WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v23.i32.5201

世界华人消化杂志 2015年11月18日; 23(32): 5201-5206
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

# FXR在胆管癌大鼠胆管组织中的表达状况

王洁萍, 张孟瑜, 李 波, 夏先明

王洁萍, 泸州医学院附属医院康复科 四川省泸州市 646000

张孟瑜, 李波, 夏先明, 泸州医学院附属医院肝胆外科 四川省泸州市 646000

王洁萍, 硕士, 主要从事腹部疾病康复研究.

四川泸州医学院附属医院课题资助项目, No.12284

**作者贡献分布**: 本课题由张孟瑜与夏先明设计; 研究过程与论文写作由王洁萍完成; 数据分析由张孟瑜完成; 试剂由李波提供.

**通讯作者**: 夏先明, 教授, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 泸州医学院附属医院肝胆外科. xxm6206@126.com

收稿日期: 2015-09-03
修回日期: 2015-10-19
接受日期: 2015-10-26
在线出版日期: 2015-11-18

## Farnesyl X receptor expression in rat bile duct cancer

Jie-Ping Wang, Meng-Yu Zhang, Bo Li, Xian-Ming Xia

Jie-Ping Wang, Department of Rehabilitation, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College of Sichuan Province, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Meng-Yu Zhang, Bo Li, Xian-Ming Xia, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College of Sichuan Province, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: Fund of the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College of Sichuan Province, No. 12284

Correspondence to: Xian-Ming Xia, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. xxm6206@126.com

Received: 2015-09-03
Revised: 2015-10-19
Accepted: 2015-10-26
Published online: 2015-11-18

## Abstract

**AIM:** To develop a rat model of bile duct cancer and detect farnesyl X receptor (FXR) expression in bile duct cancer tissues of this model, in order to provide a new method for the prevention and treatment of bile duct cancer.

**METHODS:** Seventy Wistar rats were randomly divided into either a control group or an experimental group, with 35 rats in each group. The control group was fed an ordinary diet, and the experimental group was fed a 3′-Me-DAB diet. After 20 wk, the bile duct cancer model was successfully established. Bile duct tissues were taken from rats of the control group and bile duct cancer tissues were taken from rats of the experimental group to detect the mRNA expression of FXR by real-time quantitative PCR (qRT-PCR) and protein expression by immunohistochemistry.

**RESULTS:** qRT-PCR analysis showed that the relative expression level of FXR in the bile duct tissues was significantly higher that in the bile duct cancer tissues. Immunohistochemistry showed that in the experimental group, the positive expression rate of FXR was 21.3%, significantly lower than 72.6% in the control group ($\chi^2 = 10.17$, $P < 0.05$).

**CONCLUSION:** The expression of *FXR* decreases significantly in rat bile duct cancer, which suggests that drugs targeting *FXR* may be a new therapeutic strategy for bile duct cancer.

**背景资料**
胆管癌的发生、发展和变化过程非常繁杂, 目前临床上现有的手术及非手术治疗手段有限, 且效果并非十分理想.

**同行评议者**
康春博, 副主任医师, 北京大学航天临床医院普通外科

**研发前沿**
目前研究的热点和重点为新型的治疗胆管癌的方法和药物, 而基因治疗目前尚未广泛应用于临床, 但又极具治疗前景, 所以尝试从相关基因入手, 为胆管癌治疗找到新的思路.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *FXR* gene; Bile duct cancer; 3′-Me-DAB

Wang JP, Zhang MY, Li B, Xia XM. Farnesyl X receptor expression in rat bile duct cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(32): 5201-5206 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5201.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5201

## 摘要

**目的:** 本研究通过建立胆管癌大鼠模型, 以法尼基衍生物X受体(farnesyl X receptor, FXR)为研究对象, 初步探讨FXR在胆管癌大鼠胆管肿瘤组织中的表达状况, 以期为治疗胆管癌找到新的方法.

**方法:** 取Wistar大鼠(♂、体质量160 g±8 g) 70只, 随机分为2组, 每组35只: 普通饮食对照组(简称对照组)予以普通饮食、3'-甲基-4-二甲基氨偶氮苯(3'-Me-DAB)饮食实验组(简称实验组)予以含3'-Me-DAB饮食. 经过20 wk, 建立胆管癌大鼠模型, 取对照组胆管组织和实验组胆管肿瘤组织: (1)实时荧光定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)检测胆管组织和胆管肿瘤组织的*FXR*基因表达的强度; (2)石蜡切片后用免疫组织化学SP法检测胆管组织和胆管肿瘤组织的FXR蛋白表达的强度.

