

FXR在胆囊结石形成中的作用机制与研究进展

胡 彪, 王兴志, 曹 松, 苏鹏伟, 杨子贤, 徐鹏远*

昆明医科大学第二附属医院胃肠外科二病区, 云南 昆明

收稿日期: 2026年1月1日; 录用日期: 2026年1月26日; 发布日期: 2026年2月4日

摘 要

本文主要以FXR (法尼醇X受体)为核心, 当前研究明确了其在胆囊结石形成中的核心枢纽作用。FXR功能失调通过多维度机制致病: 在肝脏, 它导致胆汁酸合成反馈抑制失效与肝胆转运紊乱, 直接引起胆固醇过饱和胆汁; 在胆囊, 其活性降低削弱收缩动力并诱发炎症纤维化, 为胆固醇结晶滞留生长创造条件; 在肠道, FXR-FGF15/19信号通路中断及伴随的屏障损伤与菌群紊乱, 通过肠-肝轴放大肝脏代谢失衡。针对FXR的激动剂(如奥贝胆酸)及微生物组干预策略已展现出防治潜力。未来研究应致力于开发高效低毒的组织特异性FXR调节剂, 并深入探索肠道菌群-胆汁酸-FXR轴在胆石症中的精细调控网络, 以推动针对病因的精准防治新策略。

关键词

法尼醇X受体, 胆汁酸, 胆囊结石, 胆固醇结石

The Mechanisms and Research Progress on the Farnesoid X Receptor (FXR) in Gallstone Formation

Biao Hu, Xingzhi Wang, Song Cao, Pengwei Su, Zixian Yang, Pengyuan Xu*

The Second Ward, Department of Gastrointestinal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: January 1, 2026; accepted: January 26, 2026; published: February 4, 2026

*通讯作者。

文章引用: 胡彪, 王兴志, 曹松, 苏鹏伟, 杨子贤, 徐鹏远. FXR 在胆囊结石形成中的作用机制与研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 783-793. DOI: 10.12677/acm.2026.162452

Abstract

Taking FXR (Farnesoid X Receptor) as the core, current research has clarified its pivotal role as a central hub in the formation of gallstones. FXR dysfunction promotes pathogenesis through multi-dimensional mechanisms: in the liver, it leads to failed feedback inhibition of bile acid synthesis and disrupted hepatobiliary transport, directly causing cholesterol-supersaturated bile; in the gallbladder, reduced FXR activity impairs contractile motility and induces inflammation and fibrosis, creating conditions for cholesterol crystal retention and growth; in the intestine, disruption of the FXR-FGF15/19 signaling pathway, coupled with impaired barrier function and gut microbiota dysbiosis, amplifies hepatic metabolic imbalances via the gut-liver axis. Therapeutic strategies targeting FXR, such as agonists (e.g., Obeticholic Acid) and microbiome interventions, have shown preventive potential. Future research should focus on developing highly effective and low-toxicity tissue-specific FXR modulators and delve deeper into the intricate regulatory network of the gut microbiota-bile acid-FXR axis in cholelithiasis to advance precise, etiology-targeted prevention and treatment strategies.

Keywords

Farnesoid X Receptor, Bile Acid, Gallstone, Cholesterol Gallstone

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

胆囊结石作为全球最常见的消化系统疾病之一，流行病学数据显示，西方国家成年人中的发病率约为 10%至 15%，亚洲国家随着饮食结构西方化，发病率呈现显著上升趋势[1]。临床上，约 80%胆囊结石为胆固醇性结石，该疾病给患者带来显著的健康负担和医疗经济支出。传统治疗手段以腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)或微创保胆取石术(minimally invasive cholelithotomy, MIC)为主[2]，但术后存在并发症风险，且对于保胆术后预防复发及高危人群的早期干预缺乏有效方法。因此，深入探究胆石形成的分子机制，从分子层面深入揭示胆石形成的根本病因，寻找新的防治靶点，是当前该领域的重要研究方向。

近年来，胆汁酸作为关键的信号分子和代谢调节者，其核心受体——法尼醇 X 受体成为研究焦点。FXR 是调控胆汁酸合成、转运、代谢及胆固醇稳态的关键转录因子。随着研究的不断深入，FXR 的功能早已超越简单的胆汁酸负反馈调节，其信号通路的功能紊乱，可能从多个维度破坏胆汁的理化平衡与胆囊功能。目前，靶向 FXR 的药物研发(如 FXR 激动剂奥贝胆酸)已进入临床研究阶段[3]，并在肝脏及代谢性疾病相关领域取得突破，展现了巨大的治疗潜力，亦为胆石症的病因学治疗提供了全新思路。

本综述旨在系统梳理 FXR 在胆囊结石形成中多维度的核心作用机制，剖析 FXR 通过调节胆汁成分、胆囊功能及肠道反馈影响胆石症发生发展的分子机制，总结以 FXR 为靶点的基础研究新发现与临床转化新进展。通过整合基础研究和临床转化证据，为未来开发基于 FXR 通路的创新性预防与治疗策略，提供坚实的理论依据与明确的方向指引。

2. FXR 的受体结构与生理功能

2.1. 结构特征与组织分布模式

法尼醇 X 受体(FXR, NR1H4)是一种主要的核胆汁酸受体,具有典型的核受体结构,包括氨基酸配体非依赖的转录活化域、DNA 结合域、铰链区、配体结合域和羧基端配体依赖的转录活化域等,是一种配体激活的核受体转录因子[4]。在结构上,具备核受体家族的典型模块化特征,羧基末端的配体结合域(LBD)形成一个疏水性口袋,特异性地识别并结合多种内源性胆汁酸,如鹅去氧胆酸和胆酸,引起该结构域发生显著的构象变化,导致共抑制因子复合物解离,募集诸如 SRC-1 等共激活因子。FXR 与视黄醇 X 受体(RXR)形成异源二聚体,通过 DNA 结合域(DBD)识别并结合靶基因启动子区的特定 FXR 反应元件(FXRE),从而精确启动或抑制下游基因的转录程序,实现广泛的转录调控功能[5]。

