

核受体作为炎症性肠疾病治疗靶点的研究进展

郭一婷^{1,2}, 邵云云², 刘俊瑾², 常壮鹏^{1,2}, 程瑶^{1,2}, 冯小娟^{1,2}, 张京平², 侯锐钢^{2*} (1.山西医科大学药学院, 太原 030000; 2.山西医科大学第二医院药学部, 太原 030000)

摘要: 炎症性肠疾病是一种慢性肠道炎症疾病, 其发病机制尚不明确, 目前多认为与炎症和肠黏膜损伤有关。核受体是一种重要的转录调节因子, 包括孕烷 X 受体(pregnane X receptor, PXR)、法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)和组成型雄甾烷受体(constitutive androstane receptor, CAR)等。近年深入研究发现, 核受体可以通过抑制炎症信号通路、调节肠道紧密连接蛋白及代谢酶的表达减轻肠道炎症, 并维持肠黏膜屏障功能, 在炎症性肠疾病肠道保护方面发挥重要作用。因此, 本文综述核受体 PXR、FXR 和 CAR 对炎症性肠疾病肠道的保护作用机制, 为以核受体为靶点的炎症性肠疾病药物治疗提供新思路。

关键词: 核受体; 炎症性肠疾病; 炎症; 紧密连接蛋白; 代谢酶

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)04-0496-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.04.024

引用本文: 郭一婷, 邵云云, 刘俊瑾, 等. 核受体作为炎症性肠疾病治疗靶点的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(4): 496-500.

Progress in Research on Nuclear Receptors as Therapeutic Targets for Inflammatory Bowel Diseases

GUO Yiting^{1,2}, SHAO Yunyun², LIU Junjin², CHANG Zhuangpeng^{1,2}, CHENG Yao^{1,2}, FENG Xiaojuan^{1,2}, ZHANG Jingping², HOU Ruigang^{2*} (1.School of Pharmaceutical Science, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China; 2.Department of Pharmacy, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

ABSTRACT: Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic intestinal inflammatory disease whose pathogenesis is still unclear. It is currently believed to be associated with inflammation and intestinal mucosal damage. Nuclear receptors are important transcriptional regulators, including pregnane X receptor (PXR), farnesoid X receptor (FXR), and constitutive androstane receptors (CAR), etc. In recent years, it has been found that nuclear receptors can play an important role in intestinal protection of IBD by inhibiting inflammatory signaling pathways, regulating intestinal tight junction proteins and metabolic enzyme expression to alleviate intestinal inflammation and maintain intestinal mucosal barrier function. Therefore, This article reviews the protective effects of nuclear receptors PXR, FXR and CAR on the intestinal tract of IBD, which might provide new ideas for the treatment of IBD based on nuclear receptors targets.

KEYWORDS: nuclear receptor; inflammatory bowel disease; inflammation; tight junction protein; metabolic enzyme

炎症性肠疾病(inflammatory bowel disease, IBD)是由多种因素相互作用引起的慢性肠道炎症疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病, 主要临床症状为反复性腹部疼痛、腹泻、肠道出血等^[1]。近年来, IBD 的发病率呈逐年升高趋势, 但发病机制尚不十分明确, 目前多认为肠道炎症及肠黏膜屏障破损在 IBD 的发病过程中发挥了重要作用。机体在感染、应激等因素作用下, 肠道黏膜中的免疫系统过度激活, 大量炎症因子[肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)

等]释放进入肠道, 在引发炎症的同时又会引起肠黏膜屏障破损, 毒素更易侵入肠道, 形成恶性循环, 如长期不控制则可能会进展为结肠癌, 因此肠道炎症与黏膜损伤成为 IBD 预防和治疗过程中被关注的焦点^[2]。

核受体是一种重要的配体依赖性转录因子, 能被内源性(如激素、胆汁酸)或外源性物质(如肠道细菌、药物)激活, 激活后与视黄醇 X 受体或其他辅助因子如类固醇受体共激活因子 1 反应形成异源二聚体复合物参与多种生理功能的调节^[3]。近

