

胆汁酸及 FXR 在细胞增生和分化中的作用研究进展

杨梅^{1,2}, 张富春¹, 张文宝³

1. 新疆大学生命科学与技术学院;新疆生物资源基因工程重点实验室,乌鲁木齐 830046
2. 新疆医科大学基础医学院,乌鲁木齐 830011
3. 新疆医科大学第一附属医院;新疆重大疾病医学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地,乌鲁木齐 830011

摘要 胆汁酸具有多种重要的生理功能,不仅与脂类物质的消化吸收密切相关,还可作为激素样信号分子在胆汁酸、脂类与糖类物质代谢及能量代谢等方面发挥重要作用。近年研究发现,胆汁酸及其核受体法尼酯X受体(FXR)在细胞增生、分化、凋亡和肝再生的调控中也发挥重要作用。本文综述了胆汁酸及其核受体FXR在细胞增生、分化、凋亡和肝再生的作用及机制,以及在寄生虫-细粒棘球绦虫成虫发育分化中作用的研究进展。

关键词 胆汁酸;法尼酯X受体;细胞增生;肝再生;细胞分化

核受体广泛存在于生物体细胞内,是一类依靠特异配体激活的核转录调节因子,有众多成员。代谢性核受体是其中的一大类,当其与相应配体结合后,在多种相关调节因子的协调作用下,可调控下游基因表达,进而在物质代谢、细胞增生、分化、凋亡、生长发育等众多生理、病理过程中发挥重要作用。1999年,胆汁酸(BA)领域有一个重要发现——胆汁酸核受体,即法尼酯X受体(FXR)^[1-2]。多个研究团队分别报道了生理浓度的胆汁酸是FXR- α 的内源性配体,研究还发现胆汁酸不仅与FXR- α 可以直接结合,而且两者的结合可以引起下游协同活化因子和辅助抑制因子的募集,这证实了胆汁酸是FXR的内源性配体,因此FXR又被称作胆汁酸受体(bile acid receptor, BAR)。其中初级胆汁酸鹅脱氧胆酸(CDCA)及其衍生物与之亲和力最高,是FXR最强的内源性配体;其次,次级胆汁酸脱氧胆酸(DCA)和石胆酸(LCA)也可以激活FXR^[3]。FXR可以调控一系列相关基因的表达,尤其在胆汁酸合成、转运和代谢中发挥重要作用^[4]。近年研究结果发现,胆汁酸不仅在脂类物质的消化吸收中发挥重要作用,还可作为一个激素样信息分子,通过作用于其核受体FXR而在胆汁酸、脂类和糖类代谢中发挥重要作用^[5-6];胆汁酸及

FXR在细胞增生、分化及肝再生的调节中也发挥重要作用^[7-11];FXR还能促进肝损伤后的修复,其表达水平下调时可引起老齡化动物的肝脏再生缺陷。本文综述了胆汁酸及FXR在细胞增生、分化、凋亡和肝再生中的作用及分子机制的研究进展。

1 FXR在细胞增生中的作用

FXR除了在代谢方面起调控作用,研究还发现*Fxr*缺陷型(*Fxr*基因敲除:*Fxr*^{-/-})的衰老小鼠自发性发展成肝细胞癌(HCC),这些小鼠控制炎症和细胞周期的基因产生上调^[7-8]。这提示人们,FXR在肝脏中会抑制癌症发生,但机制仍不清楚,可能是通过小分子异源二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP)参与增加细胞凋亡,同时通过增加细胞活素信号3抑制因子(SOCS3)的表达抑制胆酸合成,使信号转导子和转录激活因子3(STAT3)失活抑制癌症^[9-11]。此外,Deuschle等^[12]确定了抑癌基因*N-myc*下游调节基因2(*NDRG2*)可作为一种新的FXR靶基因,它与细胞周期控制密切关连(图1)。在肝脏中,*Fxr*缺陷引起的致肿瘤效应似乎源于炎症和纤维化的增加,并且*Fxr*^{-/-}的表型再现了人类肝细胞癌的形成过

收稿日期:2016-08-15;修回日期:2016-12-06

基金项目:国家自然科学基金项目(31260272);2014新疆医科大学科研创新基金项目(XYDCX201423)

