通大学附属上海市第六人民医院中医科。

bingliver@163.com

电话: 021-584077667

收稿日期: 2012-09-28 修回日期: 2012-11-22

接受日期: 2012-12-20 在线出版日期: 2012-12-28

## Regulation of triglyceride metabolism by the Farnesoid X receptor

Dao-Tong He, Jun-Ming Chen, Bing Wang

Dao-Tong He, Jun-Ming Chen, Bing Wang, School of Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Supported by: the Traditional Chinese Medicine Science and Technology Fund of Shanghai Municipal Health Bureau, Nos. 2008L011A and 2010L060A; the Scientific Research Fund Project of Shanghai Institute of Integrated Traditional and Western Medicine, No. zxyk-1205

Correspondence to: Bing Wang, Chief Physician, Shanghai Sixth People's Hospital of Shanghai Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200233, China. bingliver@163.com

Received: 2012-09-28 Revised: 2012-11-22

Accepted: 2012-12-20 Published online: 2012-12-28

## Abstract

Farnesoid x receptor (FXR) is a ligand-dependent nuclear transcription factor, belonging to the nuclear receptor superfamily. It is activated by bile acids (BAs) and is expressed in the liver, intestine, kidney, and adrenal gland. Upon activation by endogenous ligand (BAs), FXR can regulate triglyceride (TG) metabolism by modulating the activity of related enzymes, lipoprotein and receptors, and maintaining the balance between the contents of TG in the liver and circulation. This review aims to elucidate the regulation of triglyceride metabolism by FXR.

Key Words: Farnesoid X receptor; Triglyceride; Lipoprotein; Enzymes

He DT, Chen JM, Wang B. Regulation of triglyceride metabolism by the Farnesoid X receptor. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(36): 3732-3736

## 摘要

法尼醇X受体(farnesoid x receptor, FXR)属于配体依赖的核转录因子, FXR主要在肝脏、肠道、肾脏、肾上腺等表达, FXR因其可被内源性配体胆汁酸激活, 故又称胆汁酸受体, 他是孤儿核受体超家族中的一员。被内源性配体胆汁酸激活后的FXR在甘油三酯(triglyceride, TG)代谢过程中起着重要作用, FXR可通过调控与TG代谢的关键酶、脂蛋白和相应受体, 从而使肝脏及循环血液中TG含量达到稳态平衡, 本文就FXR对TG的代谢调节作一综述。

关键词: 法尼醇X受体; 甘油三酯; 脂蛋白; 酶

何道同, 陈珺明, 王兵. 法尼醇X受体对甘油三酯的代谢调节. 世界华人消化杂志 2012; 20(36): 3732-3736

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3732.asp>

## 0 引言

高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia)是引起脂肪肝、代谢综合征(metabolic syndrome, MS)及冠心病(coronary heart disease, CHD)的独立危险因素之一<sup>[1-4]</sup>。因此, 研究甘油三酯(triglyceride, TG)代谢机制对防治脂肪肝、MS和CHD有重要意义。经研究证实<sup>[5,6]</sup>, FXR在调控TG代谢中发挥重要作用。Sinal等<sup>[6]</sup>给予FXR基因敲除小鼠高脂饮食后发现TG含量明显高于对照组, 给予FXR激动剂后TG含量明显较对照组明显降低。FXR因其可被内源性配体胆汁酸激活, 故又称胆汁酸受体, 他是孤儿核受体超家族中的一员<sup>[7]</sup>。FXR主要在肝脏、肠道、肾脏、肾上腺、脂肪组织和心脏等表达<sup>[8]</sup>。配体激活后的FXR对TG的代谢调节是通过调控TG代谢中的关键酶、脂蛋白和相应受体等来实现的。

## 1 FXR-SHP-SREBP1c-FAS-TG通路

FXR由胆汁酸激活后可激活小异二聚体伴侣分

## ■同行评议者

周南进, 研究员, 江西省医学科学研究所

子(small heterodimer partner, SHP)的表达, SHP是一种抑制性核受体<sup>[9,10]</sup>; 甾醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding proteins, SREBP-s)是一类分布于内质网和核膜上的膜连接蛋白, 有3种同工型: SREBP-1a、SREBP-1c和SREBP-2, 齧齿类动物和人类的肝脏中以SREBP-1c为主, SREBP-1c是一类调控TG和脂肪酸的合成、胆固醇的合成、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein, LDL)代谢相关基因表达的转录因子. 被FXR激活后的SHP通过抑制LXR的活性下调SREBP-1c的表达, 脂肪酸合酶(fatty acid synthesis, FAS)的活性间接的被抑制, 最终使血浆中TG含量减少<sup>[11,12]</sup>.

