

法尼醇 X 受体拮抗剂的研究进展

甘 侠¹, 年四昀^{1,2}, 王国平^{1*}(¹中国医药工业研究总院 上海医药工业研究院, 上海 201203; ²扬州奥锐特药业有限公司, 扬州 225100)

摘 要 法尼醇 X 受体(FXR)属于核受体超家族一员,在胆汁酸、三酰甘油、葡萄糖等的动态平衡中发挥重要作用。FXR 拮抗剂可通过提高胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)的活性而促进总胆固醇向胆汁酸转化,同时调节相关靶基因降低三酰甘油、低密度脂蛋白以及升高高密度脂蛋白水平。因此,FXR 拮抗剂有望成为治疗高脂血症的新型药物。近年来,FXR 拮抗剂的研究取得了较大进展,已获得多种结构类型的 FXR 拮抗剂。本文就近年来报道的 FXR 拮抗剂进行综述。

关键词 法尼醇 X 受体;拮抗剂;CYP7A1;高脂血症;研究进展

中图分类号 R977 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2016)05-0521-10

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160503

引用本文 甘侠,年四昀,王国平.法尼醇 X 受体拮抗剂的研究进展[J].中国药科大学学报,2016,47(5):521-530.

Cite this article as: GAN Xia, NIAN Siyun, WANG Guoping. Advances in the development of farnesoid X receptor antagonists[J]. J China Pharm Univ, 2016, 47(5): 521-530.

Advances in the development of farnesoid X receptor antagonists

GAN Xia¹, NIAN Siyun^{1,2}, WANG Guoping^{1*}¹Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203;²Yangzhou Aurisco Pharmaceutical Co., Ltd, Yangzhou 225100, China

Abstract Farnesoid X receptor (FXR), a member of the nuclear receptor superfamily, plays an important role on the regulating bile acid, lipid and glucose homeostasis. FXR antagonist can stimulate the conversion of total cholesterol into bile acid by improving the activity of CYP7A1. It can also reduce the content of triglyceride, low-density lipoprotein and increase that of high-density lipoprotein by regulating the relevant target genes. Considering the above facts, FXR antagonist is expected to become a potential drug to treat hyperlipidemia. In recent years, great progress has been made in the research on FXR antagonists with their various structural types having been obtained. This article introduces natural and synthetic FXR antagonists reported in recent years.

Key words farnesoid X receptor; antagonist; CYP7A1; hyperlipidemia; advance

This study was supported by the Biomedical Science and Technology Achievement Transformation Project of the “Innovation Action Plan” of Shanghai Municipality Commission of Science and Technology (No. 16431903900)

法尼醇 X 受体(FXR)是核受体超家族的一员,具有典型的核受体结构^[1],由于能被超生理浓度的法尼醇激活,故以其命名。FXR 广泛分布在肝、肾、小肠等富含胆汁酸的器官中,胆汁酸是其内源性配体^[2]。FXR 作为胆汁酸感受器,通过调节相关靶基因来维持胆汁酸的动态平衡^[3]。FXR 与

维甲酸 X 受体(RXR)形成异源二聚体,该二聚体激活小异源二聚体伴侣(SHP)进而抑制胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)的表达,从而抑制胆汁酸的合成。激活 FXR 能够促进胆盐输出泵(BSEP)和回肠胆汁酸结合蛋白(IBABP),前者使胆汁酸从肝输入胆管,后者则影响胆汁酸在肠上皮细胞的转

运。同时,激活 FXR 能够抑制牛磺酸钠协同转运蛋白(NTCP)的转录,从而抑制胆汁酸重吸收回肝脏。总之,FXR 通过调节胆汁酸的合成、分泌以及重吸收来调节胆汁酸代谢。此外,FXR 还对三酰甘油、葡萄糖等的代谢起调节作用。

由于其在胆汁酸、脂质、葡萄糖等代谢起重要作用,FXR 成为治疗代谢疾病和肝脏疾病的潜在药物靶标^[4]。迄今为止,FXR 激动剂的研究较为成熟,已有多个化合物进入临床研究,而 FXR 拮抗剂的研究相对滞后。FXR 拮抗剂能够提高 CYP7A1 的活性而降低总胆固醇含量,还能降低三酰甘油、低密度脂蛋白(LDL)水平。FXR 激动剂具有降低高密度脂蛋白(HDL)的不良反应,而 FXR 拮抗剂则能够提高 HDL 水平^[5]。因此,FXR 拮抗剂有望成为治疗高脂血症的药物。FXR 拮抗剂按结构可大致分为甾体类和非甾体类。

1 甾体类 FXR 拮抗剂

1.1 Guggulsterone

从印度 *Commiphora mukul* 树脂中提取得到的 Guggulipid 可用于治疗包括高脂血症、肥胖和炎症等在内的多种疾病,其主要活性成分为 Guggulsterone(GS, **1**, 图 1)。研究发现,GS 对 FXR 具有拮抗作用^[6],能够抑制 FXR 靶基因 SHP 和 IBABP 的表达,而对 BSEP 的表达具有促进作用,这表明 GS 是一个选择性 FXR 调节剂^[7]。此外,GS 对雄激素受体(AR)、雌激素受体(ER)、盐皮质激素受体(MR)也具有拮抗作用,对孕激素受体(PR)则表现为激动作用^[8]。因此,GS 并不是一个严格意义上的 FXR 拮抗剂。

1.2 甾醇类

植物甾醇类化合物 **2** 是由 Carter 等^[9] 从大豆中提取获得。该化合物与鹅脱氧胆酸(CDCA)结构类似,但体外实验证明,其能够抑制 FXR,下调 SHP 和 BSEP 的表达。此外化合物 **2** 还能够抑制孕烷 X 受体(PXR),对维甲酸 X 受体 α (RXR α)也有轻微的激动作用。

Marino 等^[10] 从海绵 *Theonaua swinhoei* 提取得到 10 个多羟基甾醇化合物。这些化合物的特点是 4 位有一个亚甲基,对 PXR 有激动作用,而对 FXR 则显示出拮抗作用。其中化合物 **3** 是一个 FXR 调节剂,在 CDCA 的存在下,对 FXR 有抑制作用,而没有 CDCA 的情况下,却对 FXR 显示部分激动作用。

Sepe 等^[11] 从海洋棘皮动物中提取出一系列硫酸甾醇类化合物。这类化合物的结构特点是 3 α , 21-二磺基-4 α -羟基取代物。其中化合物 **4** 对 FXR 的拮抗活性最高,IC₅₀ 约 50 μ mol/L,其抑制作用是通过稳定核受体辅阻遏子(NcoR)复合物,阻止转录激活因子募集达到的。

