

核受体 FXR 和 PPAR 激动剂研究进展: 从单靶点策略到双靶点药物开发

曲诗怡¹, 张鹏宇¹, 赵冰¹, 杨晓彤², 类红瑞^{1*}

(1. 沈阳药科大学 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室, 辽宁 沈阳 110016;

2. 沈阳药科大学 医疗器械学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要:肝纤维化与代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)、酒精性肝病(ALD)等肝脏相关代谢性疾病存在着紧密关联,代谢紊乱引发的慢性肝损伤是导致肝纤维化的核心诱因;而肝纤维化会进一步加重代谢异常,形成“损伤-修复失衡-代谢恶化”的恶性循环。法尼醇 X 受体(FXR)和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)在调控脂质代谢、葡萄糖代谢及肝脏炎症反应中发挥重要作用,是维持肝脏健康的关键“信号开关”。这两种核受体的激动剂能够发挥调控代谢、抗炎、抗纤维化等多重作用,在糖尿病、血脂异常等代谢性疾病及 MASLD 等慢性肝病的治疗中占据核心地位。本文作者从单靶点激动剂到双靶点靶向策略,系统综述了 FXR 和 PPAR 激动剂的研究进展,以期为肝脏相关代谢性疾病和肝纤维化的治疗提供新的解决方案。

关键词:FXR;PPAR;器官纤维化;代谢性疾病;双靶点药物设计

中图分类号:R914

文献标志码:A

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已正式更名为代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD),该疾病在全球范围内的患病率逐年上升^[1]。代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)是 MASLD 的一种进展性亚型^[2],MASH 患者的死亡率远高于普通人群或 MASLD 中非炎症亚型患者,其全因死亡率达每年每千人 25.56 例。据估计,约 20% 的 MASH 患者可发展为晚期肝纤维化、肝硬化及肝癌^[3-4]。该病的核心病理机制是一个多步骤、相互关联的过程,主要由代谢紊乱、肝损伤、慢性炎症和进行性纤维化共同驱动。肝损伤可启动修复应答反应,包括肝脏炎症反应和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积^[5]。由反复、持久的肝损伤所引起的慢性肝病,以过度的修复应答伴随大量 ECM 异常沉积为特征,最终可导致肝纤维化^[6]。目前的研究表明,通过代谢干预逆转肝脏脂肪变性,可同时改善肝脏炎症、肝纤维化和糖尿病,这为开发靶向代谢紊乱的新策略提供

了理论依据^[7]。胆汁酸能够调控肝脏稳态,除了胆汁淤积性疾病外,还参与实质性肝病的发生发展^[5],这也激发了研究人员对其在 MASH 中的生物学作用及治疗潜力的探索兴趣。

1 脂质代谢紊乱与疾病

脂质代谢紊乱可诱导多种炎症因子分泌,致使机体多器官发生不同程度损伤,并进一步引发器官纤维化^[8-11]。MASLD 作为代谢综合征在肝脏的典型表现,已成为慢性肝病的重要病因^[10],并可进展为肝纤维化及一系列肝脏相关并发症^[12]。临床研究发现,胆汁酸代谢异常的患者往往具有更高的肺纤维化发生风险,提示脂质代谢紊乱与纤维化进程之间存在直接关联。Liu 等^[12]探究了大鼠长期微量吸入胆汁酸后,不同阶段肺部组织病理学的动态变化。结果表明,胆汁酸微量吸入可导致肺泡结构紊乱;在建模早期,即出现大量炎症细胞浸润至肺间质,并伴随纤维化标志物转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)和基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)水平上调,最终诱导大鼠发

收稿日期:2025-09-15

基金项目:沈阳药科大学大学生创新创业训练计划项目(202510163015)

作者简介:曲诗怡(2005-),女(汉族),辽宁营口人,本科生, E-mail:3591617775@qq.com; *通信作者:类红瑞(1992-),男(汉族),山东临沂人,特聘教授,硕士生导师,主要从事抗纤维化及降脂药物研究, E-mail:leighongray1023@163.com。