**结果:** (1) qRT-PCR结果显示: FXR/GAPDH比率在对照组胆管组织中为32, 在实验组胆管肿瘤组织中为9, 两组间的表达有统计学差异; (2)免疫组织化学SP法结果显示, 对照组胆管组织FXR表达阳性率为72.6%, 实验组胆管肿瘤组织FXR表达阳性率为21.3%, 存在统计学意义($P$<0.05).

**结论:** 实验组大鼠胆管肿瘤组织的*FXR*基因的表达较对照组胆管组织减少, 提示我们在胆管癌的治疗中, *FXR*基因有成为新治疗靶点的可能.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

**关键词:** *FXR*基因; 胆管癌; 3'-甲基-4-二甲基氨偶氮苯

**核心提示:** 建立胆管癌大鼠模型, 以法尼基衍生物X受体(farnesyl X receptor, FXR)为研究对象, 初步探讨FXR在胆管癌大鼠胆管肿瘤组织中的表达状况, 以期为治疗胆管癌找到新的手段和方法.

**相关报道**
已有研究通过对正常对照组(NC组)和DM模型组(DM组)FXR在回肠组织mRNA表达水平进行分析, 发现FXR表达异常与糖尿病的发病和糖尿病患者的体质量下降相关.

王洁萍, 张孟瑜, 李波, 夏先明. FXR在胆管癌大鼠胆管组织中的表达状况. 世界华人消化杂志 2015; 23(32): 5201-5206 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5201.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i32.5201

## 0 引言

在肝胆系统疾病中胆管癌是常见的恶性肿瘤之一, 治疗困难, 研究资料显示, 其发病率在近年有逐年升高的表现, 但目前各种治疗方法和手段有限, 想要达到良好的效果存在较大的难度. 现阶段胆管癌的治疗方法是首选手术切除, 但手术有适应证和局限性, 首先手术切除率处于一个较低的范围, 其次术后5年生存率也不高, 对合并身体多器官功能障碍, 肿瘤已发生浸润或转移者, 则失去了手术的条件, 但化疗、放疗、介入栓塞等非手术治疗方法效果有限[1-3]. 那么, 是否存在更为有效的方法? 而基因治疗是目前尚未广泛应用又极具前景的治疗方式, 所以, 我们尝试从相关基因入手, 法尼基衍生物X受体(farnesyl X receptor, FXR)通过调节*Bsep*基因和*Ntcp*基因, 与胆汁酸的分泌及重吸收均有密切关系, 而胆汁酸分泌及重吸收如出现紊乱, 则可能在胆管内增多出现淤积, 形成结石, 进而可能导致胆管组织的恶变, 那么其在胆管癌组织中有无表达? 表达情况又如何? 目前尚无明确的研究, 因此, 本项目拟以FXR为研究对象, 研究在胆管癌大鼠胆管肿瘤细胞中*FXR*基因表达的状况, 尝试为胆管癌治疗提供新的思路.

## 1 材料和方法

1.1 材料 健康成年♂Wistar大鼠70只, 体质量160 g±8 g, 由泸州医学院动物实验中心提供. 主要试剂: 实时荧光定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)试剂盒(大连宝生物, TaKaRa工程有限公司), FXR单克隆抗体(购自CHEMICON公司, 美国)等. 主要仪器设备: ABI7500 qRT-PCR仪(ABI7500), 冰冻切片机(CM1950), HFsafe生物安全柜(1200A2), 显微摄像系统(PM-10A)等.