Putra 等^[12] 从软珊瑚 *Sinuaria sp* 中分离得到的化合物 **5** 对 FXR 有一定的拮抗作用。CDCA 能够上调有机溶质转运蛋白 α (OST α)和 BSEP 的表达,在 HepG2 细胞的报告基因实验中,当同时加入 CDCA 和化合物 **5** 时,化合物 **5** 能够逆转 CDCA 的作用,抑制 OST α 和 BSEP 的表达。

16-妊娠双烯醇(**6**)是从植物白英中分离得到的 FXR 拮抗剂,其结构与 GS 相似,同属于孕酮类化合物^[13]。动物实验表明,16-妊娠双烯醇能够降低血浆胆固醇、三酰甘油、LDL 胆固醇和葡萄糖水平。

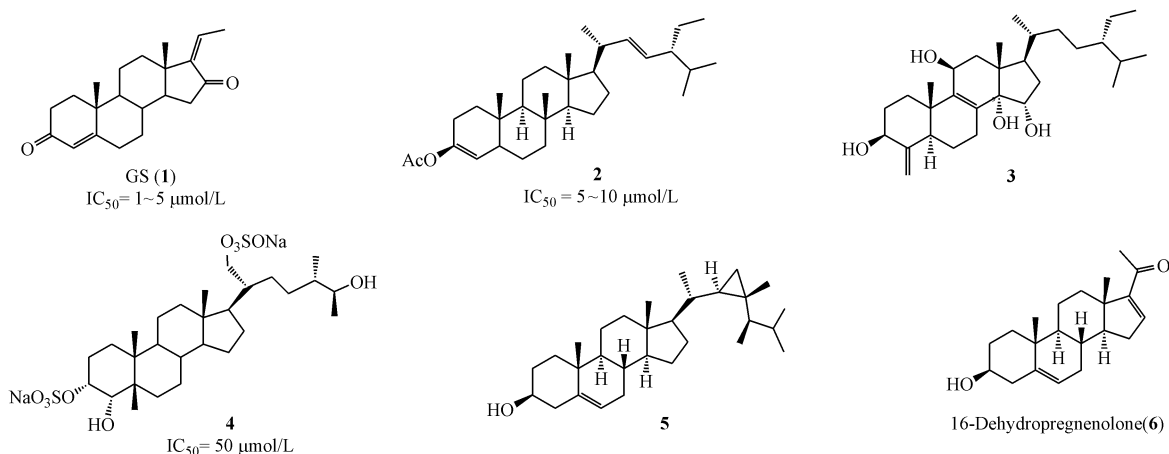


图 1 甾体类孕酮 X 受体(FXR)拮抗剂

甾体类 FXR 拮抗剂大多为天然产物,由于来源有限,且合成困难,作用强度不大,选择性不高,因此需要进一步开发选择性高、作用强的非甾体类 FXR 拮抗剂。

2 非甾体类 FXR 拮抗剂

2.1 萜类化合物

2006 年 Nam 等^[14]从海绵 *Spongia sp* 中提取出 5 个具有 FXR 拮抗作用的二倍半萜类化合物,其中化合物 **7**(图 2)的活性最强,IC₅₀ 达到 8.1 μmol/L。通过比较这 5 个化合物结构,发现 C-12 和 C-

24 的羟基乙酰化有助于 FXR 的抑制作用。该研究组又于 2007 年从海绵 *Spongia sp* 提取出了一类内酯类 FXR 拮抗剂,化合物 **8** 和 **9** 的 IC₅₀ 分别是 2.4 和 24.0 μmol/L^[15]。

此后,该课题组继续报道了一类从海鞘中分离得到的 FXR 拮抗剂 **10**,化合物 **10** 在胞外和胞内均表现出拮抗 FXR 活性,细胞水平的 IC₅₀ 为 3.9 μmol/L^[16]。

Di Leva 等^[17]从海绵 *Coscinoderma mathewsi* 提取出有含呋喃环的二倍半萜 **11**,该化合物是 FXR 完全拮抗剂,IC₅₀ 为 24.0 μmol/L。