## 2 FXR-PXR-PPAR $\alpha$ - $\beta$ 氧化-TG通路

FXR可通过调控过氧化物酶体增殖物激活受体- $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR- $\alpha$ )的活性, 使乙酰辅酶A合酶(acyl co-synthetase, ACS)、肉碱转移酶 I (carnitine palmitoyl transferase- I, CPT- I)及脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)的活性增强, 来调节胆汁酸的合成, 最终降低血浆TG的水平<sup>[13]</sup>. PPAR激动剂如非诺贝特通过促进脂肪酸在肝脏、肾脏及骨骼肌中的氧化, 降低血浆TG水平. PPAR- $\alpha$ 是一种激素激活核受体, 其功能与脂肪酸氧化密切相关<sup>[14,15]</sup>. PPAR- $\alpha$ 高表达于具有丰富线粒体和 $\beta$ 氧化活性的骨骼肌组织中<sup>[16]</sup>. PPAR- $\alpha$ 主要在肝脏表达, 被配体激活后, 可引起ACS、CPT- I、LPL的转录增强. 其中CPT- I是脂酰 $\beta$ 氧化的限速酶, 其表达增加, 可增强脂肪酸的氧化代谢, 具有对抗脂肪肝变、延缓脂肪肝形成的作用<sup>[17]</sup>; LPL是清除血浆脂蛋白中所含TG的限速酶, 属于丝氨酸活性酶类, 在极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)和乳糜微粒(chylomicron, CM)的代谢中有重要的作用, 在LPL作用下, CM和极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)颗粒核心处的TG不断水解, 导致颗粒表面磷脂和未酯化胆固醇过剩并转移至高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL), 从而使CM和VLDL分别衍变成CM残体和中密度脂蛋白(intermediate-density lipoprotein, IDL), 促进CM和VLDL-C的代谢, 给予小鼠PPAR $\alpha$ 激动剂后肝脏LPL表达增加, ApoCIII的分泌降低, 且呈时间剂量依赖性地降低<sup>[18]</sup>.

## 3 FXR-酶-TG通路

FXR下调FAS和肝脂酶(hepatic lipase, HL)的表

达, 从而降低血浆中的胆固醇和TG含量<sup>[19]</sup>. FAS和HL是TG代谢中的关键酶, 其表达和活性变化与体内甘油三酯的含量密切相关<sup>[20]</sup>. FAS主要存在于肝、肾、脑、肺、乳腺及脂肪等组织, 是脂肪酸生物合成过程中将小分子碳单位聚合生成链脂肪酸的关键酶, 可促进肝脏合成新的脂肪<sup>[21]</sup>. HL是一种糖蛋白, 由肝细胞合成和分泌, 具有磷脂酶A1和TG水解酶的活性. HL可催化残粒脂蛋白和HDL中甘油三酯和磷脂水解. 大量研究证实<sup>[22]</sup>HL在HDL代谢中发挥重要作用. 此外, HL还可以作为配体促进肝细胞摄取HDL中的胆固醇或LDL残粒、促进肝细胞摄取含apoB类脂蛋白<sup>[23,24]</sup>. 脂肪酸的合成在细胞质中进行, 合成反应过程中有数种酶参与, 其中FAS是最重要的酶. 正常情况下, FAS将乙酰CoA中的二碳合成脂肪酸, 再与甘油形成甘油三酯, 可促进肝脏合成新的脂肪. 此外, FAS是SREBP-1c所调控的下游基因. 抑制FAS及HL的活性, 最终使血浆中甘油三酯含量减少<sup>[22,25]</sup>.