基金项目: 山西省卫生计生委科研课题(2015046)

作者简介: 郭一婷, 女, 硕士生 Tel: 13835103956 E-mail: Guoyit@126.com *通信作者: 侯锐钢, 男, 主任药师 Tel: (0351)3365405 E-mail: houruigang9966@163.com

年来,随着人们对核受体的深入研究,发现它们不仅在维持组织内环境稳态、调节糖脂代谢方面扮演重要角色,还能通过减轻肠道炎症及保护肠道黏膜屏障发挥肠道保护作用^[4]。因此,本文综述孕烷 X 受体(pregnane X receptor, PXR)、法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)和组成型雄甾烷受体(constitutive androstane receptor, CAR)对 IBD 肠道保护作用机制及对其进行药理学调节所产生的治疗意义,为以核受体为靶点的 IBD 药物治疗提供新思路。

1 PXR

PXR 是核受体超家族中的重要成员,主要在结肠和肝脏等组织中表达。近年来研究发现^[5],PXR 在维持肠道稳态方面有重要作用,其基因缺失导致机体患 IBD 的风险升高,且 PXR 不仅可通过调节炎症信号通路参与肠道免疫反应,还可以接收内源性信号调节肠道稳态,因此有望成为新的治疗靶点。

1.1 PXR 抑制炎症反应,减轻肠道炎症

过度炎症反应是 IBD 最突出的特征,炎症反应发生时,多条信号通路被激活,NF- κ B 是最经典的炎症信号通路,当其被激活后可释放大量的炎症因子,加重 IBD 病情,目前 NF- κ B 已成为 IBD 治疗的关键靶点。而核受体 PXR 是 NF- κ B 的上游调控因子,可通过 PXR 调控 NF- κ B 减轻肠道炎症^[6-7]。Zhang 等^[6]研究发现,与野生型小鼠相比,PXR 基因敲除小鼠结肠中 NF- κ B 通路易被激活,从而释放大量的炎症因子(如 TNF- α 、IL-6 等),肠道炎症反应加重,推测 PXR 基因缺失可激活 NF- κ B 通路,使肠道炎症水平升高。相关研究表明^[7],激活 PXR 受体可以抑制肠道中 NF- κ B 表达,从而降低其下游炎症因子水平,减轻肠道炎症。以上结果均显示,PXR 可以通过调控 NF- κ B 信号通路保护肠道。此外,PXR 还可调控非经典炎症通路,如通过上调转化生长因子(transforming growth factor, TGF- β_1)的表达发挥减缓肠道炎症作用,因此 PXR 被认为是 IBD 治疗最有前景的靶标之一。

目前研究发现^[8],利福昔明作为人类 PXR 特异性激动剂被用于治疗 IBD 合并症,它可通过激活 PXR 受体使人类结肠上皮细胞中 TGF- β_1 表达明显上调,抑制促炎因子释放的同时,增加抗炎因子 IL-10 的表达,降低肠道炎症水平。以 PXR

为靶点的药物白茅甘,可通过上调肠道中 PXR 的表达,抑制 NF- κ B 转录,进而降低肠道炎症水平,缓解 IBD 症状,对 IBD 具有积极的治疗作用^[1]。人参皂苷可以通过激活 PXR 抑制 NF- κ B 通路,减少 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子释放而发挥抗炎作用。研究表明^[6],人参皂苷汤剂大大缓解了葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)诱导的小鼠结肠炎,为临床开发以 PXR 为靶点的 IBD 治疗药物提供新依据。