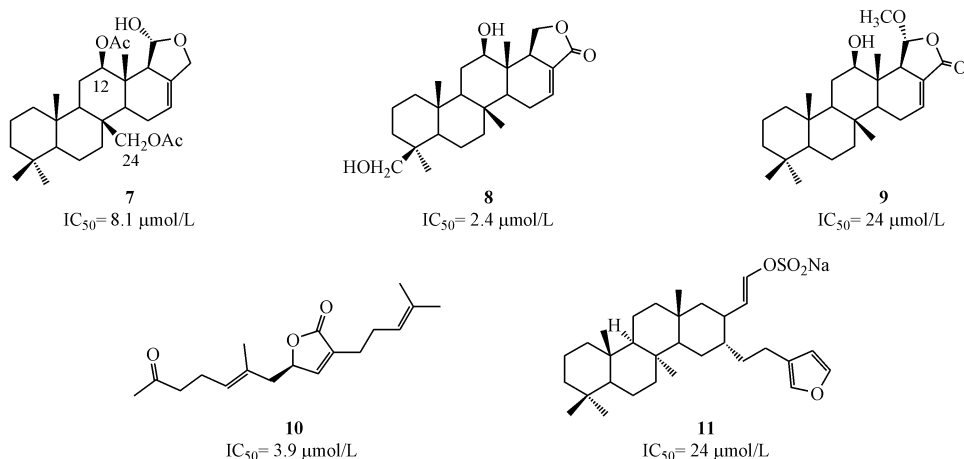


图 2 萜类 FXR 拮抗剂

2.2 维甲酸衍生物

Dussault 等^[18]对 TTNPB(**12**,图 3)进行结构修饰,发现化合物 AGN29(**13**)和 AGN31(**14**)是 FXR

激动剂,而 AGN34(**15**)是 FXR 拮抗剂,且拮抗 FXR 具有基因选择性,表现为激活 CYP7A1,拮抗 IBABP,而对 SHP 没有作用。

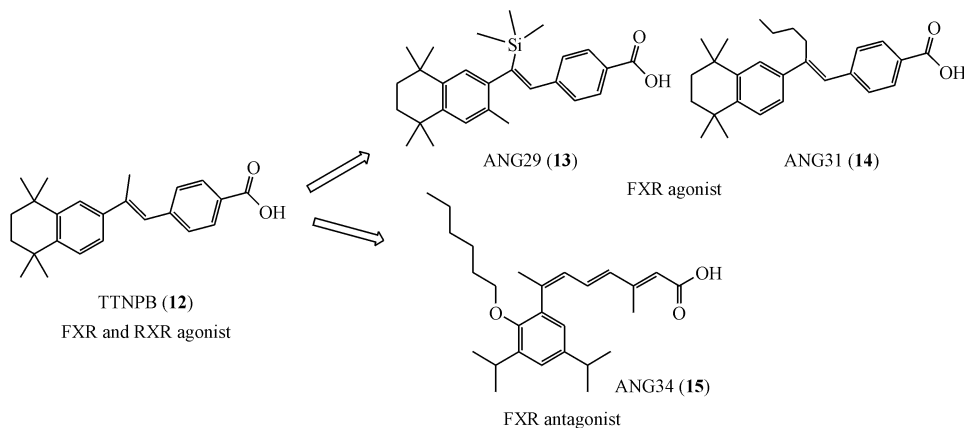


图 3 维甲酸类 FXR 拮抗剂

2.3 异噁唑衍生物

2007 年 Kainuma 等^[19]对 FXR 激动剂 GW4064 (**16**,图 4)进行结构改造,发现将 5 位异丙基替换

为大基团的萘环和联苯,同时将结构中具有潜在毒性的乙烯基用酰胺替换,得到两个化合物 **17** 和 **18**,化合物由激动活性转为拮抗活性。但两个化合

物的作用机制不同,化合物 **17** 是通过稳定受体和共抑制因子起作用,而化合物 **18** 是通过抑制共激

活因子的招募而达到抑制 FXR 作用。

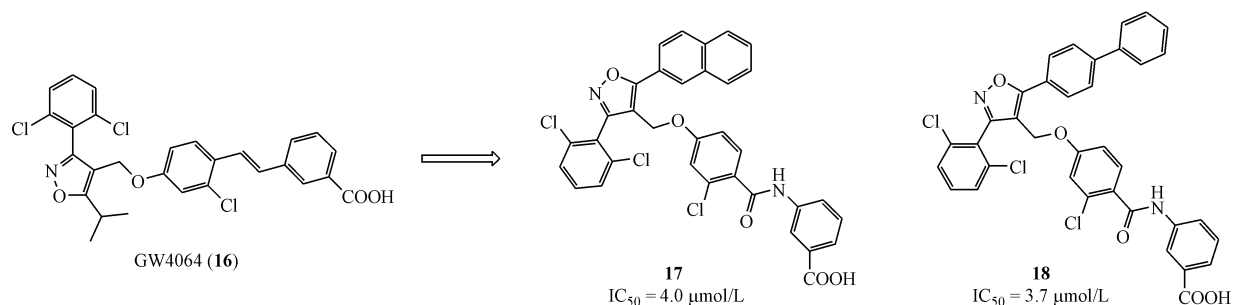


图 4 异噁唑类 FXR 拮抗剂

2.4 吡唑酮类衍生物

2012 年 Huang 等^[20]通过虚拟筛选发现化合物 PD0311 (**19**, 图 5) 对 FXR 具有拮抗活性, IC_{50} 为 $69.0 \mu\text{mol/L}$ 。对 PD0311 进一步结构优化, 共设计了 27 个衍生物, 从中筛选出了 5 个 FXR 拮抗剂, 其中化合物 **20** 活性最强, IC_{50} 为 $8.96 \mu\text{mol/L}$ 。

Ma 等^[21]以 PD0311 与 GW4064 进行拼合, 得

到 2 个 IC_{50} 分别为 3.31 和 $3.38 \mu\text{mol/L}$ 的吡唑酮类 FXR 拮抗剂 (**21**, **22**)。分子对接表明, 化合物结构中吡唑酮 1 位苯环上的 3-COOH 与 FXR-LBD 的 Arg331 残基形成了一个氢键和一个阳离子- π 键作用, 而引入的 GW4064 的药效团部分很好地填充了 FXR-LBD 疏水空腔, 这一疏水作用可能是导致化合物拮抗活性大幅提高的关键因素。

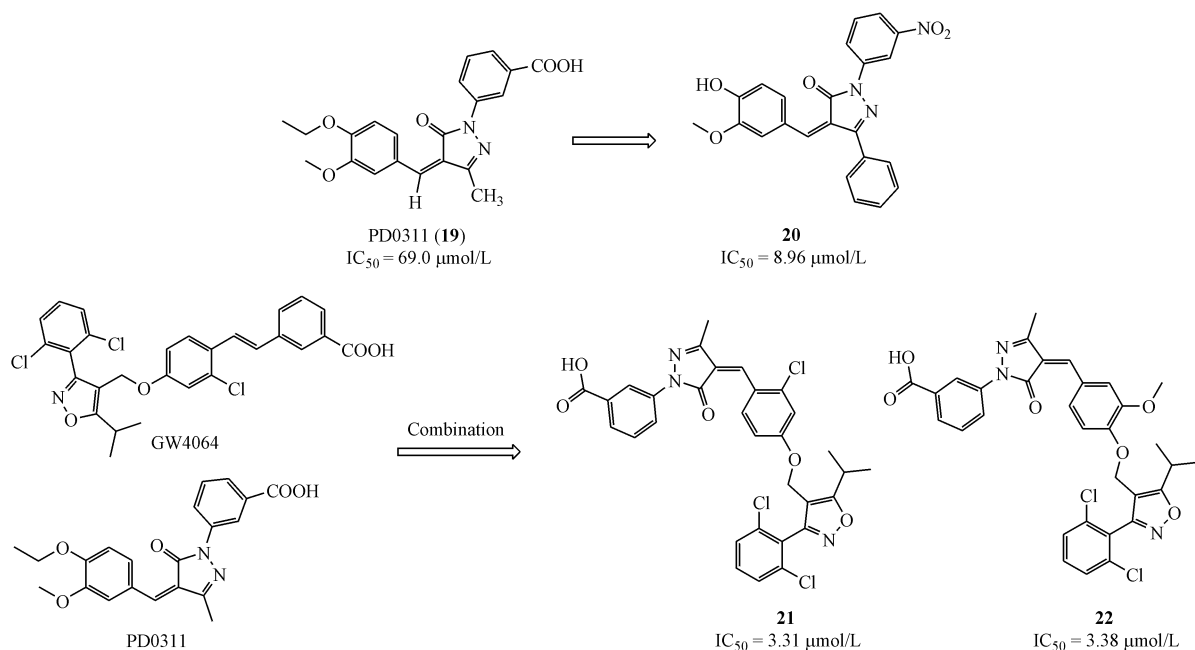


图 5 吡唑酮类 FXR 拮抗剂

2.5 吡唑衍生物

2014 年, Yu 等^[22]通过 Enamine 小分子化合物库进行虚拟筛选, 得到吡唑甲酰胺类化合物具有 FXR 拮抗活性。其中 E16 (**23**, 图 6-A) 活性最强, 其在细胞实验中 IC_{50} 为 $2.62 \mu\text{mol/L}$ 。该类化合物可分为 F1 和 F2 两个板块 (图 6-A), 当 F1、F2 单独