作者简介:杨梅,博士研究生,研究方向为新疆重大疾病的生物化学与分子生物学,电子信箱:768144163@qq.com;张文宝(通信作者),研究员,研究方向为包虫病防控,电子信箱:wenzhang2013@163.com;张富春(共同通信作者),教授,研究方向为包虫病防控,电子信箱:zfcxju@xju.edu.cn

引用格式:杨梅,张富春,张文宝.胆汁酸及FXR在细胞增生和分化中的作用研究进展[J].科技导报,2017,35(4):79-83;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2017.04.014

程^[13]。另外,采用脂肪族的维甲酸(靶向维甲酸X受体,RXR)和GW4064(FXR的人工合成的激动剂)的结合剂对人类肝癌细胞株的治疗发现,可以抑制肝癌细胞生长并引起细胞凋亡^[14]。还有采用慢病毒载体转导引起*Fxr*过表达也可以抑制肝癌细胞增殖和荷瘤裸鼠肿瘤生长^[15]。与这些体内结果一致,若*Fxr*表达减少则与人类肝细胞癌进程成正相关^[13]。以上这些实验说明*Fxr*表达增加或FXR被配体激活可以抑制肝癌细胞生长及增值,相反*Fxr*缺陷或表达减少则易产生肝细胞癌。

Vaquero等^[16-17]研究发现,FXR激活刺激了肝细胞对抗基因毒性化合物的化学保护功能,从而在体外减少了肿瘤细胞由药物诱导的对肝细胞的毒性反应;这种作用机制可能与增加了相关药物的外排,增加了DNA的修复及表达了与细胞存活的基因有关。最近,DeGirolamo等^[18]研究表明,肠道*Fxr*表

达可保护*Fxr*^{-/-}小鼠不至于发展为自发性HCC,肠道*Fxr*表达可以减少胆酸的超载从而减轻肝脏的炎症和损伤,他还强调了成纤维细胞生长因子15(fibroblast growth factors15,FGF15)信号通路在HCC进程中的重要性,胆汁酸激活肠道组织特异的FXR(iFXR),而iFXR诱导的FGF15是胆汁酸重要的调控因子,FGF15可通过调控胆汁酸水平而促进肝再生(图1)。过多的胆汁酸积累可导致肝实质细胞受损,抑制肝正常再生。内分泌性的FGF15、FGF19由同源基因编码,分别在鼠类和人体表达。有研究认为,通过FGF19的治疗是很有潜力的治疗HCC的方案。但是FGF19促进肝细胞增殖过度又可表现出促肝肿瘤发生作用,这又增加了安全隐患。最近,FGF19的一种特定变异体对胆汁酸代谢的调节显示出一种双向选择活动,未观察到上述的促肿瘤发生作用,这表明FGF19作为肝细胞的一个抑癌因子有治疗HCC潜力^[19-20]。

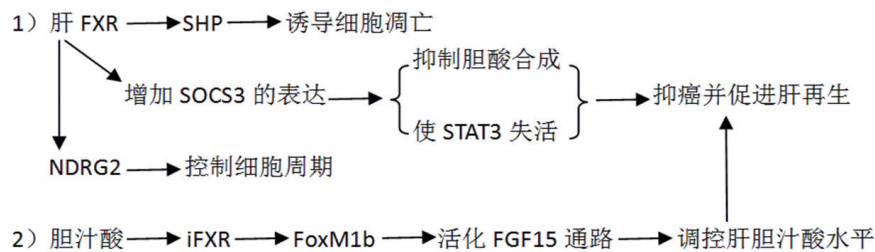


图1 FXR在细胞增生中的调控作用机制

Fig. 1 Regulation mechanism of FXR in cell proliferation

2 FXR在肝再生中的作用

*Fxr*缺陷小鼠在70%的肝脏部分切除术(PH)后表现出强烈的肝脏生长抑制,同时小鼠死亡率增加^[21]。*Fxr*缺陷小鼠在四氯化碳(CCl₄)处理后表现出肝细胞凋亡增加。CCl₄是一种促进肝纤维化的化学物质,它通过延迟STAT3信号通路的激活而发挥作用。与以上这些效应相反,*Fxr*表达促进肝再生^[21]并且在CCl₄引起肝损伤后刺激肝脏修复^[22]。以上研究表明,FXR具有促进肝再生和防止肝细胞死亡的双重作用。