1.2 PXR 降低肠道通透性,维持肠道黏膜屏障功能

肠道黏膜屏障由肠道上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)组成,是阻止有毒物质侵入肠道的重要物理屏障,具有维持肠黏膜稳态、避免肠道损伤的功能。肠道通透性升高时,肠黏膜屏障功能降低,可直接导致 IBD 发生或症状加重^[9]。研究报道 IBD 患者肠道通透性升高与肌球蛋白轻链激酶(myosin light-chain kinase, MLCK)及 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase 1/2, JNK1/2)表达异常密切相关,而核受体 PXR 可通过下调 MLCK 和 JNK1/2 的表达降低肠道通透性,发挥维持肠道黏膜屏障功能的作用^[10]。He 等^[11]研究发现,IBD 患者结肠组织中 MLCK 表达及肌球蛋白 II 轻链磷酸化水平显著升高,肠道通透性增加,给予 PXR 激动剂 16 α -氰基孕烯醇酮(pregnenolone 16-alpha carbonitrile, PCN)可以抑制 MLCK 及肌球蛋白 II 轻链磷酸化,降低肠道屏障通透性,避免肠道损伤;Terc 等^[12]发现,IBD 患者肠道 IEC 细胞中 JNK1/2 表达上调使肠道通透性增加,而给予 PCN 可以通过诱导 GADD45 β 蛋白的转录使肠道 JNK1/2 表达下调,降低肠道通透性,避免毒素侵袭。因此,PXR 可以维持肠道黏膜屏障功能,其配体可被用于治疗 IBD,但是目前 PXR 受体激动剂 PCN 只用于动物实验研究,尚不用于临床治疗。PXR 肠道保护机制的研究将推进 PXR 激动剂用于临床治疗的进程,然而需注意的是,PXR 大量激活可能会导致结肠癌的发生,所以在开发 PXR 激动剂的同时,需进一步探讨其不良反应。

1.3 PXR 介导外源性物质代谢,减轻肠道损伤

人体中代谢酶和转运体在肠道内高表达,其中代谢酶主要参与肠道毒性物质解毒过程,如 CYP3A4、CYP3A11 等;转运体主要参与肠道细胞毒性物质外排,如 P 糖蛋白(P-gp)等。近年来,越来越多的证据表明,IBD 患者肠道中参与异源

性物质代谢的代谢酶及转运体的表达降低导致肠道毒物蓄积,而 PXR 是多种代谢酶和转运体的上游调控因子,可调控其表达来发挥解毒作用^[13]。如 Cheng 等^[2]发现,激活 PXR 可使野生型小鼠 CYP3A4 基因表达明显上调,从而改善腹痛腹泻症状。Zhang 等^[14]发现,DSS 制备的 IBD 小鼠结肠组织中 P-gp 表达水平下调,毒物在肠道蓄积,PXR 可通过调控 P-gp 的表达减少毒物蓄积。上述研究结果表明,PXR 可上调药物代谢酶和转运体的表达消除肠道毒性物质,对 IBD 肠道有保护作用。唇形科丹参有效成分丹参酮 II A 是活性较强的 PXR 激动剂,主要通过上调 PXR 的表达使其下游代谢酶和转运体表达增加,从而促进肠道毒物代谢和外排,改善 IBD 的症状,虽然对丹参酮 II A 的研究尚处于临床前阶段,但可能是治疗 IBD 的潜在药物^[14]。此外,还有研究报道黄花蒿茎叶提取物青蒿素同样可以激活 PXR 受体^[15],进而诱导 CYP3A4、CYP3A11 等代谢酶的表达,减轻 IBD 肠道损伤,目前青蒿素治疗 IBD 已获得国际认可。

有研究报道 PXR 激动剂可以加速体内其他药物的代谢,降低这些药物的潜在不良反应。但也有研究发现^[16],大量激活 PXR 可使代谢酶和转运体的表达上调,进而影响其他药物的代谢,导致药效降低,甚至诱导药物间相互作用,这可能会限制 PXR 激动剂在治疗 IBD 方面的临床应用。因此 PXR 激动剂与其他药物合用时应密切监视,以防发生不良反应。

由以上可知,PXR 对 IBD 肠道保护作用已经得到初步证实,基于其保护作用机制认为 PXR 可作为 IBD 药物治疗的靶点,为创新药物研究及 IBD 治疗提供新的视角。