存在时, F1 板块无 FXR 拮抗活性, F2 板块具有微弱的 FXR 拮抗活性, 把 F1、F2 板块拼合起来活性大幅提升。由于该类化合物结构与吡唑酮类结构相似, 因此研究者以吡唑酮类衍生物的 1, 3-二取代芳环的空间和疏水效应用于本类化合物的设计, 共设计合成了 23 个新化合物, 大部分化合物均显

示较好的 FXR 拮抗活性。其中化合物 **24** 细胞实验 IC_{50} 为 468.5 nmol/L, 为拮抗活性最强的一个化合物, 且该化合物没有毒性, 为 FXR 拮抗剂的一个候选药物, 动物体内实验正在进行之中。

Huang 等^[23] 通过化合物 **19** 与 GW4064 拼接得到一个弱活性 FXR 激动剂 **25**, 将间苯甲酸替换为体积更大的联苯甲酸得到化合物 **26**, 激动活性提高 10 倍以上。再以化合物 **26** 为模板, 在异噁唑环的 5 位引入体积更大的基团, 化合物活性由激动变为拮抗, 最终得到 IC_{50} 为 10.0 μ mol/L 的 FXR 拮

抗剂 **27** (图 6-B)。

Amano 等^[5] 报道了化合物 T3 (**28**) 能够浓度依赖性地抑制 CDCA 激活的 FXR, 荧光素酶报告基因实验测得 IC_{50} 达到 1.0 nmol/L, 且没有表现出毒性。通过食蟹猴实验发现, T3 能够显著降低 non-HDL 胆固醇、三酰甘油水平和提高 HDL 水平。化合物 T8 (**29**) 是 T3 的衍生物, 荧光素酶报告基因实验测得 IC_{50} 为 1.4 nmol/L, 高脂豚鼠模型中化合物 T8 可降低血浆 non-HDL 水平和加快清除血浆 LDL, 联合 Atorvastatin 用药具有协同作用^[24] (图 6-C)。

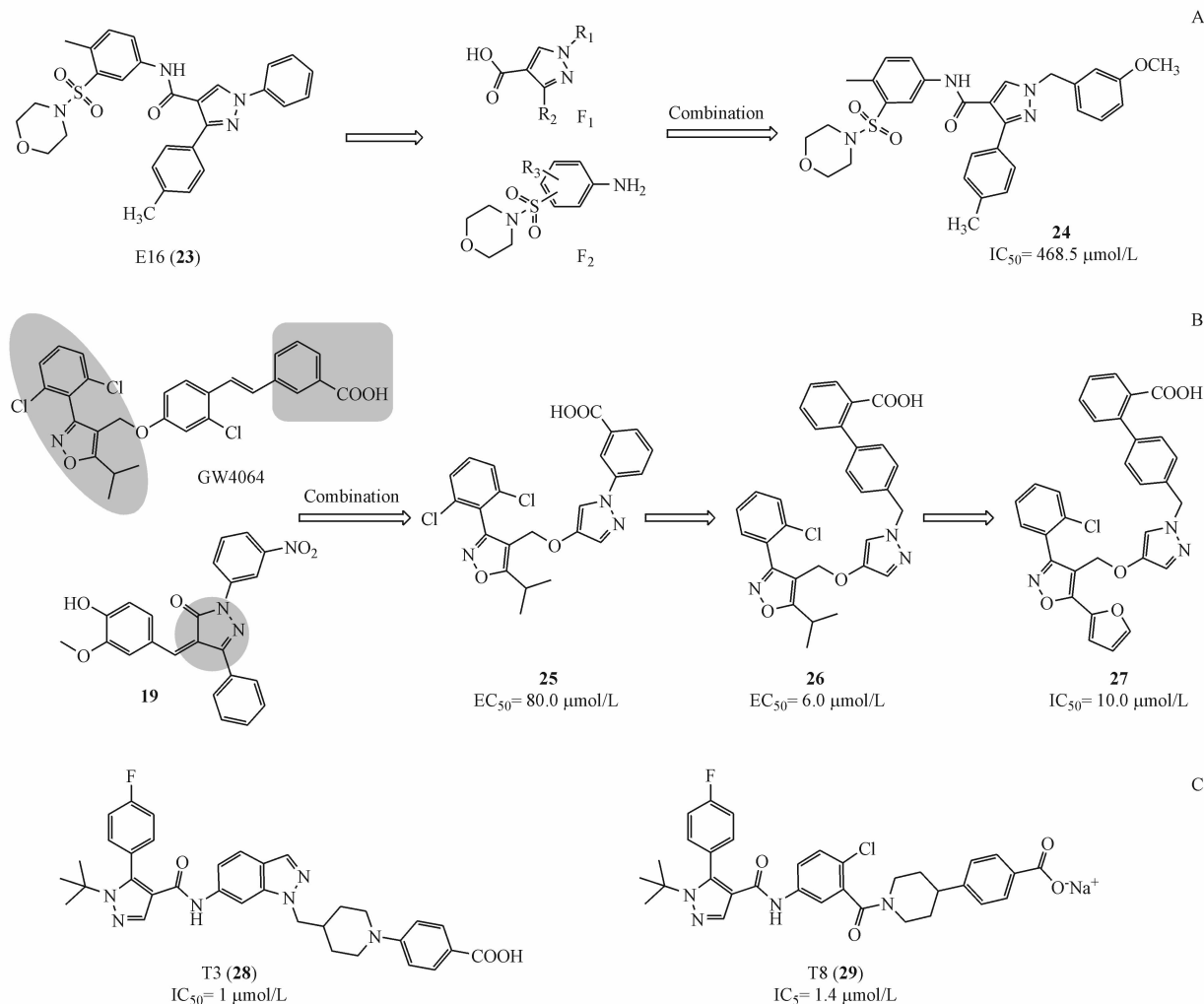


图 6 吡唑类 FXR 拮抗剂

A: 吡唑甲酰胺类 FXR 拮抗剂; B: 异噁唑吡唑类 FXR 拮抗剂; C: 叔丁基吡唑类 FXR 拮抗剂

2.6 羟基苯乙酮衍生物

2014 年 Liu 等^[25] 通过高通量筛选获得中等活性 FXR 拮抗剂 AA7 (**30**, 图 7)。以 AA7 为先导化合物, 通过对其芳香环 C-1、C-2 和 C-5 位及长链进行改造。结果表明, 芳香环上 C-1、C-2 和 C-5 位增