FXR 的表达具有高度的器官特异性,但其表达又相当广泛,构成了全身代谢感应网络,深度参与全身性的免疫调节、能量平衡和血管生理病理过程。在肝脏和肠道中呈现最高水平的表达,是调控胆汁酸肠肝循环和代谢稳态的核心场所[6]。在肝脏中,FXR 主要表达于肝实质细胞,负责感知全身性胆汁酸水平;在肠道中,其表达集中在回肠末端和结肠的上皮细胞,特别是肠内分泌 L 细胞,对启动肠肝轴内分泌信号至关重要。

此外,FXR 也在肾脏、肾上腺、免疫细胞(如巨噬细胞)、白色与棕色脂肪组织以及心血管系统(包括血管内皮和心肌细胞)中有广泛表达[7]。FXR 的表达也受到多种生理和病理因素的精细动态调控。在生理层面,饮食成分为主要调节因素之一,作为一种适应性的反馈调节,高胆汁酸或高脂肪饮食可显著上调肝脏和肠道中的 FXR 表达。同时,FXR 的表达与功能还受到生物钟的严密控制,由于胆汁酸合成、脂质代谢的昼夜节律改变,其转录水平及下游靶基因(如 SHP)的表达均呈现显著的昼夜节律性波动。在不同器官中,表达调控机制也存在差异,例如在肝脏中,其表达受肝受体同系物-1(LRH-1)等因子的正向调控,而在炎症状态下,促炎细胞因子如 $\text{TNF-}\alpha$ 则可抑制其表达[8],这种复杂而精密的调控网络确保了 FXR 能在正确的时间和部位响应代谢状态的变化,维持机体稳态。

2.2. FXR 的核心调控功能

法尼醇 X 受体(FXR)作为代谢整合的核心枢纽,其调控功能涵盖多个相互关联的生理与病理过程,主要包括胆汁酸稳态、葡萄糖代谢、脂质代谢、炎症反应和组织纤维化[9]。这些功能并非孤立,而是通过一个复杂的转录调控网络相互交织,共同维持机体内环境稳定。

FXR 维持胆汁酸稳态方面发挥中枢性负反馈调节作用。主要核心机制之一是通过经典的肠肝轴内分泌通路实现:当回肠末端的胆汁酸浓度升高时,作为配体激活肠上皮细胞内的 FXR,进而诱导成纤维细胞生长因子 19(FGF19,在小鼠中为 FGF15)的表达与分泌。FGF19/15 作为一种肠源性激素释放入门脉循环,入肝后与肝细胞膜上的 FGFR4/ β -Klotho 受体复合体结合[10],激活下游的细胞外信号调节激酶(ERK)和 c-Jun N-末端激酶(JNK)信号通路,从而强烈抑制胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)的转录。CYP7A1 是胆汁酸经典合成途径的限速酶,其被抑制直接导致胆汁酸的新生合成减少。

FXR 直接调控涉及胆固醇和胆汁酸代谢的基因,广泛影响肝糖异生和脂质生成过程[11]。在肝脏,被胆汁酸激活的 FXR 一方面可上调小异源二聚体伙伴(SHP)的表达,SHP 通过抑制肝受体同系物-1(LRH-1)和肝细胞核因子 4 α (HNF4 α)的活性,间接抑制糖异生关键酶(如 PEPCK 和 G6Pase)的转录,从而减少肝糖输出,改善血糖水平。另一方面,FXR 通过 SHP 抑制固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)的活化,进而下调脂肪酸合成酶(FAS)和乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)等脂质生成基因的表达[12],减少肝脏脂肪堆积。同时,FXR 还能调控胆汁酸转运蛋白(如 BSEP、MRP2)和脂蛋白代谢相关因子(如 ApoC-II)的表达,共同

维持代谢平衡。

除了对基础代谢的调控,FXR 在炎症和纤维化病理进程中起着关键的保护性调节作用[13]。在肝脏、肠道等组织中,FXR 的激活能够通过多种机制抑制炎症反应,FXR 可与核因子- κ B (NF- κ B)信号通路的关键组分相互作用,抑制促炎细胞因子(如 TNF- α , IL-1 β , IL-6)的转录[14]。在抗纤维化方面,FXR 的活化抑制肝星状细胞(HSC)的活化与增殖,下调转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)/Smad 信号通路以及胶原蛋白等细胞外基质成分的合成,来减缓纤维化的进展。这些抗炎抗纤维化作用与 FXR 改善代谢紊乱的功能相辅相成。

3. FXR 失调促进胆固醇结石形成的多维度机制

FXR 作为胆汁酸代谢的核心调控因子,其功能失调可通过多种途径促进胆固醇性结石的形成,主要涉及胆汁成分失衡、胆囊功能障碍及肠-肝轴调控紊乱三大机制。

3.1. 胆汁成分失衡机制

法尼醇 X 受体(FXR)功能失调是破坏胆汁酸稳态、驱动胆汁胆固醇过饱和的关键始动因素。正常情况下,FXR 激活可抑制胆汁酸经典合成途径的限速酶胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)的表达,减少胆汁酸合成。当 FXR 功能受损时,CYP7A1 的表达与活性异常升高,促使肝脏内胆固醇被过量转化为胆汁酸,胆汁酸池绝对量和化学组成的改变导致胆汁酸池中具有较强疏水性和细胞保护作用的胆汁酸比例下降,而亲水性胆汁酸比例相对增加[15]。这种失衡直接削弱胆汁对胆固醇的溶解能力,形成胆固醇过饱和状态。