1.2 方法

1.2.1 胆管癌大鼠模型制备: ♂Wistar大鼠随机分为2组, 每组35只: 普通饮食对照组(简称对

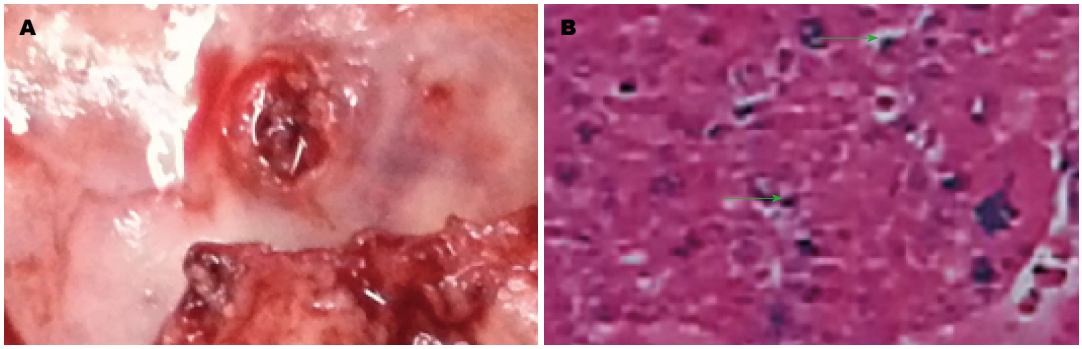


**图 1 病理检查证实胆管癌大鼠模型建立**. A: 胆管癌组织的外观观察情况; B: 胆管癌组织观察情况, 箭头所指为发生核分裂的肿瘤细胞(×100).

**创新盘点**
本文从胆管癌相关基因*FXR*入手, 初步发现了FXR在胆管癌组织中的表达状况, 为胆管癌治疗找寻新的方法.

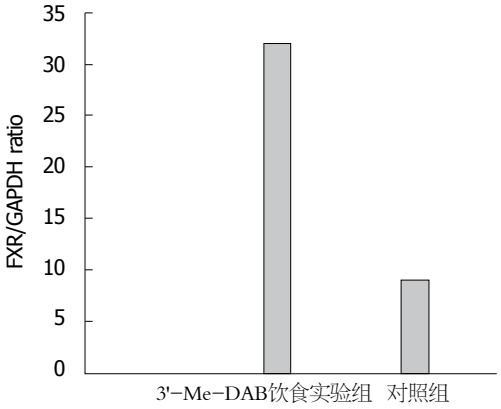


**图 2 qRT-PCR检测结果**. 3'-Me-DAB: 3'-甲基-4-二甲基氨偶氮苯. FXR: 法尼基衍生物X受体.

照组)予以普通饮食、3'-甲基-4-二甲基氨偶氮苯(3'-Me-DAB)饮食实验组(简称实验组)予以含3'-Me-DAB饮食. 在实验中实验组饲以含3'-Me-DAB饮食, 连续20 wk后改为自由进食; 对照组, 自由饮水及进食. 每天观察动物的精神状态、饮食状况及皮毛的变化等一般情况. 于实验第8、16、20周, 分别取出模型组动物各2、2、2只, 剖腹观察胆管情况, 记录胆管的形态质地等的变化, 20 wk后经病理检查证实胆管癌大鼠模型建立成功.

1.2.2 实验步骤: 提取建模成功大鼠胆管内胆汁及对照组大鼠胆管内胆汁, 用自动生化仪检测与胆汁相关各项指标. 取对照组胆管组织和实验组胆管肿瘤组织: (1)qRT-PCR检测胆管组织和胆管肿瘤组织的*FXR*基因表达的强度, 胆管组织和胆管肿瘤组织中RNA的提取参照TRIzol试剂说明书进行操作, 序列扩增机器为ABI7500, 以GAPDH为内参照. 设计FXR的上游引物为5'-CCTCATTGTCTCCCCGACTTATCCT-3', 下游引物为3'-GCCTCTAGAAAGCAGTGTTCACTTT-5'; GAPDH的上游引物为5'-GATGGTGGGTATGGGTCAGAA-3', 下游引物为3'-CTAGGAGCCAGGGCAGTAATC-5'; (2)石蜡切片后用免疫组织化学SP法检测胆管组织和胆管肿瘤组织的FXR蛋白表达的强度.

1.2.3 观察指标: FXR在正常胆管组织及胆管肿瘤组织中表达情况.

**统计学处理** 采用SPSS19.0统计软件进行分析, 统计学方法测得数据用mean±SD表示, 判断组间差异采用*t*检验及$\chi^2$检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

## 2 结果

实验组大鼠自第6周开始, 进食量逐渐出现下降, 部分体质量与对照组相比明显偏低, 喂食至20 wk后死亡2只. 对照组大鼠生长及饮食较好, 未出现死亡病例. 20 wk后经病理检查证实已建立胆管癌大鼠模型, 模型建立成功率为92.6%, 病理类型均为腺癌, 未建模成功大鼠经镜下观察其部分胆管细胞也已成异形性改变. 实验组大鼠胆管肿瘤组织主要集中在肝门部, 少数在左右肝部分组织也出现肿瘤(图1).