加取代基的脂溶性或者位阻可以在一定程度上提高化合物的活性。长链部分改变链长, 链上双甲基替换为无取代或单烷基取代以及将四氮唑替换成羧基均使活性完全丧失。C-1、C-2 和 C-5 位最佳基团分别是乙基、苄氧基、正丁基, 其中 C2 位的羟

基被苄氧基取代时活性最强, IC_{50} 为 $1.1 \mu\text{mol/L}$ (AA7-31, **31**), 但同时改变芳香环 2 位和 5 位的两个基团, 活性并没有进一步提高 (AA7-33, **32**)。

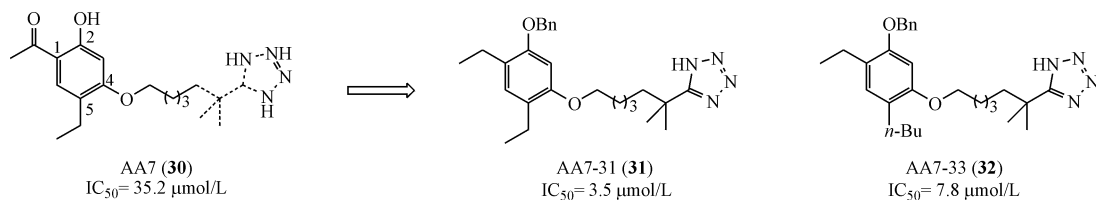


图 7 羟基苯酮类 FXR 拮抗剂

2.7 取代苯甲酸衍生物

Liu^[26] 以高通量筛选获得 FXR 拮抗剂 DCW229 (**33**, 图 8), IC_{50} 为 $10.2 \mu\text{mol/L}$, 在细胞水平和分子水平对 FXR 都有拮抗作用。DCW229 可以分为芳香环 A、中间链 B、芳香环 C 3 个部分。以 DCW229 为先导物进行改造, A 环中 2,4-二氯苯基替换为其他芳香环, 活性减弱, 只有 DCW229 的等排体 FXR-21 (**34**) 时, 活性有所保持, IC_{50} 为 $13.6 \mu\text{mol/L}$, 且同浓度下抑制率大于原型化合物。延长中间链 B, 活性下降, 替换为脲或双键时活性维

持或小幅提高, 替换为酰胺时活性降低; 中间链为酰胺时, 引入烷基对活性影响不大, 引入苄基使活性小幅提高, 引入苯基则使活性消失。在 C 环改变叔丁基大小、酚羟基引入脂基将使活性降低或消失。

对 FXR-21 进一步优化研究, 发现在苯环 4 位引入氨基可以提高活性, 且引入二甲胺基或正己胺时活性最好, IC_{50} 达到 $1 \sim 3 \mu\text{mol/L}$ 。而当 A 环 4 位为二甲胺时, 中间链酰胺上引入苄基, 最终得到拮抗活性最好的 FXR-99 (**35**), IC_{50} 为 $0.3 \mu\text{mol/L}$ 。

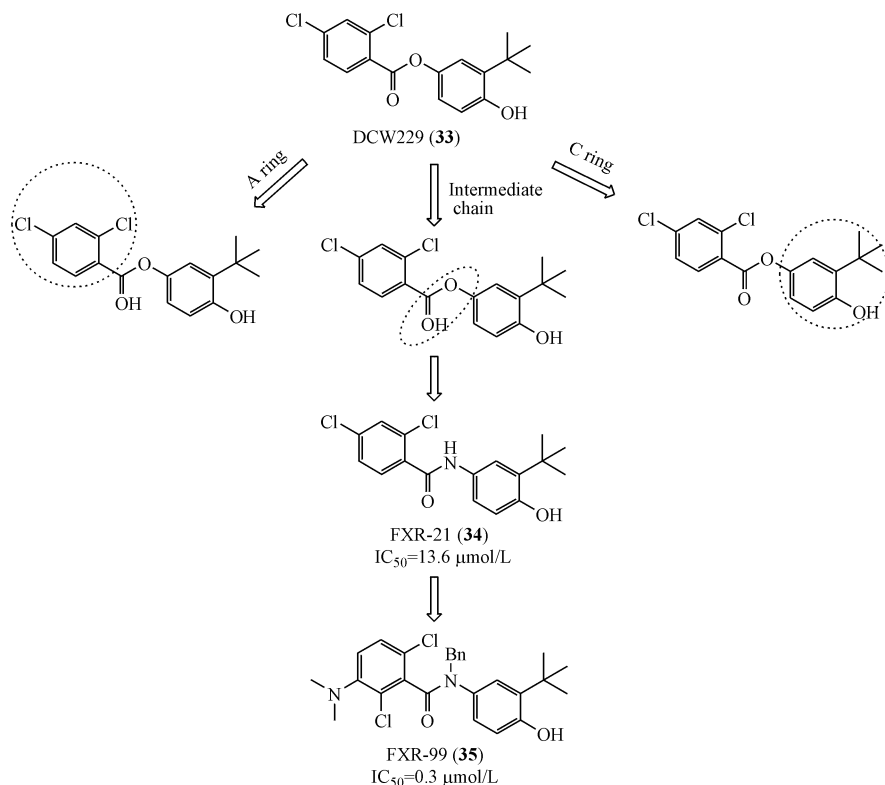


图 8 取代苯甲酸衍生物类 FXR 拮抗剂

FXR-99 与 FXR 的晶体复合物也于近期被解析发表^[27]。FXR-99 与 FXR 配体结合区域 (LBD) 的一系列疏水残基作用与结合口袋结合, 并且和

H8 的 Tyr365 形成 1 个氢键和 2 个水桥分子。通过比较 FXR-LBD/FXR-99 (PDB: 4OIV) 和 FXR-LBD/GW4064 (PDB: 3DCT) 晶体复合物结构, 发现

FXR-99 与 GW4064 占据相同的位置,但由于 FXR-99 分子较小,只占据 GW4064 结合口袋中异噁唑环所处的疏水区域(图 9),这表明 NDB 拮抗 FXR 可能是通过与 GW4064 竞争性结合 FXR-LBD 达到的。FXR-99 与氨基酸 Leu455' 和 Met456' 的疏水作用导致 H11' 和 H12' 构象发生很大变化,形成 1 个新的 β 折叠(S1') 和 2 个小螺旋(H112' 和 H122'), 而 H11' 末端新形成的 H112' 将配体结合口袋封闭起来,导致结合口袋不能与其他配体结合。