FXR的促肝再生作用源于其激活叉头盒M1b转录因子(FoxM1b)的能力,FoxM1b是一个关键的细胞周期调节物,可控制细胞周期G1/S和G2/M转换^[21,23]。研究已证实,70%PH的*Fxr*^{-/-}小鼠在术后1~3天肝再生被显著抑制,肝细胞DNA的合成能力减少了近70%,表现出肝再生能力缺陷,手术后死亡率高达30%^[21],其调控的转录因子FoxM1b及其下游靶基因*cdc-25b*的表达也降低。这说明FXR在调控肝再生中发挥着重要作用,而这种作用可能是通过调控*Foxm1b*的表达实现的。FoxM1b是一种正向调节细胞增殖的转录因子,最近有研究证实其作为FXR调控的靶基因与肝再生紧密相关^[23-24],FoxM1b在肝细胞再生G1/S相转换中表达明显增强,FoxM1b对细胞增殖的影响主要通过调控Skp2(与S期激酶cyclinA-

CDK1相互作用的蛋白,又称p45蛋白,Skp2的表达水平在G0/G1期非常低,而在S期表达增加)和Cks1(cyclin kinase subunit 1)编码Skp-Cullin1-F-box(SCF)泛素连接酶复合物的亚基,靶向作用于CDK(cyclin-dependent kinase)抑制蛋白——P21CIP1/WAF1、p27Kip,使其在G1/S相转换中降解,进而影响某些Cyclin或CDK活化剂Cdc25a、Cdc25b磷酸酶的活性,同时他又能激活JNK1,共同调控G1/S的转变(图2)。*Fxr*^{-/-}小鼠表现出缺陷的肝再生能力,FoxM1b的表达量也降低。与此相反,有研究证实,激活FXR可以使*Foxm1b*表达上调,明显改善衰老小鼠肝细胞再生能力^[23,25]。另外,直接使衰老小鼠*Foxm1b*表达上调,会引发肝再生进程中CyclinB1、CyclinB2、Cdc25b、p55CDC等的mRNA水平升高,诱导Cdc25b在细胞核定位^[26]而促进肝再生。Brezillon等^[27]在细胞水平进一步证明,使老化肝细胞*Foxm1b*表达上调可明显改善肝细胞的分裂增殖能力。另外,FoxM1b还参与了生长激素(growth hormone, GH)促进的细胞增殖。研究发现,GH分泌减少和*Foxm1b*表达下降会抑制老化肝细胞的增殖。采用GH干预衰老小鼠后,*Foxm1b*表达水平和肝细胞增殖能力均显著提高,且这种肝细胞增殖与Cdc25a、Cdc25b、cyclinB1的表达升高和p27Kip1的下降相关;如果用GH干预*Foxm1b*^{-/-}幼鼠,则不会

出现上述现象,这说明FoxM1b参与了GH促进肝细胞增殖的过程,而且FoxM1b在GH促进肝细胞增殖中是必需的^[28]。

依赖于NAD⁺的组蛋白去乙酰化酶1(Sirtuin1, SIRT1)在小鼠体内过度表达且FXR活性随之减少后,会导致肝部分切除术后肝细胞的增殖受到影响^[29]。除此之外,肠道组织特异

的FXR(iFXR)缺陷也会导致受损的肝再生过程,这表明iFXR参与肝再生。在iFXR缺陷小鼠,外源传递FGF15又恢复了肝脏的修复再生能力,显示出iFXR发挥效应是通过FoxM1b活化内分泌性的FGF15介导的独立通路,FGF15可通过减少BA合成的同时又促进有丝分裂活动而促进肝再生^[30]。