生肺纤维化。该研究证实脂质代谢与肺纤维化密切相关,为通过调控脂质代谢改善器官纤维化提供了新思路。

值得注意的是,25-羟基胆固醇、低密度脂蛋白、溶血磷脂酸和棕榈酸等多种脂类,对器官纤维化的发展进程也具有催化作用。载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 或低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 缺乏,会导致胆固醇在肺部异常累积^[13]。其中,棕榈酸已被证实实在 *ELOVL6* 基因缺陷小鼠体内的相对含量

升高,进而通过诱导细胞凋亡、促进活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和 TGF- β 1 的表达,影响器官纤维化、肝病和阿尔茨海默病的发生发展进程(图 1)^[14]。法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 在脂质代谢和葡萄糖调控等生理过程中发挥着至关重要的作用,因此本文作者对其激动剂的研究进展进行了综述,以期代谢性疾病和纤维化的治疗提供新的视角。

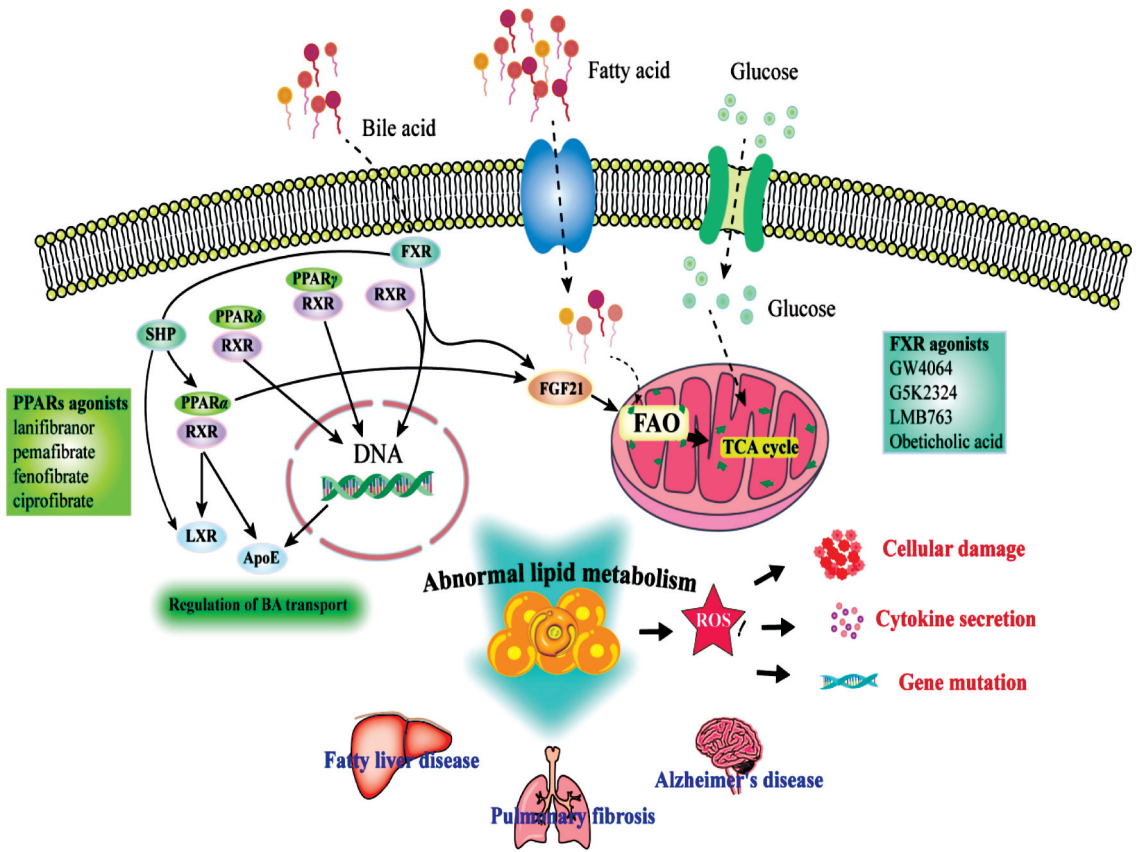


Figure 1 Lipid metabolism pathways and their related diseases

2 法尼醇 X 受体及其激动剂

2.1 FXR 结构

1995 年,研究发现法尼酯可以激活 FXR^[15]。FXR 作为核受体 (nuclear receptor, NR) 超家族成员,具有典型的核受体结构,包括不依赖配体的转录激活功能域 (activation function domain 1, AF-1)、保守的 DNA 结合结构域 (DNA binding domain, DBD)、配体结合结构域 (ligand binding domain, LBD)、配体依赖性转录激活功能域 (AF-2) 以及连接 LBD 与 DBD 的铰链区 (图