2014 年 Merk 等^[28]报道了一系列邻氨基苯甲酸衍生物为强效的 FXR 激动剂。以化合物 **36**(图 10)为先导物,在邻氨基苯甲酸苯环上各位置引入氯原子,在 3 位和 6 位引入,激动活性消失;在 4 位引入,激动活性增强;而在 5 位引入,活性由激动转为拮抗,化合物 **37** 对 FXR 的 IC_{50} 为 12.3 $\mu\text{mol/L}$ 。

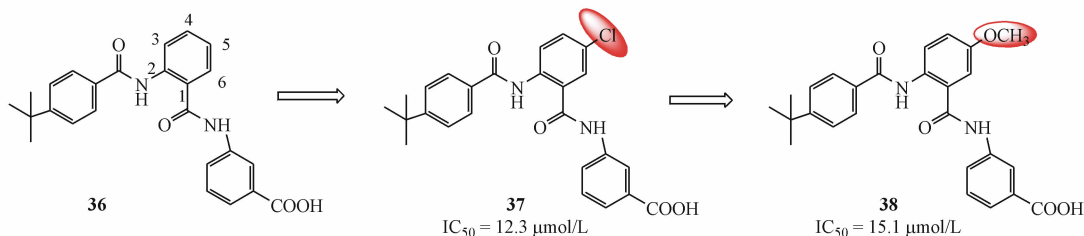


图 10 邻氨基苯甲酸衍生物类 FXR 拮抗剂

2.8 噻吩衍生物

Fu 等^[29]通过基于形状相似性的 Phase Shape 结合诱导契合对接方法(Induced Fit Docking, IFD)建立一个新的虚拟筛选方法,并对 Enamine database 进行筛选,挑选出 50 个化合物进行均相时间分辨荧光(HTRF)活性测试,最终发现 2 个化合物对 FXR 有拮抗活性,其中化合物 **39**(图 11)的 IC_{50} 为 8.23 $\mu\text{mol/L}$,化合物 **40** 的 IC_{50} 为 3.77 $\mu\text{mol/L}$ 。

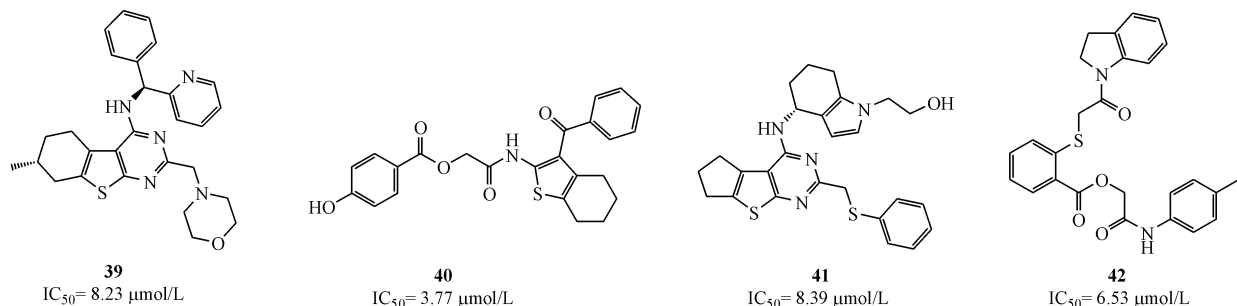


图 11 噻吩类 FXR 拮抗剂

2.9 穿心莲内酯衍生物

2014 年 Liu 等^[31]通过高通量筛选天然产物化

合物库发现了穿心莲的活性成分 **43**(图 12)可浓度依赖性地拮抗 FXR,其 IC_{50} 为 9.7 $\mu\text{mol/L}$ 。但该

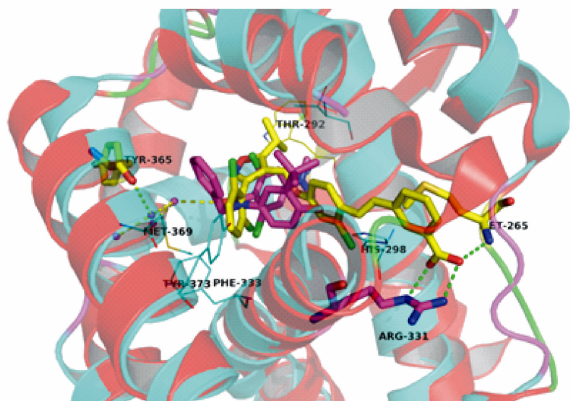


图 9 FXR-99/FXR 晶体复合物比较:黄色为 GW4064,粉色为 FXR-99

2014 年,该课题组以上述 2 个发现的 FXR 拮抗剂作为参考分子,采用 Phase Shape 结合基于结构的虚拟筛选方法对 Enamine database 进行筛选,得到 59 个化合物进行活性测试。最终获得 4 个化合物表现出 FXR 激动或拮抗作用,其中的 2 个化合物在细胞水平表现出较强的 FXR 拮抗活性,化合物 **41** 和 **42** 的 IC_{50} 分别为 8.39 和 6.53 $\mu\text{mol/L}$ ^[30]。

合物库发现了穿心莲的活性成分 **43**(图 12)可浓度依赖性地拮抗 FXR,其 IC_{50} 为 9.7 $\mu\text{mol/L}$ 。但该

化合物水溶性差,脂溶性也相对较低,因而限制了其应用。最终,在 C-3、C-19、C-14 位进行修饰找到了 IC₅₀ 达 0.55 和 0.98 μmol/L 的衍生物(44 和 45)。

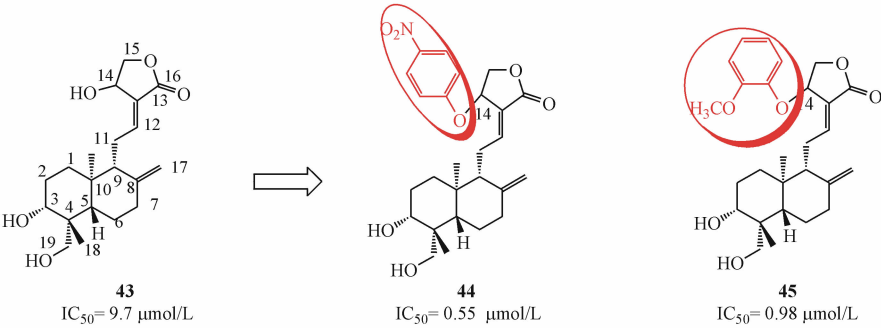


图 12 穿心莲内酯类 FXR 拮抗剂

2.10 已经上市的 FXR 拮抗剂

2009 年 Kaimal 等^[32]研究发现 PPAR γ 激动剂 Troglitazone(46,图 13-A)可促进 BSEP 和 SHP 的表达,表现出 FXR 部分激动作用,但当 CDCA 存在时又表现为拮抗作用。而其他 PPAR γ 激动剂如 Rosiglitazone(47)和 Pioglitazone(48)没有表现出相同作用。分子对接显示,Troglitazone 可与 FXR-LBD 区域形成稳定构象,而 Rosiglitazone 和 Pioglitazone 侧链不影响与 FXR 的结合。