在转运与循环层面,FXR 同步调控着胆汁酸的肝胆转运与肠肝循环效率。在肝细胞,FXR 促进毛细胆管膜上胆汁盐输出泵(BSEP)的表达,驱动胆汁酸排入胆汁[16];同时抑制肝细胞窦侧膜上钠离子-牛磺胆酸共转运多肽(NTCP)的表达[17],限制胆汁酸从门脉血的重摄取。这一“促排抑收”模式是维持高效肠肝循环和防止肝内胆汁酸淤积的核心。FXR 功能失调将导致该模式崩溃:BSEP 表达下调引发胆汁酸排泄障碍,而 NTCP 抑制减弱则增加肝细胞对胆汁酸的摄取,结果就是肝细胞内胆汁酸代谢负荷加重,进入肠道参与肠肝循环的有效胆汁酸量相对不足。这种肠肝循环的失效,与之前所提及的合成过量及成分异常协同作用,共同导致胆汁中胆固醇相对于胆汁酸和磷脂的摩尔比显著升高,形成热力学不稳定的胆固醇过饱和胆汁,这种过饱和状态是胆固醇从胆汁中成核、结晶、沉淀,并最终形成结石必需的物理化学基础。

3.2. 胆囊功能障碍机制

胆囊的核心功能包括储存、浓缩胆汁,并在进食后有效排空胆汁。法尼醇 X 受体(FXR)在胆囊组织中的表达与活性,是维系胆囊正常生理功能、防止胆汁淤滞和胆固醇结晶析出的关键因素。有研究表明,FXR 在胆囊上皮细胞和平滑肌细胞中均有表达,通过调控一系列靶基因维持其功能,FXR 的激活可以抑制囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)氯离子通道的过度活动[18],CFTR 负责将氯离子分泌至胆囊腔,是驱动胆汁浓缩过程中水分重吸收的关键环节。FXR 对其的适度抑制,维持胆汁浓度的生理平衡,防止过度浓缩导致的成分过饱和。FXR 信号也参与调节胆囊平滑肌对胆囊收缩素(CCK)的敏感性,可能通过影响 CCK 受体表达或下游信号通路,确保胆囊在受到刺激时产生足够的收缩力[19]。

FXR 在整个过程中扮演着直接调节者的角色,其功能失调可直接影响胆囊动力与诱发局部组织病变,形成促进胆固醇结石发生的胆囊微环境。FXR 信号通路受到抑制或功能减退时,对胆囊运动的调控作用减弱,直接导致胆囊排空功能障碍。一方面,胆囊平滑肌细胞的收缩力减弱,对 CCK 的应答下降;另一方面,胆囊的舒张期可能延长,充盈增加。这种收缩力的减弱和排空效率的降低,导致胆汁在胆囊内滞留时间显著延长[20],以此为胆固醇结晶的成核、生长和聚集提供了充足的时间和静态的物理环境,且已

存胆固醇过饱和胆汁的前提下, 滞留时间延长极大地增加微晶析出、聚集并最终形成肉眼可见结石的风险。

FXR 失调不仅影响胆囊动力, 还直接参与胆囊壁的炎症与结构重塑。在胆囊组织中, FXR 信号被抑制后, 其对抗核因子- κ B (NF- κ B) 等经典促炎通路的作用减弱, 导致促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 等的表达上调[21], 从而破坏胆囊黏膜的完整性, 并募集炎症细胞浸润。慢性的低度炎症会进一步刺激胆囊壁成纤维细胞的活化, 促使细胞外基质过度沉积, 导致胆囊壁纤维化和顺应性下降[22]。纤维化的胆囊壁弹性丧失, 收缩能力进一步受损, 最终形成“收缩力下降→胆汁淤滞→炎症加剧→纤维化→收缩力更差”的恶性循环。

总之, FXR 在胆囊中的活性是维持其正常排空与内稳态的核心。其功能失调通过“降低平滑肌收缩力→导致胆汁淤滞”和“诱发胆囊壁炎症纤维化→损害胆囊动力结构”的双重通路, 协同促进了胆固醇结晶的滞留、生长, 这与 FXR 失调导致的肝脏胆汁酸合成紊乱、胆汁成分失衡共同构成了胆固醇结石形成的完整病理生理闭环。

3.3. 肠 - 肝轴调控紊乱机制

肠 - 肝轴中 FXR-FGF15/19 信号通路的紊乱, 是连接肠道功能失调与肝脏胆汁酸代谢异常、促进胆固醇结石形成的核心病理桥梁之一。生理状态下, 作为机体调节胆汁酸稳态最关键的远端内分泌反馈机制, 回肠末端上皮细胞内的 FXR 能被到达肠腔的胆汁酸有效激活, 进而诱导成纤维细胞生长因子 15/19 (小鼠为 FGF15, 人类为 FGF19) 的合成与分泌[5]。FGF15/19 作为激素释放入门脉循环, 输送至肝脏后, 与肝细胞膜上的 FGFR4/ β -Klotho 受体复合体特异性结合, 进而激活下游的细胞外信号调节激酶(ERK)和 c-Jun N-末端激酶(JNK)信号通路, 强烈且迅速地抑制胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)的转录[10], 是维持胆汁酸池大小稳定的关键。

当肠道 FXR 功能失调时, 这一核心反馈环路被破坏。一方面, 肠道来源的 FGF15/19 生成与分泌减少, 导致其对肝脏 CYP7A1 的抑制作用减弱。另一方面, 肠道 FXR 功能缺陷还会直接损害肠黏膜屏障的完整性[23][24], 该机制涉及下调紧密连接蛋白(如 Occludin、ZO-1)的表达, 从而增加肠道通透性。这种肠道屏障功能障碍使得肠道内的细菌内毒素(如脂多糖, LPS)易位进入门静脉系统[25]。LPS 抵达肝脏后, 激活肝内库普弗细胞(Kupffer cell)的 Toll 样受体 4 (TLR4)信号通路, 引起强烈的炎症反应, 大量释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 等促炎细胞因子[26][27]。这些炎症介质直接损伤肝细胞和抑制肝细胞核受体 FXR 及其靶基因(如 BSEP)的表达, 导致胆汁酸排泄障碍, 形成“肝脏炎症 - 胆汁淤积”的恶性循环[28]。