2)^[16-17]。1999 年,研究进一步确认胆汁酸是 FXR 的内源性配体^[18]。FXR 信号通路是胆固醇 7 α -羟化酶 (cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1) 的重要反馈调节机制,而 CYP7A1 作为胆汁酸合成的关键限速酶^[19],在维持脂质代谢稳态中亦发挥重要作用^[20]。此外,胆汁酸水平升高和肝细胞凋亡可诱导肝星状细胞活化与增殖,而奥贝胆酸治疗能显著抑制肝星状细胞的活化/增殖并减轻纤维化^[21]。这一发现为设计与合成一系列 FXR 激动剂并用于肝炎及肝纤维化的治疗提供了新的可能性。

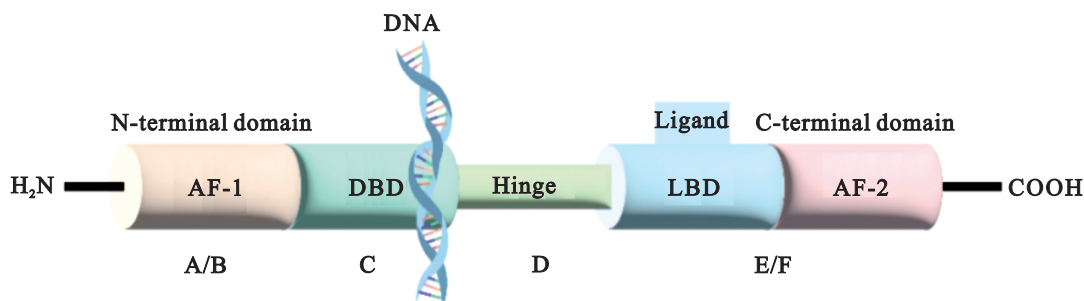


Figure 2 Typical nuclear receptor structure

2.2 FXR 激动剂

2.2.1 类固醇衍生物

胆酸(**1**,图3)是 FXR 的内源性配体之一。前期研究人员从泽泻中分离得到的原始三萜衍生物中筛选并鉴定出化合物**2**(图3),该化合物具有良好的 FXR 激动活性($EC_{50} = 90 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)^[22]。体外研究表明,EDP-305(**3**,图3, $EC_{50} = 34 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)能够调节胆汁酸和脂质代谢,并下

调促炎和纤维化相关基因的表达^[23]。鹅去氧胆酸(CDCA,**4**,图3)是另一类重要的 FXR 内源性配体,其6 α -乙基衍生物奥贝胆酸(OCA,**5**,图3)被证实为高效 FXR 激动剂($EC_{50} = 99 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)^[24]。与奥贝胆酸相比,经甲磺酰氨基修饰其羧基得到的化合物**6**(图3)不仅表现出更高的效力($EC_{50} = 50 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$),还可减轻瘙痒和低密度脂蛋白异常升高的不良反应^[25]。

