

转运体和代谢酶在胆汁淤积性肝损伤中的作用机制

高晓光, 刘克辛, 孟 强*

大连医科大学药学院 临床药理教研室, 辽宁 大连 116044

摘 要: 胆汁淤积性肝损伤是临床常见的肝脏疾病, 主要由体内胆汁酸平衡失调引起, 其发病机制与胆汁酸转运体、合成酶和代谢酶的表达和功能变化直接相关。核受体通过调控胆汁酸转运体及代谢酶的表达, 在胆汁淤积所致的肝损伤中发挥重要作用。对肝脏转运体和代谢酶在胆汁淤积性肝损伤中的作用及核受体对转运体和代谢酶的调控机制作一综述。

关键词: 转运体; 代谢酶; 胆汁淤积性肝损伤; 核受体

中图分类号: R962.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)09-1210-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.09.004

Mechanism of hepatic transporters and metabolic enzymes in cholestatic liver injury

GAO Xiao-guang, LIU Ke-xin, MENG Qiang

Department of Clinical Pharmacology, College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Abstract: Cholestatic liver injury, which is mainly caused by the disruption of bile acids, is common in the clinic. The pathogenesis of cholestatic liver injury is directly related to the changes of bile acid-related transporters, synthetic and metabolic enzymes. Nuclear receptors play a crucial part in cholestatic liver injury by regulating the expression of transporters and metabolic enzymes that maintaining the homeostasis of bile acids. In this review, we focus on the role of hepatic transporters and metabolic enzymes in cholestatic liver injury and the mechanism of nuclear receptors on the regulation of transporters and metabolic enzymes.

Keywords: transporters; metabolic enzymes; cholestatic liver injury; nuclear receptor

胆汁淤积是指胆汁生成、排泌和/或流动障碍, 导致胆汁无法正常流入十二指肠, 致使血中和肝脏中胆汁酸水平异常升高而产生的一系列临床综合征。胆汁淤积在临床上多见于病毒性肝炎、酒精性及药物性肝损伤、原发性肝硬化(primary hepatic cirrhosis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、妊娠期胆汁淤积症等疾病^[1]。胆汁酸主要在肝脏合成和代谢, 并通过肝细胞基底侧膜和胆管侧膜上的转运体运输。当肝细胞中胆汁酸转运体和代谢酶的表达和功能发生改变时, 将导致胆汁酸转运及代谢系统功能障碍, 诱发胆汁淤积性肝损伤。胆汁酸在肝细胞内淤积还可继发氧化应激、炎症反应和肝纤维化, 造成肝脏损伤及肝功能异常^[2]。临床上胆汁淤积性肝病的有效治

疗药物很少^[3], 因此研究胆汁淤积的发生机制、寻找新的治疗靶点逐渐成为抗胆汁淤积性肝病的研究热点。本文对胆汁酸相关的肝脏转运体和代谢酶进行了简要介绍, 并着重叙述了肝脏转运体和代谢酶在胆汁淤积性肝损伤中的作用以及核受体对转运体和代谢酶的调控机制, 为研究胆汁淤积性肝损伤的发病机制和治疗方案提供借鉴和参考。

1 胆汁淤积性肝损伤的发生机制

胆汁主要由肝细胞和胆管细胞分泌产生, 其形成机制复杂, 其中最为关键的步骤是将胆盐、有机物质等大量溶质排入毛细胆管形成原始胆汁流。胆汁中的主要溶质—胆汁酸具有很强的肝细胞毒性, 因此肝细胞中胆汁酸的合成和排泄过程需要被精细调控, 任何一个环节的功能失调都会导致胆汁酸转

收稿日期: 2017-06-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(81302826, 81473280); 辽宁省重点实验室项目(LZ2015027)

作者简介: 高晓光(1992—), 女, 内蒙古人, 硕士研究生, 研究方向为药物转运体与药动学。Tel: (0411)86110413 E-mail: 774236495@qq.com

*通信作者: 孟 强, 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为转运体与代谢酶介导的药物治疗肝脏疾病的分子机制。

