



我国学者在胆汁淤积症治疗研究方面取得进展

日期 2024-10-31 来源：医学科学部 作者：张泉 韩立伟 【大 中 小】 【打印】 【关闭】

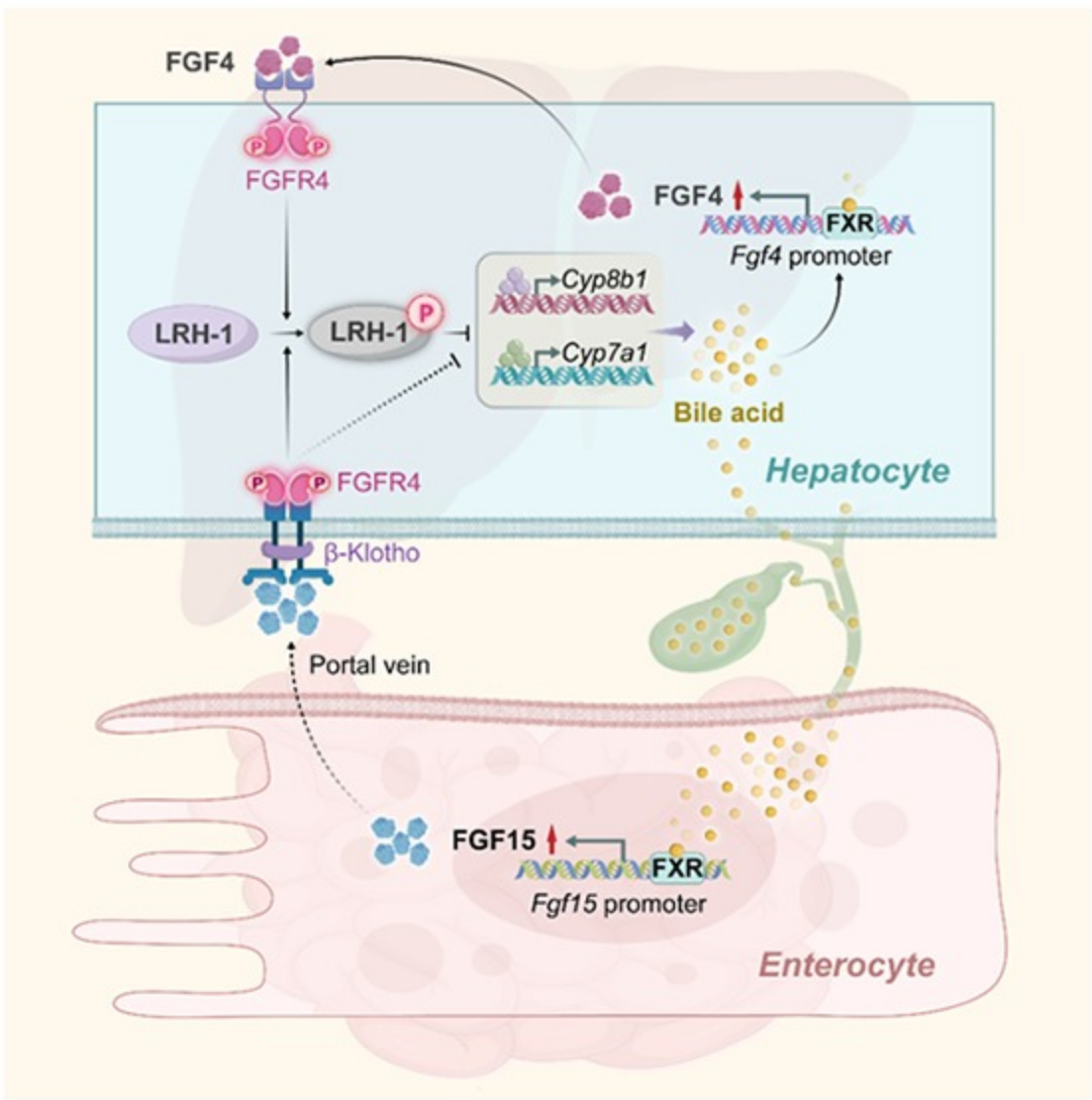


图 FXR-FGF4-FGFR4-LRH-1信号通路调控胆汁酸合成的机制模式图

在国家自然科学基金项目（批准号：82373934、U22A20385）等资助下，温州医科大学黄志锋研究员、宋林涛副研究员、李校堃教授团队在胆汁淤积症治疗研究方面取得进展。研究成果以“肝脏FXR-FGF4在胆汁淤积应激下通过FGFR4-LRH-1信号通路维持机体胆汁酸稳态（Hepatic FXR-FGF4 is required for bile acid homeostasis via a FGFR4-LRH-1 signal node under cholestatic stress）”为题，于2024年10月10日在线发表于《细胞·代谢》（Cell Metabolism）杂志。论文链接：[https://www.cell.com/cell-metabolism/abstract/S1550-4131\(24\)00372-3](https://www.cell.com/cell-metabolism/abstract/S1550-4131(24)00372-3)。

胆汁酸对于脂溶性营养物的消化和吸收至关重要，同时也作为信号分子调节机体代谢和能量稳态。胆汁酸稳态或相关信号途径的紊乱会引起胆汁淤积、肝损伤和代谢紊乱，严重者可诱发肝癌。已有研究表明，在餐后肠内胆汁酸增加的情况下，激活的法尼醇X受体（FXR）可促进肝脏中小异源二聚体伴侣受体（SHP）、v-maf禽肌腱神经纤维肉瘤癌基因同源物G（MAFG）以及回肠中成纤维细胞生长因子（FGF）15/19的转录。这种内分泌途径与食物消化的生理反应相结合，在餐后阻止新的胆汁酸合成，是防止过量胆汁酸对肝脏和肠道系统产生毒性的必要生理需求。由于回肠与肝脏生理位置不同，而肝脏是胆汁酸合成的主要器官，因此，回肠FGF15/19通路的功能滞后于早期肝脏在餐后胆汁酸合成中的作用。这种时空限制提出了一个关键问题：当内分泌FGF15/19信号通路尚未发挥作用时，肝内胆汁酸合成以及总胆汁酸含量是如何在肝脏中受到控制的？