2 FXR

FXR 又称为胆汁酸受体,主要分布在肠道,它不仅可以通过减轻肠道炎症,作用于紧密连接蛋白来保护肠黏膜屏障,还可以通过调节肠道胆汁酸平衡而减轻肠道损伤,在 IBD 的肠道保护方面发挥关键作用^[17]。下文将论述 FXR 对 IBD 的保护机制及 FXR 的靶点作用。

2.1 FXR 抑制炎症信号通路,减轻肠道炎症

在 IBD 发生发展中,炎症起着重要作用,早期结肠细胞试验发现,FXR 基因敲除小鼠比野生型小鼠更易形成较严重的肠道炎症,推测肠道 FXR 可减轻肠道炎症^[18]。越来越多的研究发现,

肠道 FXR 激活后可通过多条途径抑制 NF- κ B 的活化,减轻肠道炎症。Bijmans 等^[19]发现,FXR 可减弱 NF- κ B 亚单位 P65 移位,从而抑制 NF- κ B 转录,减少促炎因子 IL-8 的基因表达,减轻肠道炎症。Liu 等^[20]发现,激活肠道 FXR 表达可抑制肠道 Toll 样受体 4-髓样分化因子 88(TLR4/MyD88)信号通路,进而使 NF- κ B 表达下调,减轻肠道炎症。此外,Massafra 等^[21]研究表明,激活 FXR 可上调肠道中抗炎因子 IL-10 表达,进而发挥抗炎作用。由以上可知,激活肠道 FXR 可以减轻肠道炎症发挥保护 IBD 肠道的作用,FXR 有望成为 IBD 药物治疗靶点。研究发现^[22]桔子等柑橘类皮中提取到的橙皮油素可以通过激活 FXR 抑制炎症因子(如 TNF- α)的表达减轻胆汁淤积时肝脏的炎症,橙皮油素作为 FXR 激动剂,有望通过激活肠道 FXR 治疗 IBD。值得注意的是,随着对 FXR 深入研究发现,其不同组织中的功能也不尽相同,而目前没有肠道 FXR 特异性激动剂,因此在应用 FXR 激动剂作为 IBD 治疗药物时,可能会激活肝脏 FXR 而产生不良反应。

2.2 FXR 作用于紧密连接蛋白,维持肠道黏膜屏障完整性

肠道紧密连接结构(tight junction, TJ)由跨膜蛋白如封闭蛋白(claudin)和带状闭合蛋白家族(zonula occludens, ZO)等多种胞浆蛋白构成,其中 claudin 在维持肠道上皮细胞间紧密连接结构完整性方面发挥重要作用,ZO 主要参与紧密连接复合体骨架的构成^[23]。紧密连接蛋白共同作用,维持肠道黏膜屏障结构完整性,阻止毒性物质透过肠屏障侵入肠道,表达异常时会导致肠黏膜屏障缺失。近年来,FXR 对 IBD 肠道黏膜屏障的保护作用正逐渐被揭示,研究报道^[24],IBD 患者肠道中 FXR 减少时 claudin-1 和 ZO-1 蛋白表达明显下调,机体肠黏膜屏障被破坏,而激活 FXR 有利于维持肠道黏膜屏障完整性。此外,Verbeke 等^[25]还发现,激活 FXR 可以上调空肠和回肠中 claudin-1 表达,同时下调 claudin-2 表达,维持紧密连接结构完整性。由此表明,FXR 受体可以调节紧密连接蛋白表达,维持肠黏膜屏障的完整性,可能为治疗 IBD 的潜在靶点。

非甾体类 FXR 激动剂化合物 GW4064 具有很好的活性,据报道^[20],GW4064 可使肠道上皮细胞中的 claudin-1 蛋白和 ZO-1 蛋白表达上调,有