Tel: (0411)86110413 E-mail: mengq531@163.com

运及代谢紊乱,诱发胆汁淤积。目前,胆汁淤积性肝损伤动物模型的建模方法是以药物诱导为主,如 α -萘基-异硫氰酸盐^[4](α -naphthalene isothiocyanate, ANIT)、石胆酸^[5](lithocholic acid, LCA)、四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等均可引起胆汁淤积。ANIT是一种肝毒性物质,主要损伤胆管上皮细胞和肝细胞,引起毛细胆管和肝小叶间胆管周围炎症,造成肝实质细胞点状坏死,使胆汁的分泌与排泄功能发生障碍而产生明显的胆汁淤积。LCA是由鹅脱氧胆酸在肠内通过细菌代谢产生的物质,能抑制毛细胆管膜上 Na^+/K^+ -ATP酶的活性,导致胆汁分泌障碍,还可使胆汁黏度增加,导致胆汁淤积。

2 肝脏中参与胆汁酸转运过程的转运体

体内胆汁酸平衡受多种因素的共同调节,其中肝脏转运体在维持胆汁酸内稳态过程中发挥重要作用。肝细胞基底侧膜上既有摄取型转运体,又有外排型转运体。摄取型转运体主要为钠离子-牛磺胆酸协同转运多肽(sodium-tau-rocholate cotransporting polypeptide, NTCP)和有机阴离子转运多肽(organic anion transporting protein, OATP);外排型转运体主要包括有机溶质转运体 α/β (organic solute transporter α/β , OST- α/β)、多药耐药相关蛋白3(multidrug resistance-associated protein 3, MRP3)和MRP4。在 Na^+/K^+ -ATP酶等介导下,NTCP和OATP将门脉血中的胆汁成分摄取到肝细胞中,其中NTCP只在肝脏中表达,主要介导结合型胆汁酸(如甘氨酸、牛磺胆酸)的转运^[6]。OATP主要介导非结合型胆汁酸(如胆酸、脱氧胆酸和鹅脱氧胆酸)及有机阴离子的摄取。此外,OATP还参与介导转运胆红素结合物、甲状腺激素、中性类固醇、某些药物及外源性化学物质^[7]。MRP3和MRP4主要介导甘氨酸、硫酸化和牛磺酸结合的胆汁酸、胆红素葡萄糖醛酸酯以及某些抗癌药物的转运,将其由肝中排至门脉血中^[8]。

胆汁酸在肝细胞内进行一定的代谢后,可由肝细胞胆管侧膜上的ATP依赖型的胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)排入毛细胆管,也可与多药耐药糖蛋白3(multidrug resistance-3P-glycoprotein, MDR3)结合,通过易位从细胞溶质转移到毛细胆管,而非胆汁酸的有机阴离子,包括内源代谢产物、结合胆红素及某些外源性的化合物等,则通过胆管侧膜的MRP2排入胆汁^[9],最终将

胆汁成分排入小肠。BSEP是肝脏特异性的转运蛋白,它在胆汁形成、转运和肝脏正常功能的维持过程中起着至关重要的作用,是胆汁酸肠肝循环的主要驱动力,主要参与介导一价胆汁酸盐的分泌。MDR3在磷脂分泌到胆汁的过程中发挥关键作用,并与BSEP协同介导含胆汁酸的胆汁胶束的形成^[10]。胆小管胆汁酸盐分泌和磷脂分泌的平衡是防止胆盐诱发胆管损伤的重要保障,其发挥保护作用的机制为:胆小管内的胆汁酸盐优先与磷酸卵磷脂结合,形成小囊泡和混合胶团,降低游离胆汁酸的含量,从而减轻毒性胆汁酸盐对胆小管上皮细胞的损伤。MRP2定位于肝细胞的毛细胆管膜侧面、肾近端小管细胞管腔膜侧、小肠的黏膜上皮以及胆囊上皮细胞等极性细胞的顶膜^[11],参与胆红素单葡萄糖醛酸酯、谷胱甘肽结合物和谷胱甘肽二硫化物等多种复合物的转运,保护机体和肝细胞避免毒性物质的损伤。