同时, 提取建模成功大鼠胆管内胆汁及对照组大鼠胆管内胆汁, 用自动生化仪检测与胆汁相关各项指标, 所得结果如表1.

2.1 qRT-PCR检测结果 使用$2^{-\triangle\triangle Ct}$表达FXR扩增情况, 经过8个循环后, 使用*t*检验对组间差异进行分析, 所得结果显示$t = 2.322$, $P<0.05$, 差异具有统计学意义(图2).

2.2 免疫组织化学SP法染色结果 光学高倍(100倍及200倍)物镜下: 胆管组织和胆管肿瘤组织中FXR蛋白出现黄色染色颗粒为阳性细胞(绿

**应用要点**

通过初步发现FXR在胆管癌大鼠胆管组织中的表达状况, 为进一步寻找作用于*FXR*基因的药物打下基础, 从而改善胆管癌治疗的方法和措施.

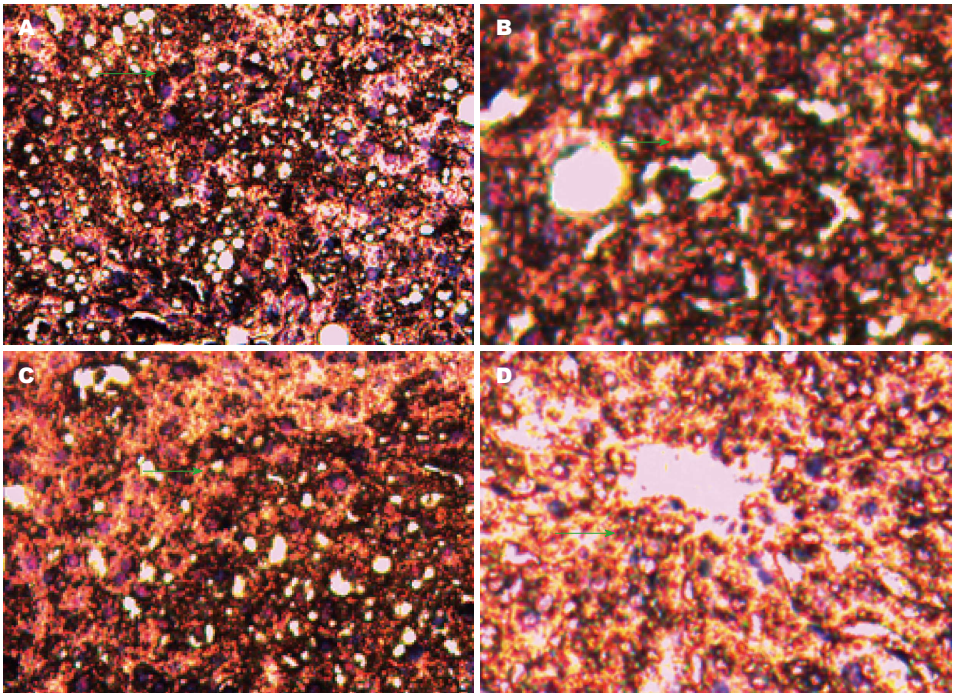


**图 3　免疫组织化学SP法染色结果**. A, B: FXR蛋白在实验组中的阳性表达(A: ×100, B: ×200); C, D: FXR蛋白在对照组中的阳性表达(C: ×100, D: ×200). 箭头所指即为FXR蛋白. FXR: 法尼基衍生物X受体.

**表 1　胆管内胆汁相关指标检测结果 ($n$ = 35, mean ± SD)**

| 胆汁相关指标 | 对照组 | 实验组 |
|---|---|---|
| TC(mmol/L) | 2.36 ± 0.15 | 5.92 ± 0.16[a] |
| TBA(μmol/L) | 1.79 ± 0.03 | 4.71 ± 0.08[a] |
| TBIL(μmol/L) | 3.82 ± 0.06 | 3.90 ± 0.05 |
| DBIL(μmol/L) | 0.56 ± 0.03 | 1.67 ± 0.05[a] |

[a]$P$<0.05 *vs* 对照组. TC: 胆固醇; TBA: 总胆汁酸; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素.