肠道菌群紊乱是放大此恶性循环的关键因素。失衡的菌群结构及其代谢活动可从多层面加剧 FXR 功能损害与胆汁代谢异常。首先, 脱氧胆酸(DCA)和石胆酸(LCA)等次级胆汁酸的异常积累可竞争性结合 FXR 抑制肠道 FXR 活性, 导致胆汁酸合成关键酶 CYP7A1 的负反馈调节失效, 进一步扩大胆汁酸池[29][30]。有研究证实, 在 ANIT 诱导的胆汁淤积小鼠模型中, LCA 显著下调 FXR 表达及其靶基因(如胆汁酸转运蛋白 Bsep、Mrp2、Ntcp), 同时升高肝损伤标志物[31]。其次, 菌群酶活性的改变, 特别是胆汁盐水解酶(BSH)活性的异常, 会过早、过度地将结合型胆汁酸解离为游离型胆汁酸[32]。这改变了胆汁酸的理化性质和重吸收效率, 干扰了正常的肠肝循环, 加剧胆汁中胆固醇的过饱和状态。此外, 菌群紊乱产生的其他代谢产物可与内毒素协同作用破坏肠道屏障, 表现为紧密连接和黏附连接破坏, 增加肠道通透性[33][34]。这种破坏使微生物组分(如 LPS)易位进入循环系统, 持续激活全身及肝脏的炎症信号。

综上, 肠道 FXR 功能缺陷、屏障损伤、内毒素易位及菌群紊乱共同构成一个自我强化的病理网络, 最终通过削弱对胆汁酸合成的抑制、诱发肝脏炎症性胆汁淤积及改变胆汁酸组成, 多维度地推动胆固醇

结石的形成。

4. 靶向 FXR 的防治策略研究进展

鉴于 FXR 在胆汁酸代谢、胆固醇稳态以及炎症反应中的核心调控作用, 靶向 FXR 已成为防治胆固醇性胆囊结石的重要策略。当前研究聚焦于药物开发、微生物组干预及营养调控等多维度途径。

4.1. 药物开发: 从奥贝胆酸到新型激动剂

奥贝胆酸(Obeticholic acid, OCA)作为首个获批的 FXR 激动剂, 通过激活肝内 FXR 信号通路, 显著抑制胆汁酸合成限速酶 CYP7A1 的表达[27], 从而降低胆汁酸池的疏水性并改善胆固醇溶解性, 已被用于治疗对熊去氧胆酸(UDCA)应答不足或不耐受的原发性胆汁性胆管炎(PBC)患者[35]。临床研究进一步证实 OCA 在非酒精性脂肪性肝炎(NASH)等疾病的临床试验中显示其可改善纤维化, 但安全性仍需长期监测。OCA 的系统性 FXR 激活可能引发胆汁酸稳态失衡、瘙痒及血脂异常等不良反应[36], 尤其在晚期肝硬化患者中耐受性较差, 所以新型 FXR 激动剂的研发聚焦于组织选择性(如肠道特异性)和高效低毒特性。例如, 非甾体类 FXR 激动剂西洛菲索(cilofexor, GS-9674)在胆汁淤积性肝损伤模型中展现出抗炎与抗纤维化功效[37]。此外, 小分子化合物如乙酰苯胺衍生物(p-acetylaminophenol)通过抑制 FXR 活性降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 为代谢综合征合并血脂异常提供了新思路[38]。初级胆汁酸(如鹅脱氧胆酸)是 FXR 的天然激动剂, 但因其效价和特异性不足, 促使合成配体的开发。目前, EDP-305 及 MET409 等多种 FXR 合成配体化合物正处于治疗 NASH、胆结石等疾病的临床前及临床试验阶段[39] [40]。

FXR 靶向治疗的副作用机制与应对策略

FXR 靶向药物在临床应用中虽展现出明确的治疗潜力, 但系统性 FXR 激活引发的副作用(如血脂异常、皮肤瘙痒、胃肠道不适等)限制了其广泛应用, 特别是导致低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高, 是限制其临床应用的主要障碍之一, 需从分子机制层面解析并探索针对性解决方案。

(1) FXR 激活导致 LDL-C 升高的分子机制主要涉及两个关键通路:

胆固醇向胆汁酸转化受阻: 如前文所述, FXR 激活通过经典负反馈通路强烈抑制胆汁酸合成限速酶 CYP7A1 的表达, 直接减少肝脏内胆固醇向胆汁酸的转化。正常生理状态下, 约 50% 的肝脏胆固醇通过胆汁酸合成途径排泄, 而 FXR 的过度激活会显著削弱这一“胆固醇清除通路”, 导致肝脏内游离胆固醇蓄积[41]。为维持肝细胞内胆固醇稳态, 肝脏会代偿性减少对血浆 LDL-C 的摄取, 同时增加极低密度脂蛋白(VLDL)的合成与分泌, 最终引发血浆 LDL-C 水平升高。

肝脏 LDL 受体(LDLR)表达下调: LDLR 是清除血浆 LDL-C 的关键受体, 其活性受 LXR-Idol (诱导型 LDLR 降解子)轴调控。FXR 激活可能通过干扰 LXR 信号通路, 导致 Idol 表达增加, 从而促进 LDLR 的泛素化降解, 导致 LDLR 表达下调, 肝脏对血浆中 LDL-C 的摄取能力下降, 进一步加剧血液中 LDL-C 的蓄积[42] [43]此外, 高胆固醇饮食模型中观察到 FXR 表达下调与 LDLR 激活的关联, 提示 FXR 活性与 LDLR 之间存在复杂反馈调节。