## 4 FXR-LPL-TG通路

FXR可通过调节LPL从而降解脂蛋白中的甘油三酯和磷<sup>[26]</sup>. FXR对LPL的调节依赖于LPL的2个辅活化因子: (Apo)C II和(Apo)CIII. (Apo)是LPL的激活因子, (Apo)CIII是LPL的抑制因子<sup>[27-29]</sup>. FXR激活后活化(Apo)C II, 同时降低(Apo)CIII的表达, 最终的叠加效应是进一步激活LPL, 增加VLDL和CM中的TG的水解<sup>[30]</sup>.

## 5 FXR-PLTP-TG通路

FXR可上调磷脂转运蛋白(phospholipid transfer-protein, PLTP)转录, 最终降低血浆TG. PLTP是一种分泌蛋白, 最初发现于线粒体和微粒体膜内, 主要存在于肝脏和小肠<sup>[31]</sup>. PLTP具有促进肝脏可溶性物质交换和运输的作用, 其后发现他对磷脂有较强的结合能力<sup>[31]</sup>. PLTP被FXR激活后可介导磷脂和胆固醇从富含甘油三酯的脂蛋白向HDL转运, 维持血浆中, HDL的水平, 促进血浆中脂质的降低<sup>[32]</sup>. PLTP在小鼠体内的过表达, 可加速肝脏对HDL中脂质的摄取和清除. 此外, PLTP在胞内则促进胆固醇的转化如生成胆汁酸、胆固醇酯、类固醇激素等<sup>[33]</sup>.

## 6 FXR-VLDL-TG通路

FXR可诱导VLDL受体的表达, 增加肝脏及外周组织对胆固醇的吸收利用<sup>[34]</sup>. FXR激活后可降低游离脂肪酸FFA的合成和降低从肝脏分泌

### ■ 研发前沿

目前对甘油三酯代谢的研究涉及相关酶、脂蛋白和受体等多种途径, 但其机制尚未完全阐明.

### ■相关报道

经研究证实, FXR在调控TG代谢中发挥重要作用. Sinal等给予FXR基因敲除小鼠高脂饮食后发现TG含量明显高于对照组, 给予FXR激动剂后TG含量较对照组明显降低.

VLDL<sup>[9]</sup>. Schmedt和Dallinga-Thie等<sup>[35,36]</sup>的研究显示, VLDL受体基因缺陷小鼠的脂蛋白、血清总胆固醇、TG和游离脂肪酸水平与野生小鼠没有差别, 而当VLDLR转基因小鼠和VLDLR缺陷小鼠分别给予高脂饮食后, 转基因小鼠血清TG水平明显降低, 而缺陷小鼠甘油三酯水平明显升高. 当缺乏VLDLR时, VLDL不受影响, 但是循环血液中的TG明显升高.

### 7 FXR-SDC1-TG通路

FXR可诱导Syndecan1(SDC1)的转录, 降低血浆TG水平. SDC1是跨膜的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparin sulfate proteoglycan, HSPGs)的家族成员之一, 生理状态下主要表达于上皮细胞表面<sup>[37]</sup>; SDC1通过脂蛋白脂肪酶、apoE、肝脂酶等桥蛋白与脂蛋白相连, 在肝脏清除脂蛋白残粒中发挥作用<sup>[11]</sup>.

糖尿病是全世界高发病率、高死亡率的疾病之一<sup>[38-41]</sup>, 肝脏在葡萄糖糖代谢平衡中起着至关重要的作用, 是糖异生和糖原合成的重要器官. FXR的激活显示了对糖尿病以及胆汁酸代谢异常所致疾病和其他代谢疾病的治疗作用<sup>[42-44]</sup>. 有实验研究显示<sup>[45]</sup>, FXR在禁食后的小鼠体内表达增加, 相应的受FXR调节的代谢基因如过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR $\gamma$ )、PPAR $\gamma$ 共活剂-1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ ), 肝细胞核因子(HNF-4 $\alpha$ )等显著升高, 而HL的合成明显减少. 由此可见, FXR在糖脂代谢的调控中发挥重要作用. 小鼠肝细胞体内外的实验研究显示, PGC-1 $\alpha$ 、环磷酸腺苷的超表达能增加FXR的表达和活性. FXR通过激活SHP的活性, 通过SHP下调LRH-1, 最终抑制胆固醇7 $\alpha$ -羟化酶活性, 胆汁酸的合成受到抑制, 因胆汁酸可抑制PGC-1 $\alpha$ 的活性, 因此FXR抑制BAs合成的同时间接激活了PGC-1 $\alpha$ 的活性, 而PGC-1 $\alpha$ 、CAMP均为体内代谢的启动和调节因子.