色箭头所指). 每张切片随机选取6个视野, 每个视野内观察80个细胞, 阳性细胞≥10%为阳性, 否则为阴性. $\chi^2$检验显示: 实验组胆管肿瘤组织FXR蛋白表达阳性率为21.3%, 对照组胆管组织FXR蛋白表达阳性率为72.6%($\chi^2$ = 10.17, $P$<0.05), 有统计学意义(图3).

## 3 讨论

胆管癌是胆道系统常见的恶性肿瘤之一, 以肝外胆管所占比例较高, 目前胆管癌的病因尚不完全清楚, 现认为其发病是各种因素综合作用的结果、且所经历的时间和过程均较长. 现阶段研究我们可以得知的是胆管结石、先天性胆管扩张等都可能与胆管癌发病相关, 但具体的变化过程并不十分明确. 由于导致胆管癌产生的综合因素较多, 所以目前的治疗有各种困难存在[4-6]. 就现阶段的治疗方法来讲, 早期的胆管癌可以行根治性的手术切除, 而一旦肿瘤发生浸润或远处转移, 那么手术则不能再作为首选的治疗手段, 而各种非手术治疗方法效果有限, 即便是使用了上述的治疗方法, 胆管癌的5年生存率依然较低, 其治疗方法有待发展和提高. 所以, 我们反复思考, 能不能找到一种行之有效的办法? 而就目前而言, 基因治疗是一种尚未广泛应用于临床但又极具前景的治疗方案, 可能使胆管癌的治疗产生重大的变化. 所以, 我们从相关基因*FXR*入手设计了上述的对比试验, 以期能发现一些与胆管癌相关的变化[7-9].

FXR是一种孤儿核受体, 胆汁酸是内源性FXR配体, 因此FXR又被称为胆汁酸受体[10-12]. FXR作为胆汁酸的受体可以通过调控参与胆汁酸代谢基因的表达来维持胆汁酸的内环境稳定, *Bsep*和*Ntcp*均为FXR靶基因. 胆汁酸形成后, 在FXR调节下, 胆汁酸首先通过Bsep分泌至肠道, 进入肠道后, 经过一系列受体和介质的作用, 约80%胆汁酸在Ntcp协助下, 重吸收进入肝脏, 形成胆汁酸的肠肝循环; Bsep与Ntcp的表达强弱, 直接决定着胆汁酸分泌与重吸收量的多少. 而Bsep与Ntcp的表达情况, 则直接受到FXR的调节和控制[13-15]. 因此一旦

FXR功能出现紊乱, 则胆汁酸排泄与重吸收出现紊乱, 造成胆汁酸淤积, 则可能出现胆固醇、胆色素等在胆管的沉积, 从而形成结石, 而胆管结石的长期存在, 反复刺激胆管及胆管周围组织产生炎症, 继而可引起胆管细胞的恶变; 而胆管结石正是我们目前了解的可能产生胆管癌的原因之一. 因此, *FXR*基因的表达和变化情况是我们所关注的重点[16,17].