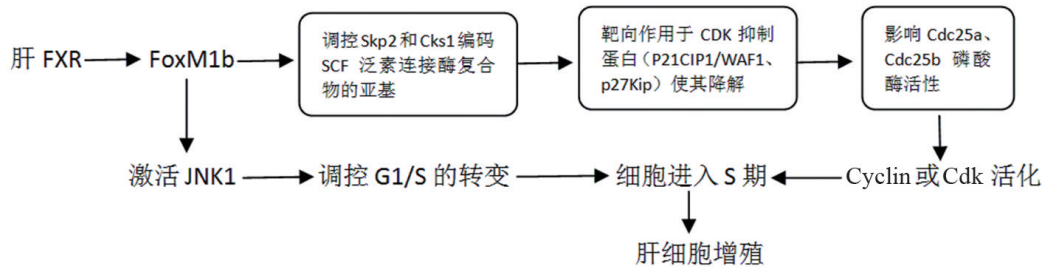


图2 肝FXR调控肝细胞再生的作用通路

Fig. 2 The pathway of hepatic FXR in the regulation of hepatocyte regeneration

总之,胆汁酸激活肝内FXR,FXR与*Foxmlb*基因内含子3上的FXR反应元件结合,启动*Foxmlb*基因转录,促进肝再生^[23]。胆汁酸激活肠道FXR,诱导回肠分泌FGF15,后者经血入肝后促进肝再生,且通过腺病毒异位表达的FGF15也能促进*iFxr*敲除小鼠肝再生^[30]。

3 胆汁酸及其受体在间充质干细胞分化中的作用

有实验表明,胆汁酸维持肝再生,并能够在肝星状细胞激活信号转导通路。因此,研究分析胆汁酸对肝星状细胞和别的间充质干细胞(MSC)发育分化的影响具有一定意义^[31]。MCS有分化成多个细胞系的潜能;在肝脏,以星形细胞为代表的MSC,在生长因子刺激后有分化成肝细胞的潜能。由于胆汁酸可促进肝再生,Sawitza等^[32]研究了它们对肝中和骨髓源的MCS的影响。研究采用基因敲除小鼠,研究发现,生理浓度的胆汁酸如牛磺脱氧胆酸(Tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)通过法尼酯X受体和跨膜的G蛋白偶联型胆汁酸膜受体5(TGR5)能使MSC分化为肝细胞。研究还发现,对于胆汁酸介导的分化,需要Notch、hedgehog、转化生长因子-β/成骨蛋白家族与非经典Wnt信号通路的参与,而β-catenin依赖的Wnt信号能减弱这个过程。这些发现揭示了胆汁酸介导的信号通路可作为诱导干细胞肝分化的一种方式,并提示了胆汁酸在肝再生中是重要的信号分子。总之,胆汁酸如牛磺脱氧胆酸可以触发各种来源的MSC向肝细胞分化;胆汁酸受体FXR和TGR5参与了这一过程,但它们的作用模式还有待进一步研究。由于TUDCA介导啮齿类动物和人类各种来源MSC的细胞分化是能被检测到,所以天然或修饰的胆汁酸在体外可代表产生肝细胞的新型工具。这种方法可以独立于生长因子治疗,通过干细胞的特异性分化产生肝细胞,极具应用前景^[31]。