利于维持肠黏膜上皮细胞间紧密连接结构的完整性,发挥肠道黏膜的保护作用,因此 GW4064 有望成为 IBD 治疗辅助药物,但因其结构中苯二烯片段而存在毒性,限制了进一步开发。虽然目前 GW4064 类似物较少应用于临床,但研发非甾体 GW4064 类似物的 FXR 激动剂对 IBD 的治疗有重大意义。

2.3 FXR 调节肠道胆汁酸水平,减缓肠道损伤

肠道胆汁酸蓄积会引起肠道上皮细胞的增生和凋亡,从而引发 IBD^[26]。FXR 可以调节胆汁酸合成及重吸收,维持肠道胆汁酸稳态,一方面 FXR 可调控纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)的表达,从而抑制 CYP7A1 的表达,使胆汁酸合成减少^[27];另一方面,肠道 FXR 还可促进回肠胆汁酸转运蛋白(organic solute transporter alpha-beta, OST α/β)表达,抑制回肠中顶端钠依赖性胆汁酸转运体(apical sodium bile acid transporter, ASBT)的表达,从而促进肠道胆汁酸排泄,减轻胆汁酸对肠道的损伤^[28]。由此表明,肠道 FXR 对 IBD 肠道有保护作用,可作为 IBD 药物治疗靶点。

作为人工合成的 FXR 激动剂,GS-9674 通过激活肠上皮细胞中 FXR 上调 FGF19 表达,减轻胆汁淤积引发的肠损伤^[29]。鹅去氧胆酸主要用于治疗胆汁淤积性疾病,在其基础上研究出的 6-乙基鹅去氧胆酸(6- α -ethyl-chenodeoxycholic acid, 6-ECDCA)可以激活 FXR,进而调控 OST α/β 和 ASBT 的表达,改善肠道胆汁淤积^[30]。但目前尚没有开展以 6-ECDCA 作为 IBD 治疗药物的临床试验,但随着基础研究不断深入,其有望成为以 FXR 为靶点的 IBD 治疗药物。

由以上可知,FXR 对 IBD 肠道保护作用已经得到初步认可,但其他机制还有待研究和证实。虽然目前应用于临床且以 FXR 为靶点的 IBD 治疗药物较少,但基础机制研究为 IBD 治疗及药物研发提供新的思路。

3 CAR

CAR 是组成型甾体激素核受体,多在小肠上皮细胞中表达。尽管 CAR 对 IBD 保护作用机制尚不完全明确,但越来越多的证据表明它在调节肠道炎症、保护肠黏膜屏障方面同样起着关键作用。对 IBD 患者肠道黏膜进行活体组织检查发现,CAR 基因表达与肠道炎症水平密切相关^[31]。

Hudson 等^[32]还发现,IBD 小鼠肠黏膜屏障被破坏,而给予 CAR 激动剂 CITCO 后可激活 p38MAP 激酶,从而增强 IEC 细胞的迁移,使 IBD 小鼠肠黏膜愈合加快。此外,CAR 对位于肠道的代谢酶及转运体有明显调控作用,通过诱导代谢酶及转运体表达,保护肠道免受毒物干扰,发挥肠道保护作用^[33]。由此表明,CAR 与 PXR、FXR 类似,都能通过减轻肠道炎症、维持肠道黏膜稳态发挥对 IBD 肠道的保护作用,但具体机制还有待研究。总之,CAR 也是有应用前景的 IBD 治疗药物靶标,进一步研究其对 IBD 的保护机制可为以 CAR 为靶点的药物研发提供参考。