### 8 结论

由此可见, FXR对TG的调控机制涉及多基因、多靶点、多途径共同作用, 最终维持内外环境TG及相关脂质的动态平衡. 除此之外, FXR作为一种多靶点的核受体, 具有多种调节作用, 涉及脂肪、糖、胆汁酸及胆固醇等多种代谢相关的基因和信号转导的途径, 其表达异常与糖尿病、脂肪肝、胆结石(gallstone disease, GD)等疾病密切相关. 大量的实验研究显示<sup>[44-46]</sup>, 激活的

FXR对糖尿病、脂肪肝等多种代谢疾病有良好的治疗作用. 然而, FXR在其他组织, 例如脂肪组织、骨骼肌、胰腺和中枢神经系统的作用仍需进一步的深入研究. FXR作为全身能量代谢的一个调节器, 有望成为多种代谢疾病的一个治疗靶点.

### 9 参考文献

- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285
- Dowman JK, Armstrong MJ, Tomlinson JW, Newsome PN. Current therapeutic strategies in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 692-702
- Filippatos TD, Elisaf MS. Role of ezetimibe in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2011; 3: 265-267
- Lebovics E, Rubin J. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): why you should care, when you should worry, what you should do. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 419-424
- Teodoro JS, Rolo AP, Palmeira CM. Hepatic FXR: key regulator of whole-body energy metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22: 458-466
- Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, Ward JM, Lambert G, Gonzalez FJ. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell* 2000; 102: 731-744
- Cariou B. The farnesoid X receptor (FXR) as a new target in non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Metab* 2008; 34: 685-691
- López-Velázquez JA, Carrillo-Córdova LD, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Nuclear receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *J Lipids* 2012; 2012: 139875
- Watanabe M, Houten SM, Wang L, Moschetta A, Mangelsdorf DJ, Heyman RA, Moore DD, Auwerx J. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest* 2004; 113: 1408-1418
- Volynets V, Spruss A, Kanuri G, Wagnerberger S, Bischoff SC, Bergheim I. Protective effect of bile acids on the onset of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *J Lipid Res* 2010; 51: 3414-3424
- Duran-Sandoval D, Cariou B, Fruchart JC, Staels B. Potential regulatory role of the farnesoid X receptor in the metabolic syndrome. *Biochimie* 2005; 87: 93-98
- Hebanowska A. [Mechanisms of bile acid biosynthesis regulation--autoregulation by bile acids]. *Postepy Biochem* 2011; 57: 314-323
- Wang B, Cheng LJ, Gao ZN, Zhang XY, Huo M, Zhang DJ, Wu J, Wei MF. [Activation of liver X receptor regulates fatty acid synthase expression in diabetic liver]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2008; 88: 848-852
- Slim A, Castillo-Rojas L, Hulten E, Slim JN, Pearce Moore D, Villines TC. Rosiglitazone and fenofibrate additive effects on lipids. *Cholesterol* 2011; 2011: 286875