3 肝脏中调节胆汁酸平衡的代谢酶

胆汁酸的合成与代谢过程涉及多种代谢酶,细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)酶是生物体内参与内源性和外源性化合物生物转化的主要酶系。在哺乳动物中,参与胆汁酸合成的酶主要为胆固醇7 α -羟化酶(CYP7A1)和甾醇12 α -羟化酶(CYP8B1),其中,CYP7A1是胆汁酸合成过程的限速酶,此外,小异二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP)通过下调CYP7A1和CYP8B1表达来抑制胆汁酸的合成^[12-13]。参与胆汁酸代谢的酶主要为I相代谢酶(CYP3A4和CYP2B10)与II相代谢酶,如尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶^[14](uridine diphosphate-5'-glucuronosyltransferase 1A1, UGT1A1)和羟基类固醇磺基转移酶(hydroxysteroid sulfotransferase 2A1, SULT2A1)。研究表明,CYP3A4参与体内疏水性胆汁酸(如石胆酸、脱氧胆酸和鹅脱氧胆酸)的代谢过程,将疏水性胆汁酸转化为亲水性胆汁酸而排出体外,从而维持胆汁酸内环境的稳定^[15]。

4 转运体和代谢酶在胆汁淤积性肝损伤中的作用

转运体和代谢酶在维持体内胆汁酸平衡的过程中起关键作用。当参与调节胆汁酸的转运体或者代谢酶的表达发生变化时,体内胆汁酸的动态平衡被破坏,使得胆汁酸在肝脏内过度蓄积,引起一系列的临床症状与表征。有研究表明,LCA可以抑制小鼠Ugt1a1的表达,减少胆汁酸的代谢,从而造成胆

胆汁淤积,而华中五味子提取物可以上调 Cyp3a11 和 Ugt1a1 的表达,促进胆汁酸的代谢,从而缓解胆汁淤积性肝损伤^[16]。丹参酮 IIA 则是通过上调 Cyp3a11 和 Mdr1 的表达,促进胆汁酸的代谢及转运,对 LCA 诱导的小鼠胆汁淤积性肝损伤起保护作用^[17]。京尼平苷不仅可以通过下调 Cyp7a1、Cyp8b1 和 Oatp2 来减少胆汁酸的合成与摄取,还可以上调 Bsep 和 Ost- β 的表达,增加胆汁酸的分泌,对 ANIT 诱导的大鼠胆汁淤积产生保护作用^[18]。给予雌性小鼠高脂饮食可以下调 Mrp2 的表达和功能,而对雄性小鼠无明显影响,这种差异性表达能够显著降低 ANIT 在雌性小鼠的胆道排泄,并且在很大程度上保护肝脏免受 ANIT 诱发的损伤^[19]。研究表明,给予小鼠 CCl₄ 后可上调 Bsep、Mrp2 的表达,下调 Ntcp 的表达,这可能是 CCl₄ 引起肝损伤后机体的代偿性反应,而泽泻醇 B 23-乙酸酯通过进一步上调 Bsep、Mrp2 的表达,同时下调 Ntcp、Cyp7a1 和 Cyp8b1 的表达,以促进外排、减少合成及摄取的方式降低肝内胆汁酸水平,从而减轻 CCl₄ 诱发的小鼠肝脏毒性^[20]。也有研究表明,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 在 CCl₄ 诱导的大鼠中毒性肝损伤模型中,能够下调 Ntcp 和 Oatp 的表达,降低胆汁酸对肝细胞的毒性,发挥肝脏保护作用^[21]。LPS 可抑制小鼠肝脏胆汁酸代谢酶 Cyp3a11 和 Cyp2b10 的表达,产生胆汁淤积及肝损伤^[22]。LPS 诱发的免疫炎症反应也与胆汁淤积有关,给予小鼠 LPS 后可通过淋巴细胞的调节抑制 Bsep 的表达,这表明在 LPS 诱发炎症的条件下,淋巴细胞参与调节肝脏转运体的表达在胆汁淤积中起关键作用^[23]。