4 胆汁酸及其核受体在细粒棘球绦虫成虫发育分化中的作用

通过细粒棘球绦虫成虫体外培养体系的建立,Smyth等^[33-35]已证明胆汁酸在原头蚴(PSC)向成虫发育过程中起到了至关重要的作用。Zheng等^[36-37]也发现细粒棘球绦虫可以表达胆汁酸核受体和胆汁酸钠协同转运蛋白及其相关通路的蛋白。对一些下游的信号转导成分进行了鉴定,经序列同源性检索,在细粒棘球绦虫基因组或转录组中没有发现TGR5样受体,但确定了4个基因作为胆汁酸信号的核受体候选基因(*EG_00119*、*EG_00780*、*EG_04405*和*EG_08428*),它们编码的蛋白与FXR和维生素D受体(VDR)有超过20%的氨基酸同源,并包含一个DNA结合结构域和一个配体结合结构域。研究还确定了编码5种胆汁酸钠协同转运蛋白和7种多药拮抗蛋白(MRPs)的基因^[36-37]及胆汁酸代谢相关基因,包括固醇调节元件结合蛋白1和胆汁酸β-葡萄糖苷酶相关蛋白的基因。此外,与膜受体TGR5(EC_{50} :半最大效应浓度为300~600 nmol/L)相比核受体FXR/VDR(EC_{50} 为10~20 μmol/L)对胆汁酸较不敏感,这恰与事实相符,即只有在胆汁酸浓度高的环境中(如狗的肠道中),细粒棘球绦虫才向成虫发育。FXR类核受体在物种间较保守,因此在细粒棘球绦虫胆汁酸信号通路中很有可能发挥类似作用。蜕皮激素或其他类固醇激素可在寄生线虫通过核受体^[38-39]而调节蜕皮,因此从宿主来的外在胆汁酸可以通过类法尼酯X受体在细粒棘球绦虫发育分化中起重要作用^[37]。杨梅等^[40]已克隆和鉴定了细粒棘球绦虫的一个胆汁酸钠协同转运蛋白基因和一个FXR同源基因,它们的基因序列分别与*EG_05139*和*EG_04405*有99%的同源性,这些研究结果可为阐明胆汁酸-FXR信号通路在PSC向*E. granulosus*成虫发育分化中的作用提供依据和研究基础。

5 结论

胆汁酸-FXR可调控肝细胞正常的增生与凋亡,抑制肝细胞癌的发生;它还可以促进肝部分切除术后的肝再生和肝损伤后的修复;胆汁酸激活肠道FXR,诱导回肠分泌FGF15,后者经血入肝后也促进肝再生。胆汁酸-FXR在间充质干细胞肝分化中也发挥着作用;胆汁酸及其核受体在细粒棘球绦虫成虫发育分化中也可能起作用。随着对胆汁酸-FXR信号通路研究的不断深入,明确其在肝再生及细胞分化中的调控作用及机制;有望利用胆汁酸及FXR激动型配体解决一些相关的临床问题,如改善肝移植和部分肝切除术后的肝再生及肝功能恢复,有望利用胆汁酸-FXR信号通路作为研制抗包虫药物及疫苗的靶点,是今后生物和医药研究和应用的热点方向。

参考文献(References)