4 小结

核受体对 IBD 肠道保护作用机制的研究促进了以核受体为靶标 IBD 治疗药物的应用,作为最主要的核受体,PXR、FXR 和 CAR 都有减轻肠道炎症、维持肠黏膜屏障功能的作用。PXR 在减轻肠道炎症方面具有独特优势,同时还可以调节肠道代谢酶及转运体发挥肠道解毒作用;而 FXR 在维持肠道胆汁酸平衡、避免肠道损伤方面的作用显著,课题组前期研究同样发现 FXR 可通过多条途径调节 IBD 肠道胆汁酸稳态,对肠道保护具有重要作用^[34];CAR 肠道保护机制还有待研究和进一步证实。近年来,核受体成为药物作用靶点及生物机制研究的热点,根据核受体在 IBD 肠道保护中的作用及 IBD 治疗现状,核受体肠道靶向药物研发可能存在巨大价值。然而,值得注意的是核受体调控的机制比较复杂,在开发核受体为靶点的治疗药物时应给予足够关注。因此,深入了解核受体在 IBD 中肠道保护作用机制对 IBD 的治疗有重要意义,同时为以核受体为靶点的 IBD 临床药物治疗提供了新依据。

REFERENCES

- [1] LIU M, ZHANG G, ZHENG C, et al. Activating PXR by imperatorin attenuates dextran sulphate sodium-Induced colitis in mice [J]. *Brit J Pharmacol*, 2018, 175(17): 3563-3580.
- [2] CHENG J, SHAH Y M, GONZALEZ F J, et al. Pregnane X receptor as a target for treatment of inflammatory bowel disorders [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33(6): 323-330.
- [3] SHAH Y M, MA X, MORIMURA K, et al. Pregnane X receptor activation ameliorates DSS-induced inflammatory bowel disease via inhibition of NF-kappaB target gene expression [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(4): 1114-1122.
- [4] MOHANDAS S, VAIRAPPAN B. Role of pregnane X-receptor in regulating bacterial translocation in chronic liver