5 核受体对胆汁酸转运体和代谢酶的调控机制

核受体是一种脂溶性配体依赖性转录因子,其配体通常是亲脂性的,包括类固醇激素、胆汁酸、脂肪酸、维生素和前列腺素等^[24-25]。核受体在体内分布广泛,由配体激活后作为传感器参与调控靶基因的转录,在机体的生殖、发育以及内源性或外源性物质(如胆汁酸和药物)的代谢过程中起关键作用。目前,一些核受体的激动剂已应用于科学研究或临床试验,主要用于糖尿病、脂肪肝、癌症、药物肝毒性和胆汁淤积等疾病的预防和治疗^[26]。在肝脏中,核受体调控的靶基因包括众多转运体及代谢酶,参与多种疾病的发生发展过程,其中法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)、孕烷 X 受体(pregnanane X receptor, PXR)和核因子 E2 相关因子

-2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)与胆汁酸相关转运体及代谢酶关系密切。

FXR 高表达于肝、肠、肾和肾上腺组织中,在胆汁酸的肠肝循环中起重要作用^[27]。结合型或非结合型胆汁酸均可在生理浓度下激活 FXR,其中鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)是 FXR 最有效的激活物。目前的研究已经逐渐阐明 FXR 在细胞内的作用机制,和其他经典的核受体类似,FXR 通过和类维甲酸受体(retinoid X receptor, RXR)结合成二聚体,与靶基因 DNA 上的 FXR 反应元件结合,从而调控靶基因的转录^[28]。FXR 几乎调节胆汁酸的各个方面的新陈代谢,在调节胆汁酸动态平衡中起关键作用。首先,FXR 可调节多种转运体的表达,通过减少胆汁酸的摄取,促进胆汁酸的外排,发挥维持体内胆汁酸平衡的作用。研究表明,胆汁酸激活 FXR/RXR 异二聚体,与 BSEP 启动子相互作用后,可通过上调 BSEP 基因的表达促进胆汁酸的排泄^[29]。在肝细胞中,FXR 可通过抑制 Ntcp 和 Oatp 的表达,减少胆汁酸的摄取,从而维持胆汁酸的体内平衡^[30-31]。此外,FXR 还可上调 OST- α/β 的转录及表达,参与调节胆汁酸的肠肝循环^[32]。在细胞内胆汁酸增多的条件下,FXR 通过上调 OATP 的基因表达维持胆汁酸内稳态,保持外源性物质和多肽在肝脏的摄取平衡^[33]。其次,FXR 还可调节代谢酶的表达,发挥抗胆汁淤积作用。SHP 已被证明是 CYP7A1 和 CYP8B1 的上游调控基因,细胞内过多的胆汁酸与 FXR 结合并活化 SHP,抑制 CYP7A1 和 CYP8B1 的表达,从而减少胆汁酸的合成^[34]。FXR 激活还可上调 II 相代谢酶 UGT1A3 和 SULT2A1 基因的表达,增加胆汁酸的代谢和清除,从而有助于维持体内胆固醇平衡^[35-36]。

PXR 也称为类固醇 X 受体,是配体活化转录因子超家族中的一员,在肝脏、小肠和结肠中高表达。PXR 通过调节药物转运体、代谢酶以及相关基因的表达,在多种外源性和内源性物质的代谢中起着不可或缺的作用^[37]。在给予特异性 PXR 配体后,PXR 可通过调节 Mrp3 表达,增强胆汁酸外排系统的功能,发挥抗胆汁淤积的作用^[38]。体外研究表明,PXR 可减少过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 与肝细胞核因子 4 的相互作用从而抑制人类 CYP7A1 的基因转录^[39]。PXR 基因敲除的小鼠由于缺乏上调 Cyp3a11 表达的作用,在给予 LCA 喂养后肝脏损伤更加严重^[40]。PXR 激活后,还可调节人