- 15 Qin R, Zhang J, Li C, Zhang X, Xiong A, Huang F, Yin Z, Li K, Qin W, Chen M, Zhang S, Liang L, Zhang H, Nie H, Ye W. Protective effects of gypenosides against fatty liver disease induced by high fat and cholesterol diet and alcohol in rats. *Arch Pharm Res* 2012; 35: 1241-1250
- 16 Kimura T, Nakajima T, Kamijo Y, Tanaka N, Wang L, Hara A, Sugiyama E, Tanaka E, Gonzalez FJ, Aoyama T. Hepatic Cerebroside Sulfotransferase Is Induced by PPAR $\alpha$  Activation in Mice. *PPAR Res* 2012; 2012: 174932
- 17 Zúñiga J, Cancino M, Medina F, Varela P, Vargas R, Tapia G, Videla LA, Fernández V. N-3 PUFA supplementation triggers PPAR- $\alpha$  activation and PPAR- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B interaction: anti-inflammatory implications in liver ischemia-reperfusion injury. *PLoS One* 2011; 6: e28502
- 18 Li T, Chiang JY. Regulation of bile acid and cholesterol metabolism by PPARs. *PPAR Res* 2009; 2009: 501739
- 19 Shen LL, Liu H, Peng J, Gan L, Lu L, Zhang Q, Li L, He F, Jiang Y. Effects of farnesoid X receptor on the expression of the fatty acid synthetase and hepatic lipase. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 553-559
- 20 Spijkerman E, Wacker A, Weithoff G, Leya T. Elemental and fatty acid composition of snow algae in Arctic habitats. *Front Microbiol* 2012; 3: 380
- 21 Guo X, Li H, Xu H, Halim V, Zhang W, Wang H, Ong KT, Woo SL, Walzem RL, Mashek DG, Dong H, Lu F, Wei L, Huo Y, Wu C. Palmitoleate induces hepatic steatosis but suppresses liver inflammatory response in mice. *PLoS One* 2012; 7: e39286
- 22 Wu F, Xu L, Liu J, Xu X. [Experimental studies on blood lipid regulating effects of shuanghua granules]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2011; 36: 1492-1498
- 23 Zhang Y, Edwards PA. FXR signaling in metabolic disease. *FEBS Lett* 2008; 582: 10-18
- 24 Ory DS. Nuclear receptor signaling in the control of cholesterol homeostasis: have the orphans found a home? *Circ Res* 2004; 95: 660-670
- 25 Bilz S, Samuel V, Morino K, Savage D, Choi CS, Shulman GI. Activation of the farnesoid X receptor improves lipid metabolism in combined hyperlipidemic hamsters. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E716-E722
- 26 Xu G, Pan LX, Li H, Shang Q, Honda A, Shefer S, Bollineni J, Matsuzaki Y, Tint GS, Salen G. Dietary cholesterol stimulates CYP7A1 in rats because farnesoid X receptor is not activated. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G730-G735
- 27 Daneshpour MS, Faam B, Mansournia MA, He-dayati M, Halalkhor S, Mesbah-Namin SA, Shojaei S, Zarkesh M, Azizi F. Haplotype analysis of Apo A1-CIII-AIV gene cluster and lipids level: Tehran Lipid and Glucose Study. *Endocrine* 2012; 41: 103-110
- 28 Wei J, Ouyang H, Wang Y, Pang D, Cong NX, Wang T, Leng B, Li D, Li X, Wu R, Ding Y, Gao F, Deng Y, Liu B, Li Z, Lai L, Feng H, Liu G, Deng X. Characterization of a hypertriglyceridemic transgenic miniature pig model expressing human apolipoprotein CIII. *FEBS J* 2012; 279: 91-99
- 29 Módulo CM, Machado Filho EB, Malki LT, Dias AC, de Souza JC, Oliveira HC, Jorge IC, Santos Gomes IB, Meyrelles SS, Rocha EM. The role of dyslipidemia on ocular surface, lacrimal and meibomian gland structure and function. *Curr Eye Res* 2012; 37: 300-308
- 30 Chennamsetty I, Claudel T, Kostner KM, Baghdasaryan A, Kratky D, Levak-Frank S, Frank S, Gonzalez FJ, Trauner M, Kostner GM. Farnesoid X receptor represses hepatic human APOA gene expression. *J Clin Invest* 2011; 121: 3724-3734
- 31 Jiang XC, Jin W, Hussain MM. The impact of phospholipid transfer protein (PLTP) on lipoprotein metabolism. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9: 75
- 32 Mak PA, Kast-Woelbern HR, Anisfeld AM, Edwards PA. Identification of PLTP as an LXR target gene and apoE as an FXR target gene reveals overlapping targets for the two nuclear receptors. *J Lipid Res* 2002; 43: 2037-2041
- 33 Smelt AH. Triglycerides and gallstone formation. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1625-1631
- 34 Sirvent A, Claudel T, Martin G, Brozek J, Kosykh V, Dartel R, Hum DW, Fruchart JC, Staels B. The farnesoid X receptor induces very low density lipoprotein receptor gene expression. *FEBS Lett* 2004; 566: 173-177
- 35 Schmedt A, Götte M, Heinig J, Kiesel L, Klockenbusch W, Steinhard J. Evaluation of placental syndecan-1 expression in early pregnancy as a predictive fetal factor for pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2012; 32: 131-137
- 36 Dallinga-Thie GM, Franssen R, Mooij HL, Visser ME, Hassing HC, Peelman F, Kastelein JJ, Péterfy M, Nieuwdorp M. The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight. *Atherosclerosis* 2010; 211: 1-8
- 37 So CF, Choi KS, Wong TK, Chung JW. Recent advances in noninvasive glucose monitoring. *Med Devices (Auckl)* 2012; 5: 45-52
- 38 Wilkins JT, Ning H, Berry J, Zhao L, Dyer AR, Lloyd-Jones DM. Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease. *JAMA* 2012; 308: 1795-1801
- 39 Melander O, Maisel AS, Almgren P, Manjer J, Belting M, Hedblad B, Engström G, Kilger U, Nilsson P, Bergmann A, Orho-Melander M. Plasma proneurotensin and incidence of diabetes, cardiovascular disease, breast cancer, and mortality. *JAMA* 2012; 308: 1469-1475
- 40 Zhang Y, Castellani LW, Sinal CJ, Gonzalez FJ, Edwards PA. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1alpha (PGC-1alpha) regulates triglyceride metabolism by activation of the nuclear receptor FXR. *Genes Dev* 2004; 18: 157-169
- 41 Hunsberger ML, Donatelle RJ, Lindsay K, Rosenberg KD. Physician care patterns and adherence to postpartum glucose testing after gestational diabetes mellitus in Oregon. *PLoS One* 2012; 7: e47052
- 42 Huang R, Xia M, Cho MH, Sakamuru S, Shinn P, Houck KA, Dix DJ, Judson RS, Witt KL, Kavlock RJ, Tice RR, Austin CP. Chemical genomics profiling of environmental chemical modulation of human nuclear receptors. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 1142-1148
- 43 Shang Q, Pan L, Saumoy M, Chiang JY, Tint GS, Salen G, Xu G. An overlapping binding site in the CYP7A1 promoter allows activation of FXR to override the stimulation by LXRalpha. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G817-G823
- 44 Malerød L, Sporstøl M, Juvet LK, Mousavi SA, Gjølén T, Berg T, Roos N, Eskild W. Bile acids reduce SR-BI expression in hepatocytes by a pathway