- diseases [J]. *World J Hepatol*, 2017, 9(32): 1210-1226.
- [5] DRING M M, GOULDING C A, TRIMBLE V I, et al. The pregnane X receptor locus is associated with susceptibility to inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(2): 341-348.
 - [6] ZHANG J, CAO L, WANG H, et al. Ginsenosides regulate PXR/NF- κ B signaling and attenuate dextran sulfate sodium Induced colitis [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(8): 1181-1189.
 - [7] SEHIRLI A O, CETINEL S, OZKAN N, et al. St. john's wort may ameliorate 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid colitis of rats through the induction of pregnane X receptors and/or p-glycoproteins [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2015, 66(2): 203-214.
 - [8] MENCARELLI A, RENG A B, PALLADINO G, et al. Inhibition of NF- κ B by a PXR-dependent pathway mediates counter regulatory activities of rifaximin on innate immunity in intestinal epithelial cells [J]. *European J Pharmacol*, 2011, 668(1/2): 317-324.
 - [9] TURNER J R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(11): 799-809.
 - [10] GARG A, ZHAO A, ERICKSON S L, et al. Pregnane X receptor activation attenuates inflammation-associated intestinal epithelial barrier dysfunction by inhibiting cytokine induced myosin light-chain kinase expression and c-Jun N-Terminal kinase 1/2 activation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 359(2): 91-101.
 - [11] HE F, PENG J, DENG X L, et al. Mechanisms of tumor necrosis factor α -induced leaks in intestine epithelial barrier [J]. *Cytokine*, 2012, 59(2): 264-272.
 - [12] TERC J, HANSEN A, ALSTON L, et al. Pregnane X receptor agonists enhance intestinal epithelial wound healing and repair of the intestinal barrier following the induction of experimental colitis [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 13(55): 9-12.
 - [13] GE L L, FAN H, MA K. Role of pregnane X receptor (PXR) in drug metabolism modulation [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2013, 30(12): 1357-1359.
 - [14] ZHANG X, WANG Y, MA Z, et al. Tanshinone IIA ameliorates dextran sulfate sodium-induced inflammatory bowel disease via the pregnane X receptor [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 7(9): 6343-6362.
 - [15] HU D H. Composite saliva recipe and effective component regulate the cytochrome P450 enzymes and artemisinin protects against dextran sulfate sodium-induced inflammatory bowel disease [D]. *Anhui Med Univ*(安徽医科大学), 2014.
 - [16] KOTA B P, TRAN V H, ALLEN J, et al. Characterization of PXR mediated P-glycoprotein regulation in intestinal LS174T cells [J]. *Pharmacol Res*, 2010, 62(5): 426-431.
 - [17] WANG K, WAN Y J. Nuclear receptors and inflammatory diseases [J]. *Exp Biol Med*, 2008, 233(5): 497-506.
 - [18] GADALETA R M, OLDENBURG B, WILLEMSSEN E C, et al. Activation of bile salt nuclear receptor FXR is repressed by pro-inflammatory cytokines activating NF- κ B signaling in the intestine [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(8): 851-858.
 - [19] BIJSMANS I T, GUERCINI C, RAMOS PITTOL J M, et al. The glucocorticoid mometasone furoate is a novel FXR ligand that decreases inflammatory but not metabolic gene expression [J]. *Sci Rep*, 2015, 15(5): 14086. Doi: 10.1038/srep14086.
 - [20] LIU H M, LIAO J F, LEE T Y. Farnesoid X receptor agonist GW4064 ameliorates lipopolysaccharide-induced ileocolitis through TLR4/MyD88 pathway related mitochondrial dysfunction in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(3): 841-848.
 - [21] MASSAFRA V, IJSSENNAGGER N, PLANTINGA M, et al. Splenic dendritic cell involvement in FXR-mediated amelioration of DSS colitis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(2): 166-173.
 - [22] GAO X, FU T, WANG C, et al. Computational discovery and experimental verification of farnesoid X receptor agonist auraptene to protect against cholestatic liver injury [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017(146): 127-138.
 - [23] SHI J, ZHAO X H. Effect of caseinate glycation with oligochitosan and transglutaminase on the intestinal barrier function of the tryptic caseinate digest in IEC-6 cells [J]. *Food Funct*, 2019, 10(2): 652-664.
 - [24] GADALETA R M, VAN ERPECUM K J, OLDENBURG B, et al. Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 2011, 60(4): 463-472.
 - [25] VERBEKE L, FARRE R, VERBINNEN B, et al. The FXR agonist obeticholic acid prevents gut barrier dysfunction and bacterial translocation in cholestatic rats [J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(2): 409-419.
 - [26] DUBOC H, RAJCA S, RAINTEAU D, et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases [J]. *Gut*, 2013, 62(4): 531-539.
 - [27] RAU M, STIEGER B, MONTE M J, et al. Alterations in enterohepatic Fgf15 signaling and changes in bile acid composition depend on localization of murine intestinal inflammation [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(10): 2382-2389.
 - [28] HOU R G, FAN L, LIU J J, et al. Bile acid malabsorption is associated with diarrhea in acute phase of colitis [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96(12): 1328-1336.
 - [29] KHANNA A, JONES D E. Novel strategies and therapeutic options for the management of primary biliary cholangitis [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2017, 10(10): 791-803.
 - [30] NING L, LOU X, ZHANG F, et al. Nuclear receptors in the pathogenesis and management of inflammatory bowel disease [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 1(21): 2624941. Doi: 10.1155/2019/2624941.
 - [31] UEHARA D, TOJIMA H, KAKIZAKI S, et al. Constitutive androstane receptor and pregnane X receptor cooperatively ameliorate DSS-induced colitis [J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 22(18): 31202-31207.
 - [32] HUDSON G M, FLANNIGAN K L, ERICKSON S L, et al. Constitutive androstane receptor regulates the intestinal mucosal response to injury [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(12): 1857-1871.
 - [33] BANERJEE M, ROBBINS D, CHEN T. Targeting xenobiotic receptors PXR and CAR in human diseases [J]. *Drug Discov Today*, 2015, 20(5): 618-628.
 - [34] HOU R G, FAN L, LIU J J, et al. Bile acid malabsorption is associated with diarrhea in acute phase of colitis [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96(12): 1328-1336.

收稿日期: 2019-03-08

(本文责编: 蔡珊珊)