和啮齿动物 CYP 基因的转录, 包括 CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 和 Cyp3a23、Cyp3a1 等^[41-43]。研究发现, 给予小鼠 PXR 激动剂甘草酸苷、利福平和贯叶金丝桃素后, 小鼠体内胆汁酸合成的限速酶 Cyp7a1 的表达显著下调, 胆汁酸代谢酶 Cyp3a11 的基因表达上调, 因此, 当体内胆汁酸增多时, 反馈性激活 PXR 可在一定程度上代偿性保护肝细胞免受损伤^[44]。

Nrf2 是肝脏代谢酶、抗氧化应激基因和外排转运体的关键调节因子^[45], Kelch 样 ECH 联合蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 是其特异性受体。应激条件下, Nrf2 与 Keap1 解偶联, 并使得 Nrf2 转入细胞核, 进而识别并结合抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE), 启动下游保护性基因的转录^[46]。Nrf2-ARE 通路抗氧化损伤系统涉及多个环节, 如调节肝脏的代谢、解毒功能及促进肝细胞再生, 在药物性肝损伤、胆汁淤积性肝病、酒精性脂肪肝等各类肝脏疾病的发生机制中起重要作用^[47-48]。维生素 A 可激活 Nrf2 通路, 促进胆管结扎大鼠的 Nrf2 向细胞核移位, 增加 Nrf2 下游蛋白表达, 进而改善肝功能、缓解氧化应激, 减缓胆汁淤积性肝损伤症状^[49]。天然化合物芦丁具有抗氧化和抗炎功效, 可下调炎症因子信号通路的活性, 减轻胆汁淤积性肝损伤, 这一调节过程可能与激活 Nrf2 信号通路, 上调 Nrf2 下游相关基因的表达有关^[50]。给予 HepG2 细胞不同浓度的花生四烯酸后, Nrf2 表达量呈剂量相关性增加, 而 CYP7A1 表达量呈剂量相关性降低; 将 Nrf2 沉默后, CYP7A1 的表达增加, 而在 Nrf2 过表达的 HepG2 细胞中, CYP7A1 的表达降低, 因此, Nrf2 在调节 CYP7A1 的表达过程中起重要作用^[51]。Nrf2 激活剂佛尔酮能够显著增加 Cyp2b10 和 Cyp2a5 以及 Nrf2 下游靶基因的表达, 而在 Nrf2 缺陷鼠体内, Cyp2b10 和 Cyp2a5 表达低于野生型鼠, 这表明 Nrf2 途径参与调节 Cyp2b10 和 Cyp2a5 的基因表达^[52]。Nrf2 不仅可调控肝脏代谢酶的表达, 还可调控转运体 (如 BSEP 及 MRP) 的活性, 参与维持体内胆汁酸的平衡。Keap1 基因敲除的小鼠能够使 Nrf2 持续活化, 在胆管结扎所致胆汁淤积模型中, Nrf2 活化后, 可通过上调肝脏外排转运体 Mrp2、Mrp3 和 Mrp4 的表达水平, 增强抗氧化应激体系功能, 促进肝脏解毒酶表达, 发挥抗胆汁淤积性肝损伤的作用^[53]。研究表明, 野生型鼠和 Nrf2 缺陷鼠灌胃给予 ANIT 后

观察转运体的变化, 发现野生型小鼠在给予 ANIT 后, 胆汁酸外排型转运体 Bsep、Mdr2 和 Mrp3 的表达均上调, 而在 Nrf2 缺陷鼠体内, 上述转运体的表达无明显变化, 这表明 Nrf2 可通过调节胆汁酸的转运改善 ANIT 诱导的小鼠胆汁淤积性肝损伤^[54]。

6 结语

近年来, 胆汁形成和分泌的分子机制研究取得了重大进展, 并引发了胆汁淤积发生机制的研究热潮, 因此, 参与调节胆汁酸内稳态的肝脏转运体和代谢酶成为了抗胆汁淤积性肝损伤的研究靶点。随着研究的不断深入, 转运体和代谢酶的上游调控机制逐渐成为研究者关注的焦点。研究发现, 核受体通过调节胆汁酸的合成、转运及代谢过程来维持体内胆汁酸的平衡, 这为治疗胆汁淤积性肝病提供了新的思路 and 方向。尽管对胆汁淤积性肝损伤的分子机制有了一定认识, 但临床上防治胆汁淤积仍然是重要的挑战, 转运体和代谢酶在胆汁淤积性肝损伤中的作用以及相关靶基因的调控机制仍需要进一步的研究。