(2) 克服副作用的药物化学策略:

肠道特异性 FXR 激动剂(MET409): 此类药物通过优化亲脂性、引入肠道靶向转运基团(如糖苷键、酯键), 或利用肠道特异性酶解激活机制, 使药物主要在肠道上皮细胞内富集并激活 FXR, 而难以透过肝血窦屏障影响肝脏 FXR [40]。例如, 肠道 FXR 激活可通过诱导 FGF15/19 分泌, 间接抑制肝脏 CYP7A1 的表达, 既达到调节胆汁酸代谢的目的, 又避免了肝脏内 FXR 激活导致的 LDLR 下调和胆固醇蓄积, 从根源上规避 LDL-C 升高的副作用。

部分激动剂或变构调节剂: 开发低效价 FXR 配体, 适度的激活可能足以产生所需的治疗效应(例如,

适度抑制 CYP7A1 以调节胆汁酸池,或激活抗炎基因),由于其激活强度较低,避免了对某些敏感通路(如 LDLR 通路)的过度抑制。

4.2. 微生物组干预与营养调控

肠道菌群通过代谢胆汁酸直接调控 FXR 活性,成为干预胆结石形成的关键环节。脱硫弧菌目(Desulfovibrionales)的富集可增加次级胆汁酸(如石胆酸)生成,提高胆汁酸疏水性并促进肠道胆固醇吸收;其代谢产物硫化氢(H_2S)可激活肝 FXR 并抑制 CYP7A1,同时诱导胆固醇转运蛋白 Abcg5/g8 表达,共同促进胆固醇过饱和及结石形成[44]。水飞蓟素(silymarin)通过稳定肠道菌群结构,降低血清甘氨酸脱氧胆酸(GCDCA)水平,抑制肝细胞铁死亡及 ROS-NF- κ B 通路激活,进而恢复 FXR 表达与转录活性,发挥抗胆结石作用[45] [46]。营养干预方面,植物甾醇(PS)与磷脂联合补充可有效预防小鼠胆结石形成[47]。灵芝多糖(GLP)通过 FXR 依赖性途径调节胆固醇与胆汁酸代谢,显著改善胆结石形成,且 FXR 激动剂可逆转其保护效果[48]。此外,肠道菌群-胆汁酸-FXR 轴调控(如甘氨酸脱氧胆酸水解物 GBH)可改善高脂饮食诱导的脂代谢紊乱,为营养干预策略提供理论依据。

5. 总结与展望

5.1. FXR 激动剂治疗胆结石的可行性评估

5.1.1. 核心优势：病因导向的防治潜力

FXR 激动剂相较于传统手术或对症治疗,具备显著的病因学优势:其一,可通过调节胆汁酸合成、转运及胆固醇稳态,从根源上改善胆汁胆固醇过饱和状态,不仅适用于结石形成后的溶解治疗,更可针对高危人群(如肥胖、高脂饮食人群)及保胆取石术后患者进行复发预防,填补了临床干预空白[49];其二,FXR 的抗炎抗纤维化作用可改善胆囊壁炎症与纤维化,逆转“胆汁淤滞-炎症-纤维化”的恶性循环,部分恢复胆囊收缩功能,为保留胆囊功能的治疗提供了分子基础;其三,部分 FXR 激动剂(如肠道特异性配体)可同步调节肠-肝轴与肠道菌群平衡,兼顾代谢紊乱的整体改善,尤其适合合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、代谢综合征的胆结石患者。

5.1.2. 关键挑战：良性疾病属性下的获益-风险平衡

全身系统性 FXR 激动剂(如奥贝胆酸)长期使用可能引发 LDL-C 升高、皮肤瘙痒、胃肠道不适等不良反应。对于无致命风险的良性疾病,患者对长期药物副作用的耐受意愿显著低于恶性肿瘤或终末期肝病患者,轻微不良反应即可导致治疗依从性下降;胆结石患者多为中青年人群,若需长期(数年)服用系统性 FXR 激动剂,药物成本将构成沉重的医疗负担。此外,副作用相关的额外诊疗(如 LDL-C 升高后的降脂治疗)进一步推高了卫生经济学成本,与手术治疗(如腹腔镜胆囊切除术)的一次性成本相比,长期给药的成本效益比缺乏优势;对于已形成的大型、坚硬胆固醇结石,FXR 激动剂的溶解效率有限,仍需依赖手术或碎石治疗,其应用场景主要集中于早期干预与复发预防,难以覆盖所有胆结石患者。

5.2. 更适合胆结石的给药策略探索

5.2.1. 间歇性给药：平衡疗效与安全性的折中方案

间歇性给药的核心逻辑是基于胆汁酸代谢的生理节律与胆石形成的诱因波动,减少药物暴露时间,同时维持 FXR 通路的基础活性:胆石形成是一个慢性过程,与长期高脂饮食、昼夜节律紊乱等诱因相关。FXR 的表达与功能本身具有昼夜节律性,且胆汁酸合成在高脂饮食后显著增强[10]。因此,可通过“按需给药”(如高脂饮食期间)或“周期性给药”(如每周 2~3 次),在关键节点激活 FXR,抑制胆汁酸合成异常与胆固醇过饱和,无需持续占据 FXR 靶点;一方面,减少药物总用量,降低 LDL-C 升高、瘙痒等副作

用的发生率,提升患者长期耐受度;另一方面,显著降低药物成本,改善卫生经济学效益,尤其适合高危人群的长期预防。已有研究显示,间歇性使用奥贝胆酸(每周 3 次)可在维持胆汁酸稳态调节作用的同时,使 LDL-C 升高的发生率降低[50]。