该研究团队通过系统分析导致FXR作用差异的FGF家族成员，发现肝脏FGF4是FXR的另一个直接靶基因。FGF4作为肝FXR的信号介质，可以抑制Cyp7a1和Cyp8b1的转录，其中对Cyp8b1的抑制作用更为明显，进而抑制肝脏胆汁酸合成，改善胆汁淤积症。进一步机制研究发现，FXR-FGF4这种以肝脏为中心的作用是通过肝脏FGF受体4（FGFR4）-肝受体同源物-1（LRH-1）信号传递途径介导，当FGF4激活FGFR4后，细胞质中的核受体LRH-1被招募到FGFR4激酶区域，导致通过磷酸化介导的LRH-1失活并失去对Cyp7a1和Cyp8b1基因启动子的靶向作用。相比健康人群，胆汁淤积患者肝脏FXR和FGF4的表达水平显著减少、相关信号轴明显受损（图）。

该研究发现肝细胞分泌的FGF4是肝脏胆汁酸水平的一线检查点，与肠道分泌的FGF15/19共同维持机体胆汁酸稳态。这一由不同FGF介导的时空调控模式，拓展了人们对胆汁酸稳态维持的理论认知，并为胆汁淤积及相关疾病的治疗提供了潜在新策略。

机构概况：概况 职能 领导介绍 机构设置 规章体系 专家咨询 评审程序 资助格局 监督工作

政策法规：国家科学技术相关法律 国家自然科学基金条例 国家自然科学基金规章制度 国家自然科学基金发展规划

项目指南：项目指南

申请资助：申请受理 项目检索与查询 下载中心 代码查询 常见问题解答 科学基金资助体系

共享传播：年度报告 中国科学基金 大数据知识管理服务云平台 优秀成果选编

国际合作：通知公告 管理辦法 协议介绍 进程简表

信息公开：信息公开制度 信息公开管理办法 信息公开指南 信息公开工作年度报告 信息公开目录 依申请公开



相关链接

政府

新闻

科普



中华人民共和国
中央人民政府网站

版权所有：国家自然科学基金委员会 京ICP备
05002826号

地址：北京市海淀区双清路83号 邮编：



京公网安备 11040202500068号