- [1] Parks D J, Blanchard S G, Bledsoe R K, et al. Bile acids: Natural ligands for an orphan nuclear receptor[J]. *Science*, 1999, 284(5418): 1365-1368.
- [2] Wang H B, Chen J, Hollister K, et al. Endogenous bile acids are ligands for the nuclear receptor FXR/BAR[J]. *Molecular Cell*, 1999, 3(5): 543-553.
- [3] Keating N, Keely S J. Bile acids in regulation of intestinal physiology [J]. *Current Gastroenterology Reports*, 2009, 11(5): 375-382.
- [4] Wang Y D, Chen W D, Moore D D, et al. FXR: A metabolic regulator and cell protector[J]. *Cell Research*, 2008, 18(11): 1087-1095.
- [5] Li G, Thomas A M, Hart S N, et al. Farnesoid X receptor activation mediates head-to-tail chromatin looping in the *Nr0b2* gene encoding small heterodimer partner[J]. *Molecular Endocrinology*, 2010, 24(7): 1404-1412.
- [6] Liu J, Lu H, Lu Y, et al. Potency of individual bile acids to regulate bile acid synthesis and transport genes in primary human hepatocyte cultures[J]. *Toxicol Science*, 2014, 141(2): 538-546.
- [7] Yang F, Huang X, Yi T, et al. Spontaneous development of liver tumors in the absence of the bile acid receptor farnesoid X receptor[J]. *Cancer Research*, 2007, 67(3): 863-867.
- [8] Kim I, Morimura K, Shah Y, et al. Spontaneous hepatocarcinogenesis in farnesoid X receptor-null mice[J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(5): 940-946.
- [9] Li G, Kong B, Zhu Y, et al. Small heterodimer partner overexpression partially protects against liver tumor development in farnesoid X receptor knockout mice[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2013, 272(2): 299-305.
- [10] Li G, Zhu Y, Tawfik O, et al. Mechanisms of STAT3 activation in the liver of FXR knockout mice[J]. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2013, 305(11): G829-G837.
- [11] Xu Z, Huang G, Gong W, et al. FXR ligands protect against hepatocellular inflammation via SOCS3 induction[J]. *Cellular Signalling*, 2012, 24(8): 1658-1664.
- [12] Deuschle U, Schuler J, Schulz A, et al. FXR controls the tumor suppressor NDRG2 and FXR agonists reduce liver tumor growth and metastasis in an orthotopic mouse xenograft model[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e43044.
- [13] Liu N, Meng Z, Lou G, et al. Hepatocarcinogenesis in FXR^{-/-} mice mimics human HCC progression that operates through HNF1 α regulation of FXR expression[J]. *Molecular Endocrinology*, 2012, 26(5): 775-785.
- [14] Ohno T, Shirakami Y, Shimizu M, et al. Synergistic growth inhibition of human hepatocellular carcinoma cells by acyclic retinoid and GW4064, a farnesoid X receptor ligand[J]. *Cancer Letters*, 2012, 323(2): 215-222.
- [15] Su H, Ma C, Liu J, et al. Downregulation of nuclear receptor FXR is associated with multiple malignant clinicopathological characteristics in human hepatocellular carcinoma[J]. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2012, 303(11): G1245-G1253.
- [16] Vaquero J, Briz O, Herraiz E, et al. Activation of the nuclear receptor FXR enhances hepatocyte chemoprotection and liver tumor chemoresistance against genotoxic compounds[J]. *Biochimica et Biophysica Acta: Molecular Cell Research*, 2013, 1833(10): 2212-2219.
- [17] Herraiz E, Gonzalez-Sanchez E, Vaquero J, et al. Cisplatin-induced chemoresistance in colon cancer cells involves FXR-dependent and FXR-independent up-regulation of ABC proteins[J]. *Molecular Pharmacology*, 2012, 9(9): 2565-2576.
- [18] Degirolamo C, Modica S, Vacca M, et al. Prevention of spontaneous hepatocarcinogenesis in FXR null mice by intestinal specific FXR re-activation[J]. *Hepatology*, 2015, 61(1): 161-170.
- [19] Zhou M, Wang X, Phung V, et al. Separating tumorigenicity from bile acid regulatory activity for endocrine hormone FGF19[J]. *Cancer Research*, 2014, 74(12): 3306-3316.
- [20] Luo J, Ko B, Elliott M, et al. A nontumorigenic variant of FGF19 treats cholestatic liver diseases[J]. *Science Translational Medicine*, 2014, 6(247): 247ra100.
- [21] Huang W D, Ma K, Zhang J, et al. Nuclear receptor-dependent bile acid signaling is required for normal liver regeneration[J]. *Science*, 2006, 312(5771): 233-236.
- [22] Meng Z, Wang Y, Wang L, et al. FXR regulates liver repair after CCl₄-induced toxic injury[J]. *Molecular Endocrinology*, 2010, 24(5): 886-897.
- [23] Chen W, Wang Y, Zhang L, et al. Farnesoid X receptor alleviates age-related proliferation defects in regenerating mouse livers by activating Forkhead box M1b transcription[J]. *Hepatology*, 2010, 51(3): 953-962.
- [24] Wang Y D, Chen W D, Wang M, et al. Farnesoid X receptor antagonizes nuclear factor kappaB in hepatic inflammatory response[J]. *Hepatology*, 2008, 48(5): 1632-1643.
- [25] 梁科伟, 袁晨光. 胆汁酸与肝再生[J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(22): 2340-2345.
- [25] Liang Kewei, Yuan Shengguang. Bile acids and liver regeneration[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2011, 19(22): 2340-2345.
- [26] Tang S Y, Jiao Y, Li L Q. Significance of Forkhead Box m1b (Foxm1b) gene in cell proliferation and carcinogenesis[J]. *Chinese Journal Of Cancer*, 2008, 27(8): 894-896.
- [27] Brezillon N, Lambert-Blot M, Morosan S, et al. Transplanted hepatocytes over-expressing FoxM1B efficiently repopulate chronically injured mouse liver independent of donor age[J]. *Molecular Therapy*, 2007, 15(9): 1710-1715.
- [28] Krupczak-Hollis K, Wang X, Dennewitz MB, et al. Growth hormone stimulates proliferation of old-aged regenerating liver through forkhead box m1b[J]. *Hepatology*, 2003, 38(6): 1552-1562.
- [29] Garcí'a-Rodríguez J L, Barbier-Torres L, Fernández-Alvarez S, et