# ■创新盘点

FXR作为一种多靶点的核受体,具有多种调节作用,涉及脂肪、糖、胆汁酸及胆固醇等多种代谢相关的基因和信号转导途径,其表达异常与糖尿病、脂肪肝、胆结石等疾病密切相关。

## ■同行评价

法尼醇X受体(FXR)广泛参与糖脂及胆汁酸等代谢,逐渐成为相关代谢疾病研究的热点,有关FXR调控脂代谢特别是甘油三酯代谢通路的研究,对阐明NAFLD及MS的发病机制、寻找有效的治疗靶点具有重要的意义。

- 45 involving FXR/RXR, SHP, and LRH-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 336: 1096-1105
- 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: 741-748
- 46 Levi M. Nuclear receptors in renal disease. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 1061-1067

编辑 翟欢欢 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》出版流程

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊,每月8、18、28号按时出版。具体出版流程介绍如下:

**第一步 作者提交稿件:** 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com)咨询, 编务将在1个工作日内回复。

**第二步 审稿:** 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议。编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿。

**第三步 编辑、修改稿件:** 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改。作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复。为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果。

**第四步 录用稿件:** 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量。对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知。稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出。

**第五步 排版制作:** 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对。彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误。排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误。

**第六步 组版:** 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校。责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色。责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对。责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑。

**第七步 印刷、发行:** 编辑部主任和主审审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷。责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件。编务配合档案管理员邮寄杂志。

**第八步 入库:** 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等。

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一。为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)