我们在设计的试验中观察发现, 通过20 wk时间含3'-Me-DAB饮食的喂养, 在体质量及饮食量方面模型组大鼠均较对照组呈现逐步降低的状态, 除去建模过程中剖腹观察大鼠及死亡大鼠, 建立胆管癌大鼠模型成功率为92.6%, 病理检查类型均为腺癌, 浸润性生长者占绝大部分, 而其中2只大鼠出现了外生性生长的情况, 经镜下观察未建模成功大鼠其部分胆管细胞也已出现了异形性改变. 肿瘤组织主要集中在肝门部, 约11.5%大鼠在左右肝部分组织也出现了肿瘤. 当建立模型成功后, 在试验中首先检测对照组大鼠胆管内胆汁及建模成功大鼠胆管内胆汁各相关指标, 发现血清总胆汁酸(total bile acids, TBA)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)等指标在模型组中出现了上升的表现, 与对照组相比, 出现了统计学差异. 通过使用qRT-PCR对*FXR*基因表达进行检测、发现在对照组胆管组织中*FXR*基因相对表达率约为模型组胆管肿瘤组织中*FXR*基因相对表达率的3.56倍; 免疫组织化学对FXR蛋白表达进行检测, 发现在对照组胆管组织中FXR蛋白阳性表达率约为模型组胆管肿瘤组织中FXR蛋白阳性表达率的3.41倍. 从而证实胆管癌大鼠的胆管肿瘤组织中*FXR*基因出现了明显变化的情况, 表达降低显著, 较对照组有明显的减少; 说明在胆管癌的胆管肿瘤组织中胆汁酸的分泌及重吸收开始紊乱, 随着*FXR*基因表达的减少, 胆汁酸大量在胆管内积聚[18,19]; 由此我们初步考虑在正常生理状态时如果胆汁酸增加, 则会伴随*FXR*基因表达增强, 从而加快胆汁酸的排泄, 减少胆汁酸的重吸收, 降低胆管内胆汁酸的浓度, 避免过高浓度胆汁酸对肝细胞及胆管细胞的损害; 而胆管癌时则出现了胆汁酸的代谢障碍, 随着*FXR*基因表达的减弱, 在胆管内出现大量胆汁酸淤积, 进而导致胆固醇和胆色素的沉积, 刺激胆管上皮细胞, 出现胆管炎及胆管周围组织炎症, 胆管细胞反复出现破坏及增生, 进一步可能导致胆管细胞发生恶变. 那么, 既然已经发现在胆管癌胆管肿瘤组织中*FXR*基因表达降低, 其是否会体现出新的治疗方式? 我们会在此实验模型建立基础上继续进行*FXR*基因敲除, *FXR*基因增强表达, 多种药物干预等实验, 观察肿瘤大小和数量的变化情况. 在目前所用治疗胆管癌的药物数量及品种稀缺, 其次普遍存在各种各样的问题, 可能无法完全达到治疗目的、服用时间较长、对胃肠道刺激大、损害身体其他器官功能、患者难以持续接受治疗等缺点, 上述情况阻碍了其作为临床治疗药物的广泛应用, 但目前尚无在临床广泛应用的药物, 既可以直接作用于胆管癌相关基因同时又能产生较好疗效. 因此, *FXR*基因表达变化的发现, 可能为在基础研究和临床治疗胆管癌时提供新的药物治疗靶点[20,21], 找到一种新的治疗方向.

**名词解释**

法尼基衍生物X受体(FXR): 通过对Bsep及Ntcp的调节, 对胆汁酸盐浓度稳定的维持、胆汁酸盐的肠肝循环中胆汁酸分泌及重吸收等生理功能具有重要作用.

## 4 参考文献


1 Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Pedrazzani C, Guglielmi A. Role of surgery in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 2892-2900 [PMID: 26241545]

2 Ignjatović II, Matić SV, Dugalić VD, Knežević DM, Micev MT, Marko D Bogdanović SM. A Case of Autoimmune Cholangitis Misdiagnosed for Cholangiocarcinoma: How to Avoid Unnecessary Surgical Intervention? *Srp Arh Celok Lek* 2015; 143: 337-340 [PMID: 26259410]

3 Ciresa M, De Gaetano AM, Pompili M, Saviano A, Infante A, Montagna M, Guerra A, Giuga M, Vellone M, Ardito F, De Rose A, Giuliante F, Vecchio FM, Gasbarrini A, Bonomo L. Enhancement patterns of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma at multiphasic computed tomography and magnetic resonance imaging and correlation with clinicopathologic features. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 2786-2797 [PMID: 26241531]

4 Park JI. Primary hepatic tuberculosis mimicking intrahepatic cholangiocarcinoma: report of two cases. *Ann Surg Treat Res* 2015; 89: 98-101 [PMID: 26236700 DOI: 10.4174/astr.2015.89.2.98]

5 Cheng CT, Chu YY, Yeh CN, Huang SC, Chen MH, Wang SY, Tsai CY, Chiang KC, Chen YY, Ma MC, Liu CT, Chen TW, Yeh TS. Peritumoral SPARC expression and patient outcome with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 1899-1907 [PMID: 26251613 DOI: 10.2147/OTT.S78728]

6 Schmeding M, Neumann UP. Liver Transplant for Cholangiocarcinoma: A Comeback? *Exp Clin Transplant* 2015; 13: 301-308 [PMID: 26295179]

7 Vaquero J, Monte MJ, Dominguez M, Muntané J, Marin JJ. Differential activation of the human

**同行评价**

本文研究了大鼠胆管肿瘤组织的*FXR*基因的表达，样本量充足，并提供了科学的、有意义的医疗信息，具有一定的创新性与开拓性.


farnesoid X receptor depends on the pattern of expressed isoforms and the bile acid pool composition. *Biochem Pharmacol* 2013; 86: 926-939 [PMID: 23928191 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.07.022]