5.2.2. 局部靶向给药: 规避全身副作用的相关策略

局部靶向给药通过优化药物递送系统,使 FXR 激动剂主要在靶器官(肠道或胆囊)富集,减少全身吸收,从根源上规避系统性副作用:利用肠道靶向制剂技术(如糖苷键修饰、肠道酶解激活型前药)[51],使 FXR 激动剂仅在回肠末端释放并激活肠道 FXR,通过诱导 FGF15/19 分泌间接调节肝脏胆汁酸合成。此类药物(如 EDP-305)可避免肝脏 FXR 过度激活导致的 LDLR 下调与 LDL-C 升高,同时减少皮肤、肾脏等非靶器官的药物暴露,降低瘙痒等副作用。临床研究显示,肠道特异性 FXR 激动剂在改善胆汁代谢的同时,对血脂的影响显著低于全身系统性激动剂。

6. 结论

本综述阐明,法尼醇 X 受体(FXR)功能紊乱是胆固醇性结石形成的核心病理枢纽。其机制是一个涉及肝、肠、胆囊多器官的级联网络:在肝脏,FXR 失调导致胆汁酸合成反馈抑制失效与转运障碍,直接造成胆固醇过饱和胆汁;在胆囊,FXR 活性降低削弱其收缩动力并诱发局部炎症,为胆固醇结晶的滞留、生长提供了条件;在肠道,FXR-FGF15/19 信号通路中断及伴随的屏障损伤与菌群紊乱,不仅解除了对胆汁酸合成的远端抑制,更通过“肠-肝轴”放大肝脏炎症与代谢失衡。这些层次并非孤立,而是相互交织、持续恶化,共同推动结石发生。因此,恢复 FXR 通路功能有望成为从源头干预这一复杂代谢网络、防治胆固醇结石的新策略。

参考文献

- [1] Sharma, R., Kumar, K. and Tanvi, K. (2022) Dealkenylation of Neoandrographolide, a Phytochemical from *Andrographis paniculata* Stimulates FXR (Farnesoid X Receptor) and Enhances Gallstone Dissolution. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **41**, 3339-3348. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2048078>
- [2] 周义志, 姚粮. 腹腔镜胆囊切除术与开腹手术治疗胆结石的效果比较[J]. 中国医药导报, 2021, 18(2): 106-109.
- [3] Li, Q., Liu, Z., Shang, W., Zhou, X., Mao, W., Cao, Y., et al. (2026) FXR-Targeted Drug Discovery: Recent Advances and Therapeutic Perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **302**, Article 118332. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.118332>
- [4] Mo, C., Xu, X., Zhang, P., Peng, Y., Zhao, X., Chen, S., et al. (2023) Discovery of HPG1860, a Structurally Novel Nonbile Acid FXR Agonist Currently in Clinical Development for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Journal of Medicinal Chemistry*, **66**, 9363-9375. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00456>
- [5] Xiang, J., Zhang, Z., Xie, H., Zhang, C., Bai, Y., Cao, H., et al. (2021) Effect of Different Bile Acids on the Intestine through Enterohepatic Circulation Based on FXR. *Gut Microbes*, **13**, Article 1949095. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1949095>
- [6] Anderson, K.M. and Gayer, C.P. (2021) The Pathophysiology of Farnesoid X Receptor (FXR) in the GI Tract: Inflammation, Barrier Function and Innate Immunity. *Cells*, **10**, Article 3206. <https://doi.org/10.3390/cells10113206>
- [7] Yan, N.N., Yan, T.T., Xia, Y.L., Hao, H., Wang, G. and Gonzalez, F.J. (2021) The Pathophysiological Function of Non-Gastrointestinal Farnesoid X Receptor. *Pharmacology & Therapeutics*, **226**, Article 107867. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107867>
- [8] Fiorucci, S., Sepe, V., Biagioli, M., Fiorillo, B., Rapacciuolo, P., Distrutti, E., et al. (2023) Development of Bile Acid Activated Receptors Hybrid Molecules for the Treatment of Inflammatory and Metabolic Disorders. *Biochemical Pharmacology*, **216**, Article 115776. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115776>
- [9] Adorini, L. and Trauner, M. (2023) FXR Agonists in NASH Treatment. *Journal of Hepatology*, **79**, 1317-1331. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.034>
- [10] Song, L.T., Hou, Y., Xu, D., Dai, X., Luo, J., Liu, Y., et al. (2025) Hepatic FXR-FGF4 Is Required for Bile Acid Homeostasis via an FGFR4-LRH-1 Signal Node under Cholestatic Stress. *Cell Metabolism*, **37**, 104-120.e9.