参考文献

- [1] de Vries E, Beuers U. Management of cholestatic disease in 2017 [J]. Liver Int, 2017, 37 Suppl 1: 123-129.
- [2] Nuño-Lámbardi N, Domínguez-Pérez M, Baulies-Domenech A, et al. Liver cholesterol overload aggravates obstructive cholestasis by inducing oxidative stress and premature death in mice [J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 9895176.
- [3] Wunsch E, Trottier J, Milkiewicz M, et al. Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis [J]. Hepatology, 2014, 60(3): 931-940.
- [4] Zhou H Q, Liu W, Wang J, et al. Paeoniflorin attenuates ANIT-induced cholestasis by inhibiting apoptosis *in vivo* via mitochondria-dependent pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 89: 696-704.
- [5] Zeng H, Jiang Y, Chen P, et al. Schisandrol B protects against cholestatic liver injury through pregnane X receptors [J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(8): 672-688.
- [6] Slopianka M, Herrmann A, Pavkovic M, et al. Quantitative targeted bile acid profiling as new markers for DILI in a model of methapyrilene-induced liver injury in rats [J]. Toxicology, 2017, 386: 1-10.
- [7] Svoboda M, Riha J, Wlcek K, et al. Organic anion transporting polypeptides (OATPs): regulation of expression and function [J]. Curr Drug Metab, 2011, 12(2): 139-153.