8 Fiorucci S, Cipriani S, Mencarelli A, Baldelli F, Bifulco G, Zampella A. Farnesoid X receptor agonist for the treatment of liver and metabolic disorders: focus on 6-ethyl-CDCA. *Mini Rev Med Chem* 2011; 11: 753-762 [PMID: 21707532]

9 Cully M. Obesity and diabetes: FXR and JAK step up to BAT. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 91 [PMID: 25633788 DOI: 10.1038/nrd4543]

10 Zhu Y, Li F, Guo GL. Tissue-specific function of farnesoid X receptor in liver and intestine. *Pharmacol Res* 2011; 63: 259-265 [PMID: 21211565 DOI: 10.1016/j.phrs.2010.12.018]

11 Carr RM, Reid AE. FXR agonists as therapeutic agents for non-alcoholic fatty liver disease. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17: 500 [PMID: 25690590 DOI: 10.1007/s11883-015-0500-2]

12 Matsubara T, Li F, Gonzalez FJ. FXR signaling in the enterohepatic system. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 368: 17-29 [PMID: 22609541 DOI: 10.1016/j.mce.2012.05.004]

13 Chen Y, Song X, Valanejad L, Vasilenko A, More V, Qiu X, Chen W, Lai Y, Slitt A, Stoner M, Yan B, Deng R. Bile salt export pump is dysregulated with altered farnesoid X receptor isoform expression in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57: 1530-1541 [PMID: 23213087 DOI: 10.1002/hep.26187]

14 Hambruch E, Miyazaki-Anzai S, Hahn U, Matysik S, Boettcher A, Perović-Ottstadt S, Schlüter T, Kinzel O, Krol HD, Deuschle U, Burnet M, Levi M, Schmitz G, Miyazaki M, Kremoser C. Synthetic farnesoid X receptor agonists induce high-density lipoprotein-mediated transhepatic cholesterol efflux in mice and monkeys and prevent atherosclerosis in cholesteryl ester transfer protein transgenic low-density lipoprotein receptor (-/-) mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 343: 556-567 [PMID: 22918042 DOI: 10.1124/jpet.112.196519]

15 Osório J. Obesity: Gut-specific FXR agonism. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 131 [PMID: 25623122 DOI: 10.1038/nrendo.2015.4]

16 Chen WD, Wang YD, Meng Z, Zhang L, Huang W. Nuclear bile acid receptor FXR in the hepatic regeneration. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 888-892 [PMID: 21167938 DOI: 10.1016/j.bbadis.2010.12.006]

17 Modica S, Petruzzelli M, Bellafante E, Murzilli S, Salvatore L, Celli N, Di Tullio G, Palasciano G, Moustafa T, Halilbasic E, Trauner M, Moschetta A. Selective activation of nuclear bile acid receptor FXR in the intestine protects mice against cholestasis. *Gastroenterology* 2012; 142: 355-365.e1-e4 [PMID: 22057115 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.028]

18 Gray MA, James Squires E. Investigation of the dominant positive effect of porcine farnesoid X receptor (FXR) splice variant 1. *Gene* 2015; 560: 71-76 [PMID: 25623328 DOI: 10.1016/j.gene.2015.01.046]

19 Thomas AM, Hart SN, Kong B, Fang J, Zhong XB, Guo GL. Genome-wide tissue-specific farnesoid X receptor binding in mouse liver and intestine. *Hepatology* 2010; 51: 1410-1419 [PMID: 20091679 DOI: 10.1002/hep.23450]

20 Meng Q, Chen XL, Wang CY, Liu Q, Sun HJ, Sun PY, Huo XK, Liu ZH, Yao JH, Liu KX. Alisol B 23-acetate protects against ANIT-induced hepatotoxity and cholestasis, due to FXR-mediated regulation of transporters and enzymes involved in bile acid homeostasis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015; 283: 178-186 [PMID: 25655198 DOI: 10.1016/j.taap.2015.01.020]

21 Noh K, Kim YM, Kim YW, Kim SG. Farnesoid X receptor activation by chenodeoxycholic acid induces detoxifying enzymes through AMP-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase 1/2-mediated phosphorylation of CCAAT/enhancer binding protein β. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 1451-1459 [PMID: 21596890 DOI: 10.1124/dmd.111.038414]


编辑: 于明茜　电编: 闫晋利