- <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.09.008>
- [11] Zhou, S., You, H., Qiu, S., Yu, D., Bai, Y., He, J., *et al.* (2022) A New Perspective on NAFLD: Focusing on the Crosstalk between Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha (PPAR α) and Farnesoid X Receptor (FXR). *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **154**, Article 113577. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113577>
 - [12] Deng, W.Y., Fan, W., Tang, T., Wan, H., Zhao, S., Tan, Y., *et al.* (2022) Farnesoid X Receptor Deficiency Induces Hepatic Lipid and Glucose Metabolism Disorder via Regulation of Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article 3589525. <https://doi.org/10.1155/2022/3589525>
 - [13] Wen, Y., Zou, Z., Zhao, G., Zhang, M., Zhang, Y., Wang, G., *et al.* (2024) FXR Activation Remodels Hepatic and Intestinal Transcriptional Landscapes in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *Acta Pharmacologica Sinica*, **45**, 2313-2327. <https://doi.org/10.1038/s41401-024-01329-1>
 - [14] Zhao, Q., Wang, X., Liu, K., Chen, H., Dan, J., Zhu, Z., *et al.* (2024) Activation of Farnesoid X Receptor Enhances the Efficacy of Normothermic Machine Perfusion in Ameliorating Liver Ischemia-Reperfusion Injury. *American Journal of Transplantation*, **24**, 1610-1622. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.04.003>
 - [15] Tang, Y., Fan, Y., Wang, Y., Wang, D., Huang, Q., Chen, T., *et al.* (2024) A Current Understanding of FXR in NAFLD: The Multifaceted Regulatory Role of FXR and Novel Lead Discovery for Drug Development. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **175**, Article 116658. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116658>
 - [16] Fan, H.M., Mitchell, A.L. and Williamson, C. (2021) Endocrinology in Pregnancy: Metabolic Impact of Bile Acids in Gestation. *European Journal of Endocrinology*, **184**, R69-R83. <https://doi.org/10.1530/eje-20-1101>
 - [17] Fu, Y., Feng, H., Ding, X., Meng, Q., Zhang, S., Li, J., *et al.* (2022) Alisol B 23-Acetate Adjusts Bile Acid Metabolism via Hepatic FXR-BSEP Signaling Activation to Alleviate Atherosclerosis. *Phytomedicine*, **101**, Article 154120. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154120>
 - [18] Shcheynikov, N., Boggs, K., Green, A. and Feranchak, A.P. (2022) Identification of the Chloride Channel, Leucine-Rich Repeat-Containing Protein 8, Subfamily a (LRRC8A), in Mouse Cholangiocytes. *Hepatology*, **76**, 1248-1258. <https://doi.org/10.1002/hep.32536>
 - [19] Ding, Y., Zhang, H., Liao, Y., Chen, L., Ji, S., Qin, J., *et al.* (2022) Structural Insights into Human Brain-Gut Peptide Cholecystokinin Receptors. *Cell Discovery*, **8**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1038/s41421-022-00420-3>
 - [20] Ding, C., Wang, Z.P., Dou, X.Y., *et al.* (2024) Farnesoid X Receptor: From Structure to Function and Its Pharmacology in Liver Fibrosis. *Aging and Disease*, **15**, 1508-1536.
 - [21] He, X., Shi, J., Bu, L., Zhou, S., Wu, K., Liang, G., *et al.* (2024) Ursodeoxycholic Acid Alleviates Fat Embolism Syndrome-Induced Acute Lung Injury by Inhibiting the P38 MAPK/NF- κ B Signalling Pathway through FXR. *Biochemical Pharmacology*, **230**, Article 116574. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116574>
 - [22] Sun, D., Yuan, F., Fu, M., Zhong, M., Zhang, S., Lu, Y., *et al.* (2024) Farnesoid X Receptor Activation Protects against Renal Fibrosis via Modulation of β -Catenin Signaling. *Molecular Metabolism*, **79**, Article 101841. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101841>
 - [23] Wang, C.Y., Liu, S., Gao, C., Dai, X., Lian, L., Cui, Z., *et al.* (2026) Dark Tea Ameliorates Liver Fibrosis via FXR/TGR5-Mediated Intestinal Permeability and Liver Sinusoidal Capillarization. *Journal of Ethnopharmacology*, **354**, Article 120537. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120537>
 - [24] Yan, J., Nie, Y., Chen, X., Ding, M. and Zhang, S. (2024) Mechanistic Study of Fructus Aurantii (Quzhou Origin) in Regulating Ileal Reg3g in the Treatment for NASH. *Phytomedicine*, **133**, Article 155924. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155924>
 - [25] De Vito, F., Marasco, R., Suraci, E., Facciolo, A., Hribal, M.L., Sesti, G., *et al.* (2025) FXR Stimulation by Obeticholic Acid Treatment Restores Gut Mucosa Functional and Structural Integrity in Individuals with Altered Glucose Tolerance. *Diabetes*, **74**, 1399-1410. <https://doi.org/10.2337/db25-0035>
 - [26] Li, P., Wang, Y., Dong, Y. and Zhang, X. (2025) Unveiling the Gut-Liver Axis: The Behind-The-Scenes “Manipulator” of Human Immune Function. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1638197. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1638197>
 - [27] Sun, L.L., Cai, J. and Gonzalez, F.J. (2021) The Role of Farnesoid X Receptor in Metabolic Diseases, and Gastrointestinal and Liver Cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **18**, 335-347. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00404-2>
 - [28] Chang, L., Wang, C., Peng, J., Yuan, M., Zhang, Z., Xu, Y., *et al.* (2025) Sea Buckthorn Polysaccharides Regulate Bile Acids Synthesis and Metabolism through FXR to Improve Th17/Treg Immune Imbalance Caused by High-Fat Diet. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **73**, 15376-15388. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5c00409>
 - [29] Xu, M., Shen, Y., Cen, M., Zhu, Y., Cheng, F., Tang, L., *et al.* (2021) Modulation of the Gut Microbiota-Farnesoid X Receptor Axis Improves Deoxycholic Acid-Induced Intestinal Inflammation in Mice. *Journal of Crohn's and Colitis*, **15**, 1197-1210. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab003>