- [8] Hirohashi T, Suzuki H, Takikawa H, et al. ATP-dependent transport of bile salts by rat multidrug resistance-associated protein 3 (Mrp3) [J]. J Biol Chem, 2000, 275(4): 2905-2910.
- [9] St-Pierre M V, Kullak-Ublick G A, Hagenbuch B, et al. Transport of bile acids in hepatic and non-hepatic tissues [J]. J Exp Biol, 2001, 204(Pt 10): 1673-1686.
- [10] Aleo M D, Shah F, He K, et al. Evaluating the role of multidrug resistance protein 3 (MDR3) inhibition in predicting drug-induced liver injury using 125 pharmaceuticals [J]. Chem Res Toxicol, 2017, 30(5): 1219-1229.
- [11] Yu X Q, Xue C C, Wang G, et al. Multidrug resistance associated proteins as determining factors of pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs [J]. Curr Drug Metab, 2007, 8(8): 787-802.
- [12] Murashita K, Yoshiura Y, Chisada S, et al. Postprandial response and tissue distribution of the bile acid synthesis-related genes, *cyp7a1*, *cyp8b1* and *shp*, in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* [J]. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 2013, 166(2): 361-369.
- [13] Li W K, Li H, Lu Y F, et al. Atorvastatin alters the expression of genes related to bile acid metabolism and circadian clock in livers of mice [J]. Peer J, 2017, 5: e3348.
- [14] Liu Y Q, Yuan L M, Gao Z Z, et al. Dimerization of human uridine diphosphate glucuronosyltransferase allozymes 1A1 and 1A9 alters their quercetin glucuronidation activities [J]. Sci Rep, 2016, 6: 23763.
- [15] Xie W, Radomska-Pandya A, Shi Y, et al. An essential role for nuclear receptors SXR/PXR in detoxification of cholestatic bile acids [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(6): 3375-3380.
- [16] Zeng H, Li D, Qin X, et al. Hepatoprotective effects of *Schisandra sphenanthera* extract against lithocholic acid-induced cholestasis in male mice are associated with activation of the pregnane X receptor pathway and promotion of liver regeneration [J]. Drug Metab Dispos, 2016, 44(3): 337-342.
- [17] Zhang X, Ma Z, Liang Q, et al. Tanshinone IIA exerts protective effects in a LCA-induced cholestatic liver model associated with participation of pregnane X receptor [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 164: 357-367.
- [18] Wang L, Wu G, Wu F, et al. Geniposide attenuates ANIT-induced cholestasis through regulation of transporters and enzymes involved in bile acids homeostasis in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 196: 178-185.
- [19] Kong B, Csanaky I L, Aleksunes L M, et al. Gender-specific reduction of hepatic Mrp2 expression by high-fat diet protects female mice from ANIT toxicity [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 261(2): 189-195.
- [20] Meng Q, Chen X, Wang C, et al. Protective effects of alisol B 23-acetate from edible botanical *Rhizoma alismatis* against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice [J]. Food Funct, 2015, 6(4): 1241-1250.
- [21] Geier A, Dietrich C G, Voigt S, et al. Effects of proinflammatory cytokines on rat organic anion transporters during toxic liver injury and cholestasis [J]. Hepatology, 2003, 38(2): 345-354.
- [22] Beigneux A P, Moser A H, Shigenaga J K, et al. Reduction in cytochrome P-450 enzyme expression is associated with repression of CAR (constitutive androstane receptor) and PXR (pregnane X receptor) in mouse liver during the acute phase response [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 293(1): 145-149.
- [23] Bodeman C E, Dzierlenga A L, Tally C M, et al. Differential regulation of hepatic organic cation transporter 1, organic anion-transporting polypeptide 1a4, bile-salt export pump, and multidrug resistance-associated protein 2 transporter expression in lymphocyte-deficient mice associates with interleukin-6 production [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2013, 347(1): 136-144.
- [24] Tobin J F, Freedman L P. Nuclear receptors as drug targets in metabolic diseases: new approaches to therapy [J]. Trends Endocrinol Metab, 2006, 17(7): 284-290.
- [25] McEwan I J. Nuclear receptors: one big family [J]. Methods Mol Biol, 2009, 505: 3-18.
- [26] Elfaki D A, Bjornsson E, Lindor K D. Review article: nuclear receptors and liver disease--current understanding and new therapeutic implications [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 30(8): 816-825.
- [27] Huang H, Xu Y, Zhu J, et al. Recent advances in non-steroidal FXR antagonists development for therapeutic applications [J]. Curr Top Med Chem, 2014, 14(19): 2175-2187.
- [28] Calkin A C, Tontonoz P. Transcriptional integration of metabolism by the nuclear sterol-activated receptors LXR and FXR [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(4): 213-224.
- [29] Ananthanarayanan M, Balasubramanian N, Makishima M, et al. Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor [J]. J Biol Chem, 2001, 276(31): 28857-28865.
- [30] Moscovitz J E, Kong B, Buckley K, et al. Restoration of enterohepatic bile acid pathways in pregnant mice following short term activation of Fxr by GW4064 [J].

- Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 310: 60-67.
- [31] Geier A, Wagner M, Dietrich CG, et al. Principles of hepatic organic anion transporter regulation during cholestasis, inflammation and liver regeneration [J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1773(3): 283-308.
- [32] Xu S, Sun A Q, Suchy F J. A novel RAR α /CAR-mediated mechanism for regulation of human organic solute transporter- β gene expression [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014, 306(2): G154-162.
- [33] Jung D, Podvinec M, Meyer U A, et al. Human organic anion transporting polypeptide 8 promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor [J]. Gastroenterology, 2002, 122(7): 1954-1966.
- [34] Bechmann L P, Kocabayoglu P, Sowa J P, et al. Free fatty acids repress small heterodimer partner (SHP) activation and adiponectin counteracts bile acid-induced liver injury in superobese patients with nonalcoholic steatohepatitis [J]. Hepatology, 2013, 57(4): 1394-1406.
- [35] Trottier J, Verreault M, Grepper S, et al. Human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A3 enzyme conjugates chenodeoxycholic acid in the liver [J]. Hepatology, 2006, 44(5): 1158-1170.
- [36] Song C S, Echchgadda I, Baek B S, et al. Dehydroepiandrosterone sulfotransferase gene induction by bile acid activated farnesoid X receptor [J]. J Biol Chem, 2001, 276(45): 42549-42556.
- [37] Ihunnah C A, Jiang M, Xie W. Nuclear receptor PXR, transcriptional circuits and metabolic relevance [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1812(8): 956-963.
- [38] Wagner M, Halilbasic E, Marschall H U, et al. CAR and PXR agonists stimulate hepatic bile acid and bilirubin detoxification and elimination pathways in mice [J]. Hepatology, 2005, 42(2): 420-430.
- [39] Li T, Chiang J Y. Mechanism of rifampicin and pregnane X receptor inhibition of human cholesterol 7 α -hydroxylase gene transcription [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005, 288(1): G74-84.
- [40] Staudinger J L, Goodwin B, Jones S A, et al. The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(6): 3369-3374.
- [41] Lehmann J M, McKee D D, Watson M A, et al. The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gene expression and cause drug interactions [J]. J Clin Invest, 1998, 102(5): 1016-1023.
- [42] Drocourt L, Pascussi J M, Assenat E, et al. Calcium channel modulators of the dihydropyridine family are human pregnane X receptor activators and inducers of CYP3A, CYP2B, and CYP2C in human hepatocytes [J]. Drug Metab Dispos, 2001, 29(10): 1325-1331.
- [43] Ferguson S S, Chen Y, LeCluyse E L, et al. Human CYP2C8 is transcriptionally regulated by the nuclear receptors constitutive androstane receptor, pregnane X receptor, glucocorticoid receptor, and hepatic nuclear factor 4 α [J]. Mol Pharmacol, 2005, 68(3): 747-757.
- [44] Wang Y G, Zhou J M, Ma Z C, et al. Pregnane X receptor mediated-transcription regulation of CYP3A by glycyrrhizin: a possible mechanism for its hepatoprotective property against lithocholic acid-induced injury [J]. Chem Biol Interact, 2012, 200(1): 11-20.
- [45] Bai X, Chen Y, Hou X, et al. Emerging role of NRF2 in chemoresistance by regulating drug-metabolizing enzymes and efflux transporters [J]. Drug Metab Rev, 2016, 48(4): 541-567.
- [46] Fuse Y, Kobayashi M. Conservation of the Keap1-Nrf2 system: An evolutionary journey through stressful space and time [J]. Molecules, 2017, 22(3). pii: E436.
- [47] Lamlé J, Marhenke S, Borlak J, et al. Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 prevents alcohol-induced fulminant liver injury [J]. Gastroenterology, 2008, 134(4): 1159-1168.
- [48] Wu K C, Liu J, Klaassen C D. Role of Nrf2 in preventing ethanol-induced oxidative stress and lipid accumulation [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 262(3): 321-329.
- [49] Wang G, Xiu P, Li F, et al. Vitamin A supplementation alleviates extrahepatic cholestasis liver injury through Nrf2 activation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 273692.
- [50] Pan P H, Lin S Y, Wang Y Y, et al. Protective effects of rutin on liver injury induced by biliary obstruction in rats [J]. Free Radic Biol Med, 2014, 73: 106-116.
- [51] Zhang J M, Wang X H, Hao L H, et al. Nrf2 is crucial for the down-regulation of Cyp7a1 induced by arachidonic acid in Hepg2 cells [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2017, 52: 21-26.
- [52] Ashino T, Ohkubo-Morita H, Yamamoto M, et al. Possible involvement of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in the gene expression of Cyp2b10 and Cyp2a5 [J]. Redox Biol, 2014, 2: 284-288.
- [53] Okada K, Shoda J, Taguchi K, et al. Nrf2 counteracts cholestatic liver injury via stimulation of hepatic defense systems [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 389(3): 431-436.
- [54] Tanaka Y, Aleksunes L M, Cui Y J, et al. ANIT-induced intrahepatic cholestasis alters hepatobiliary transporter expression via Nrf2-dependent and independent signaling [J]. Toxicol Sci, 2009, 108(2): 247-257.