Lu 等^[33]在研究非甾体类抗炎药(NSAIDs)肝毒性机制时,通过酵母双杂交实验发现 NSAIDs 对 FXR 具有拮抗作用。除了昔康类和昔布类,几乎

所有类别的 NSAIDs 均显示为 FXR 的拮抗剂。有 7 个药物在 10 μmol/L 时抑制率大于 60%,IC₅₀ 在 0.7~8.48 μmol/L 之间(图 13-B)。进一步通过哺乳动物转录实验和实时定量 PCR(qRT-PCR)实验进一步证实,NSAIDs 能够剂量依赖性的降低 CDCA 诱导的 FXR 活性和下调 FXR 靶基因的表达。研究指出 NSAIDs 引起肝毒性的原因可能是拮抗 FXR 造成的。但随后 Schmidt 等^[34]研究发现,布诺芬(49)、吲哚美辛(50)和双氯芬酸(51)并不与 FXR 发生作用,其降低 CDCA 作用的原因不是拮抗 FXR,而可能是肝毒性造成的。

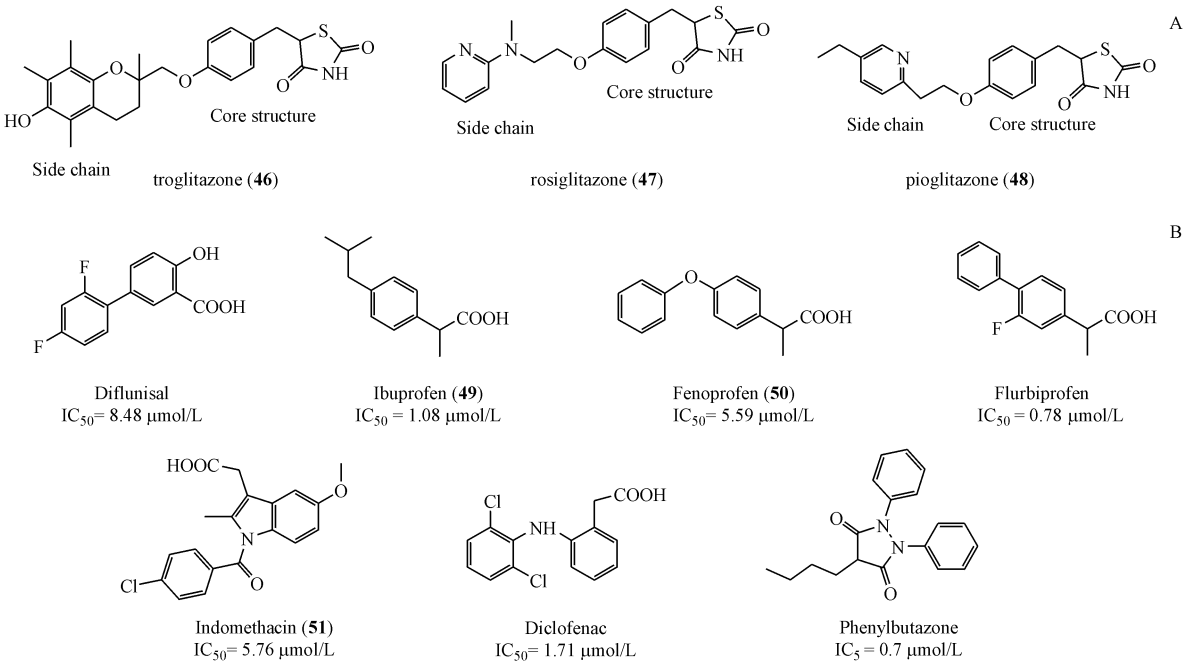


图 13 已经上市的 FXR 拮抗剂
A:PPAR γ 激动剂;B:非甾体类抗炎药

3 结 语

近年来 FXR 拮抗剂的研究逐渐增多,这为进一步了解其作用机制提供了参考,虽然还没有 FXR 拮抗剂药物进入临床,但诸多研究已经表明,FXR 拮抗剂在治疗高脂血症方面具有良好的应用前景。至今,已发现多种结构类型的 FXR 拮抗剂(如吡唑酮类和取代苯甲酸类),这些化合物为进一步发现活性更好的 FXR 拮抗剂提供了改造模板。FXR-99 拮抗 FXR 达到纳摩尔水平,也已得到 FXR-99 与 FXR-LBD 的晶体复合物。随着对第一个 FXR 拮抗剂晶体复合物的解析,相信会有更多基于合理药物设计的拮抗剂被发现。完全激动或拮抗 FXR 均会导致不期望的药效,当配体选择性调控相关靶基因时,而对另一些靶基因没有作用,可避免完全激动或拮抗所造成的不良反应,这类 FXR 配体将会在药物治疗中体现出独特的优势。因此,开发选择性 FXR 调节剂将是未来重要的研究方向。