- [30] Li, Z., Shen, Y., Xin, J., Xu, X., Ding, Q., Chen, W., *et al.* (2023) Cryptotanshinone Alleviates Radiation-Induced Lung Fibrosis via Modulation of Gut Microbiota and Bile Acid Metabolism. *Phytotherapy Research*, **37**, 4557-4571. <https://doi.org/10.1002/ptr.7926>
- [31] Wang, W., Li, L., Li, X., Chen, J., Wang, R., Yang, Q., *et al.* (2025) FXR Overexpression Alleviates Cholestasis via NLR4 Inflammasome Suppression and Bile Acid Homeostasis Regulation. *Free Radical Biology and Medicine*, **238**, 152-168. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.06.039>
- [32] You, M., Zhou, L., Wu, F., Zhang, L., Zhu, S. and Zhang, H. (2025) Probiotics for the Treatment of Hyperlipidemia: Focus on Gut-Liver Axis and Lipid Metabolism. *Pharmacological Research*, **214**, Article 107694. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107694>
- [33] Zhao, H., Lin, G., Yin, Y., Wu, Q., Wang, Y., Tang, N., *et al.* (2025) Impact of Micro- and Nanoplastics on Gastrointestinal Diseases: Recent Advances. *European Journal of Internal Medicine*, **139**, Article 106419. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.07.015>
- [34] Shukla, P.K., Rao, R.G., Meena, A.S., Giorgianni, F., Lee, S.C., Raju, P., *et al.* (2023) Paneth Cell Dysfunction in Radiation Injury and Radio-Mitigation by Human A-Defensin 5. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1174140. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1174140>
- [35] Brookhart, M.A., Mayne, T.J., Coombs, C., Breskin, A., Ness, E., Bessonova, L., *et al.* (2025) Hepatic Real-World Outcomes with Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis (HEROES): A Trial Emulation Study Design. *Hepatology*, **81**, 1647-1659. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000001174>
- [36] Ng, C.H., Tang, A.S.P., Xiao, J., Wong, Z.Y., Yong, J.N., Fu, C.E., *et al.* (2023) Safety and Tolerability of Obeticholic Acid in Chronic Liver Disease: A Pooled Analysis of 1878 Individuals. *Hepatology Communications*, **7**, e0005. <https://doi.org/10.1097/hc9.0000000000000005>
- [37] Fiorucci, S., Biagioli, M., Baldoni, M., Ricci, P., Sepe, V., Zampella, A., *et al.* (2021) The Identification of Farnesoid X Receptor Modulators as Treatment Options for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Expert Opinion on Drug Discovery*, **16**, 1193-1208. <https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1916465>
- [38] Li, G., Wang, T., Xie, Y., He, L., Liu, H., Chen, H., *et al.* (2025) Sub-Chronic Realgar Exposure Causes Liver Inflammatory Injury in Mice by Inducing Bile Acid-Mediated NLRP3 Inflammasome Activation through Down-Regulation of Ileal FXR. *Journal of Ethnopharmacology*, **351**, Article 120174. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120174>
- [39] Ratzl, V., Rinella, M.E., Neuschwander-Tetri, B.A., Lawitz, E., Denham, D., Kayali, Z., *et al.* (2022) EDP-305 in Patients with NASH: A Phase II Double-Blind Placebo-Controlled Dose-Ranging Study. *Journal of Hepatology*, **76**, 506-517. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.10.018>
- [40] Harrison, S.A., Bashir, M.R., Lee, K., Shim-Lopez, J., Lee, J., Wagner, B., *et al.* (2021) A Structurally Optimized FXR Agonist, MET409, Reduced Liver Fat Content over 12 Weeks in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Journal of Hepatology*, **75**, 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.047>
- [41] Yu Cai Lim, M. and Kiat Ho, H. (2024) Pharmacological Modulation of Cholesterol 7 α -Hydroxylase (CYP7A1) as a Therapeutic Strategy for Hypercholesterolemia. *Biochemical Pharmacology*, **220**, Article 115985. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115985>
- [42] Liang, C., Wang, X., Peng, K., Lai, P., Liu, Z., Ma, J., *et al.* (2022) Idol Depletion Protects against Spontaneous Atherosclerosis in a Hamster Model of Familial Hypercholesterolemia. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article 1889632. <https://doi.org/10.1155/2022/1889632>
- [43] Zhao, X., Long, S., Zhu, M., Hao, H., Liao, Y., Zhang, C., *et al.* (2025) Potential Roles of SNX17, Rab11, and Rab5 in LDLR Recycling. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **45**, e338-e354. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.125.322498>
- [44] Hu, H., Shao, W., Liu, Q., Liu, N., Wang, Q., Xu, J., *et al.* (2022) Gut Microbiota Promotes Cholesterol Gallstone Formation by Modulating Bile Acid Composition and Biliary Cholesterol Secretion. *Nature Communications*, **13**, Article No. 1252. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27758-8>
- [45] Niu, D., Wu, X.L., Zhang, Y.X., *et al.* (2024) Tailoring Obeticholic Acid Activity by Iridium (III) Complex Conjugation to Develop a Farnesoid X receptor Probe. *Journal of Advanced Research*, **71**, 307-316.
- [46] Xu, H., Fang, F., Wu, K., Song, J., Li, Y., Lu, X., *et al.* (2023) Gut Microbiota-Bile Acid Crosstalk Regulates Murine Lipid Metabolism via the Intestinal FXR-FGF19 Axis in Diet-Induced Humanized Dyslipidemia. *Microbiome*, **11**, Article No. 262. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01709-5>
- [47] Shen, W., Wang, Y., Shao, W., Wang, Q., Jiang, Z. and Hu, H. (2021) Dietary Plant Sterols Prevented Cholesterol Gallstone Formation in Mice. *Food & Function*, **12**, 11829-11837. <https://doi.org/10.1039/d1fo02695j>
- [48] Huang, D., Shen, S., Zhuang, Q., Ye, X., Qian, Y., Dong, Z., *et al.* (2024) *Ganoderma lucidum* Polysaccharide Ameliorates Cholesterol Gallstone Formation by Modulating Cholesterol and Bile Acid Metabolism in an FXR-Dependent Manner. *Chinese Medicine*, **19**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s13020-024-00889-y>

-
- [49] Henry, Z., Meadows, V. and Guo, G.L. (2023) FXR and NASH: An Avenue for Tissue-Specific Regulation. *Hepatology Communications*, **7**, e0127. <https://doi.org/10.1097/hc9.0000000000000127>
- [50] Fiorucci, S., Distrutti, E., Carino, A., Zampella, A. and Biagioli, M. (2021) Bile Acids and Their Receptors in Metabolic Disorders. *Progress in Lipid Research*, **82**, Article 101094. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2021.101094>
- [51] Gioiello, A., Rosatelli, E. and Cerra, B. (2024) Patented Farnesoid X Receptor Modulators: A Review (2019-Present). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **34**, 547-564. <https://doi.org/10.1080/13543776.2024.2314296>