- al. SIRT1 controls liver regeneration by regulating bile acid metabolism through farnesoid X receptor and mammalian target of rapamycin signaling[J]. *Hepatology*, 2014, 59(5): 1972–1983.
- [30] Zhang L, Wang Y, Chen W, et al. Promotion of liver regeneration/repair by farnesoid X receptor in both liver and intestine in mice[J]. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2336–2343.
- [31] Claus Kordes, Iris Sawitza, Silke Götze, et al. Bile acids and stellate cells[J]. *Digestive Diseases*, 2015, 33(3): 332–337.
- [32] Sawitza I, Kordes C, Götze S, et al. Bile acids induce hepatic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 13320.
- [33] Smyth J D. *In vitro* cultivation of parasitic helminths[M]. Boca Raton: CRC Press, 1990, 77–154.
- [34] Smyth J D. *Echinococcus granulosus* and *E. multilocularis*: *In vitro* culture of the strobilar stages from protoscoleces[J]. *Angew Parasitol*, 1979, 20(3): 137–184.
- [35] Mohammadzadeh T, Sadjjadi S M, Rahimi H R, et al. Establishment of a modified *in vitro* cultivation of protoscoleces to adult echinococcus granulosus; an important way for new investigations on hydatidosis [J]. *Iranian Journal of Parasitology*, 2012, 7(1): 59–66.
- [36] Hirohashi T, Suzuki H, Takikawa H, et al. ATP-dependent transport of bile salts by rat multidrug resistance-associated protein 3 (Mrp3) [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(4): 2905–2910.
- [37] Zheng H, Zhang W, Zhang L, et al. The genome of the hydatid tapeworm *Echinococcus granulosus*[J]. *Nature Genetics*, 2013, 45(10): 1168–1175.
- [38] Hernández-Bello R, Ramirez-Nieto R, Muñoz-Hernández S, et al. Sex steroids effects on the molting process of the helminth human parasite *Trichinella spiralis*[J]. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011, 2011: 1–10.
- [39] Tzertzinis G, Egana A L, Palli S R, et al. Molecular evidence for a functional ecdysone signaling system in *Brugia malayi*[J]. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2010, 4(3): e625.
- [40] 杨梅, 梁小弟, 李军, 等. 细粒棘球绦虫新疆株胆汁酸钠协同转运蛋白基因的克隆及序列分析[J]. *科技导报*, 2016, 34(2): 215–220.
Yang Mei, Liang Xiaodi, Li Jun, et al. Molecular cloning and sequence analysis of sodium-bile acid cotransporter from *Echinococcus granulosus* in Xinjiang[J]. *Science & Technology Review*, 2016, 34(2): 215–220.

Progress of the role of bile acids and FXR in cell proliferation and differentiation

YANG Mei^{1,2}, ZHANG Fuchun¹, ZHANG Wenbao³

1. Xinjiang Key Laboratory of Biological Resources and Genetic Engineering, College of Life Science and Technology, Xinjiang University, Urumqi 830046, China
2. Basic Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China
3. State Key Laboratory Incubation Base of Xinjiang Major Diseases Research, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Abstract The bile acids have many important physiological functions and are shown to play key roles in the digestion and absorption of dietary lipids and fat soluble vitamins as well as in regulating the bile acid homeostasis, the lipids, the glucose and the energy metabolism. Recent evidences suggest that the bile acids and their nuclear receptor FXR play an important role in the cell proliferation, the differentiation, the apoptosis and the normal liver regeneration. This review elucidates the potential role of the bile acid-FXR signaling pathway in the cell proliferation, the differentiation and the liver regeneration, as well as highlights possible mechanisms involved. With the development of the bile acid-FXR signaling pathway in the cell proliferation, the differentiation and the liver regeneration, the related fundamental scientific research will be turned into practical applications in the clinical and preventive medicine.

Keywords bile acids; farnesoid X receptor; cell proliferation; liver regeneration; cell differentiation

(责任编辑 田恬)