参 考 文 献

- [1] Forman BM, Goode E, Chen J, *et al.* Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites[J]. *Cell*, 1995, **81**(5): 687 – 693.
- [2] Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, *et al.* Identification of a nuclear receptor for bile acids[J]. *Science*, 1999, **284**(5418): 1362 – 1365.
- [3] Mazuy C, Helleboid A, Staels B, *et al.* Nuclear bile acid signaling through the farnesoid X receptor[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, **72**(9): 1631 – 1650.
- [4] Fiorucci S, Rizzo G, Donini A, *et al.* Targeting farnesoid X receptor for liver and metabolic disorders[J]. *Trends Mol Med*, 2007, **13**(7): 298 – 309.
- [5] Amano Y, Shimada M, Miura S, *et al.* Effects of a farnesoid X receptor antagonist on hepatic lipid metabolism in primates[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, **723**: 108 – 115.
- [6] Urizar NL, Liverman AB, Dodds DT, *et al.* A natural product that lowers cholesterol as an antagonist ligand for FXR[J]. *Science*, 2002, **296**(5573): 1703 – 1706.
- [7] Cui J, Huang L, Zhao A, *et al.* Guggulsterone is a farnesoid X receptor antagonist in coactivator association assays but acts to enhance transcription of bile salt export pump[J]. *J Biol Chem*, 2003, **278**(12): 10214 – 10220.
- [8] Burris TP, Montrose C, Houck KA, *et al.* The hypolipidemic natural product guggulsterone is a promiscuous steroid receptor ligand[J]. *Mol Pharmacol*, 2005, **67**(3): 948 – 954.
- [9] Carter BA, Taylor OA, Prendergast DR, *et al.* Stigmasterol, a soy lipid-derived phytosterol, is an antagonist of the bile acid nuclear receptor FXR[J]. *Pediatr Res*, 2007, **62**(3): 301 – 306.
- [10] De Marino S, Ummarino R, D'Auria MV, *et al.* Theonellasterols and conicasterols from *Theonella swinhoei*. Novel marine natural ligands for human nuclear receptors[J]. *J Med Chem*, 2011, **54**(8): 3065 – 3075.
- [11] Sepe V, Bifulco G, Renga B, *et al.* Discovery of sulfated sterols from marine invertebrates as a new class of marine natural antagonists of farnesoid-X-receptor[J]. *J Med Chem*, 2011, **54**(5): 1314 – 1320.
- [12] Putra MY, Bavestrello G, Cerrano C, *et al.* Polyhydroxylated sterols from the Indonesian soft coral *Sinularia sp.* and their effect on farnesoid X-activated receptor[J]. *Steroids*, 2012, **77**(5): 433 – 440.
- [13] Kumar D, Khanna AK, Pratap R, *et al.* Dose escalation pharmacokinetics and lipid lowering activity of a novel farnesoid X receptor modulator: 16-dehydropregnenolone[J]. *Indian J Pharmacol*, 2012, **44**(1): 57 – 62.
- [14] Nam SJ, Ko H, Shin M, *et al.* Farnesoid X-activated receptor antagonists from a marine sponge *Spongia sp.* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, **16**(20): 5398 – 5402.
- [15] Nam SJ, Ko H, Ju MK, *et al.* Scalarane sesterterpenes from a marine sponge of the genus *Spongia* and their FXR antagonistic activity[J]. *J Nat Prod*, 2007, **70**(11): 1691 – 1695.
- [16] Choi H, Hwang H, Chin J, *et al.* Tuberatolides, potent FXR antagonists from the Korean marine tunicate *Botryllus tuberatus*[J]. *J Nat Prod*, 2011, **74**(1): 90 – 94.
- [17] Di Leva FS, Festa C, D'Amore C, *et al.* Binding mechanism of the farnesoid X receptor marine antagonist suvanine reveals a strategy to forestall drug modulation on nuclear receptors. design, synthesis, and biological evaluation of novel ligands[J]. *J Med Chem*, 2013, **56**(11): 4701 – 4717.
- [18] Dussault I, Beard R, Lin M, *et al.* Identification of gene-selective modulators of the bile acid receptor FXR[J]. *J Biol Chem*, 2003, **278**(9): 7027 – 7033.
- [19] Kainuma M, Makishima M, Hashimoto Y, *et al.* Design, synthesis, and evaluation of non-steroidal farnesoid X receptor (FXR) antagonist[J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, **15**(7): 2587 – 2600.
- [20] Huang H, Yu Y, Gao Z, *et al.* Discovery and optimization of 1,3,4-trisubstituted-pyrazolone derivatives as novel, potent, and non-steroidal farnesoid X receptor (FXR) selective antagonists[J]. *J Med Chem*, 2012, **55**(16): 7037 – 7053.
- [21] Ma RQ. The design, synthesis and biological evaluation of FXR antagonists and the research on microwave-assisted one-pot synthesis of 4-arylidene-pyrazolone derivatives(FXR 拮抗剂的设计、合成与药理活性研究及 4-芳亚甲基取代吡唑酮类衍生物的方法学研究) [D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2011.
- [22] Yu DD, Lin W, Forman BM, *et al.* Identification of trisubstituted-

- pyrazol carboxamide analogs as novel and potent antagonists of farnesoid X receptor[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, **22**(11):2919–2938.
- [23] Huang H, Si P, Wang L, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of novel nonsteroidal farnesoid X Receptor (FXR) antagonists; molecular basis of FXR antagonism[J]. *Chem Med Chem*, 2015, **10**(7):1184–1199.
- [24] Amano Y, Ishikawa E, Shinozawa E, *et al.* Combinational effects of farnesoid X receptor antagonist and statin on plasma lipid levels and low-density lipoprotein clearance in guinea pigs[J]. *Life Sci*, 2014, **108**(1):7–12.
- [25] Liu P, Xu X, Chen L, *et al.* Discovery and SAR study of hydroxyacetophenone derivatives as potent, non-steroidal farnesoid X receptor (FXR) antagonists[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, **22**(5):1596–1607.
- [26] Liu P. The design, synthesis and SAR studies of two types of FXR antagonists and the exploring of aryne in several reactions(两类 FXR 拮抗剂的设计、合成与构效关系研究及芳炔参与的反应研究)[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2014.
- [27] Xu X, Xu X, Liu P, *et al.* Structural basis for small molecule NDB (*N*-Benzyl-*N*-(3-(tert-butyl)-4-hydroxyphenyl)-2,6-dichloro-4-(dimethylamino) benzamide) as a selective antagonist of farnesoid X receptor α (FXR α) in stabilizing the homodimerization of the receptor[J]. *J Biol Chem*, 2015, **290**(32):19888–19899.
- [28] Merk D, Lamers C, Ahmad K, *et al.* Extending the structure-activity relationship of anthranilic acid derivatives as farnesoid X receptor modulators; development of a highly potent partial farnesoid X receptor agonist[J]. *J Med Chem*, 2014, **57**(19):8035–8055.
- [29] Fu J, Si P, Zheng M, *et al.* Discovery of new non-steroidal FXR ligands via a virtual screening workflow based on Phase shape and induced fit docking[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, **22**(22):6848–6853.
- [30] Wang L, Si P, Sheng Y, *et al.* Discovery of new non-steroidal farnesoid X receptor modulators through 3D shape similarity search and structure-based virtual screening[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2015, **85**(4):481–487.
- [31] Liu Z, Law WK, Wang D, *et al.* Synthesis and discovery of andrographolide derivatives as non-steroidal farnesoid X receptor (FXR) antagonists[J]. *RSC Adv*, 2014, **4**(26):13533–13545.
- [32] Kaimal R, Song X, Yan B, *et al.* Differential modulation of farnesoid X receptor signaling pathway by the thiazolidinediones[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, **330**(1):125–134.
- [33] Lu W, Cheng F, Jiang J, *et al.* FXR antagonism of NSAIDs contributes to drug-induced liver injury identified by systems pharmacology approach[J]. *Sci Rep*, 2015, **5**:8114.
- [34] Schmidt J, Klingler FM, Proschak E, *et al.* NSAIDs Ibuprofen, indometacin, and diclofenac do not interact with farnesoid X receptor[J]. *Sci Rep*, 2015, **5**:14782.