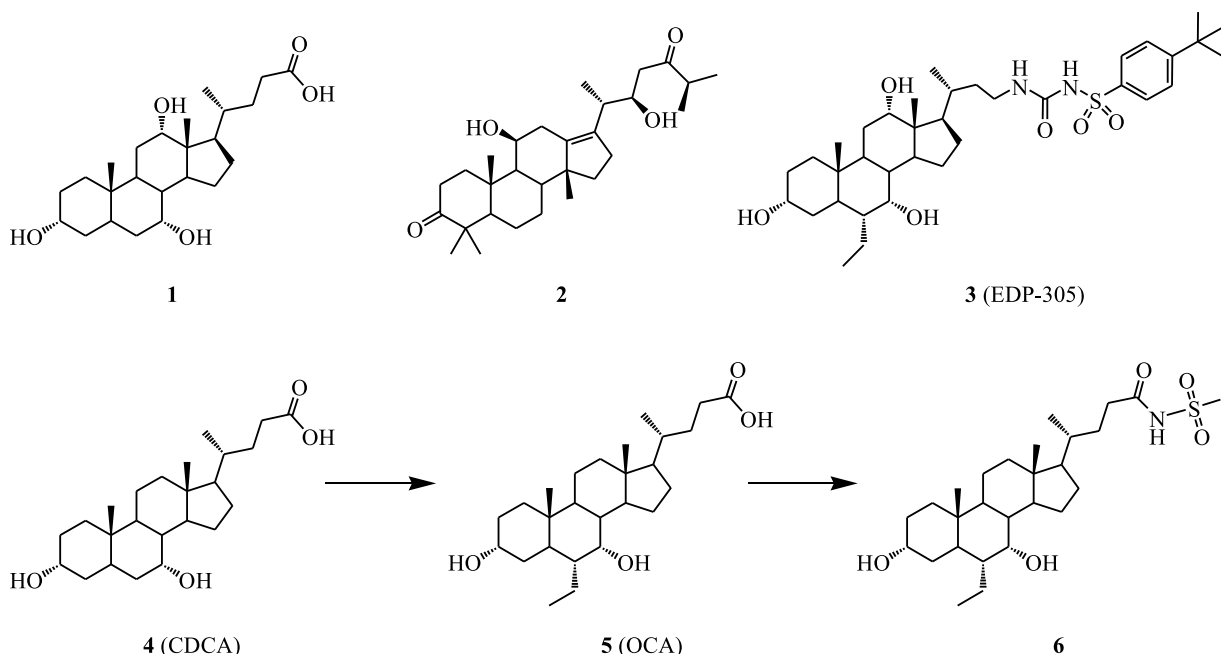


Figure 3 Steroid derivatives as FXR agonists

2.2.2 GW4064 及其衍生物

2000年,第一个非甾体类 FXR 激动剂 GW4064(**7**,图4, $EC_{50} = 59 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)被首次报道^[26]。随后,一系列 GW4064 衍生物**8~13**(图4)相继被开发,该类衍生物通常含有3-苯基异噁唑的头部结构和芳酸类尾部结构,其最主要差异在于二者之间连接片段的结构多样。通过分析 GW4064 与 FXR 的作用模式(图5A),发现

GW4064 的羧基基团可与 Arg331 形成关键的静电相互作用,并通过 Met265、Arg331 与羧基间的氢键锚定于 FXR 功能结构域,这种静电相互作用模式与天然配体鹅去氧胆酸的羧基结合模式(图5B)相似。

研究人员运用骨架跃迁策略,将 GW4064 结构中的苯乙烯片段替换为刚性更强的萘环得到 GSK8062(**8**, $EC_{50} = 68 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。实验结果表

明,该结构修饰可显著减轻急性胆汁淤积性肝病大鼠模型的胆汁淤积程度^[27]。此外,通过引入螺环和脂肪环以增强结构的灵活性,也是 GW4064 结构优化的重要策略。例如,礼来公司以哌啶作为连接基团,开发得到 FXR 激动剂 LY2562175 (**9**, $EC_{50} = 193 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)^[28]。随后,研究者通过引入苯并咪唑结构合成化合物 **10**,其 FXR 激动效力得到进一步提升 ($EC_{50} = 13.4 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)^[29]。诺华公司采用 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷作为头部与尾部的连接基团,设计合成了 tropifexor (**11**, $EC_{50} = 0.2 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。该化合物的苯并噁唑环可与 FXR 的狭窄疏水口袋良好相容,羧基与

Met265 和 Arg331 形成氢键,柔性连接链的引入使得 3-苯基异噁唑部分能以适宜的构象伸入疏水空腔(图 5C);其头部以 2-三氟甲氧基苯基替换原有的 2,6-二氯苯基,显著改善了化物理化性质,目前该药物已进入 II 期临床试验,并在健康受试者中表现出良好耐受性^[30]。类似地,通过引入环丙基和螺环作为连接部分,研究者分别成功获得 Px-102 (**12**, $EC_{50} = 7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)^[31] 和 BMS-986318 (**13**, $EC_{50} = 53 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)^[32]。这些结构改造策略显著提升了化合物的 FXR 激动活性和理化性质,为开发新型 FXR 激动剂奠定了坚实基础。

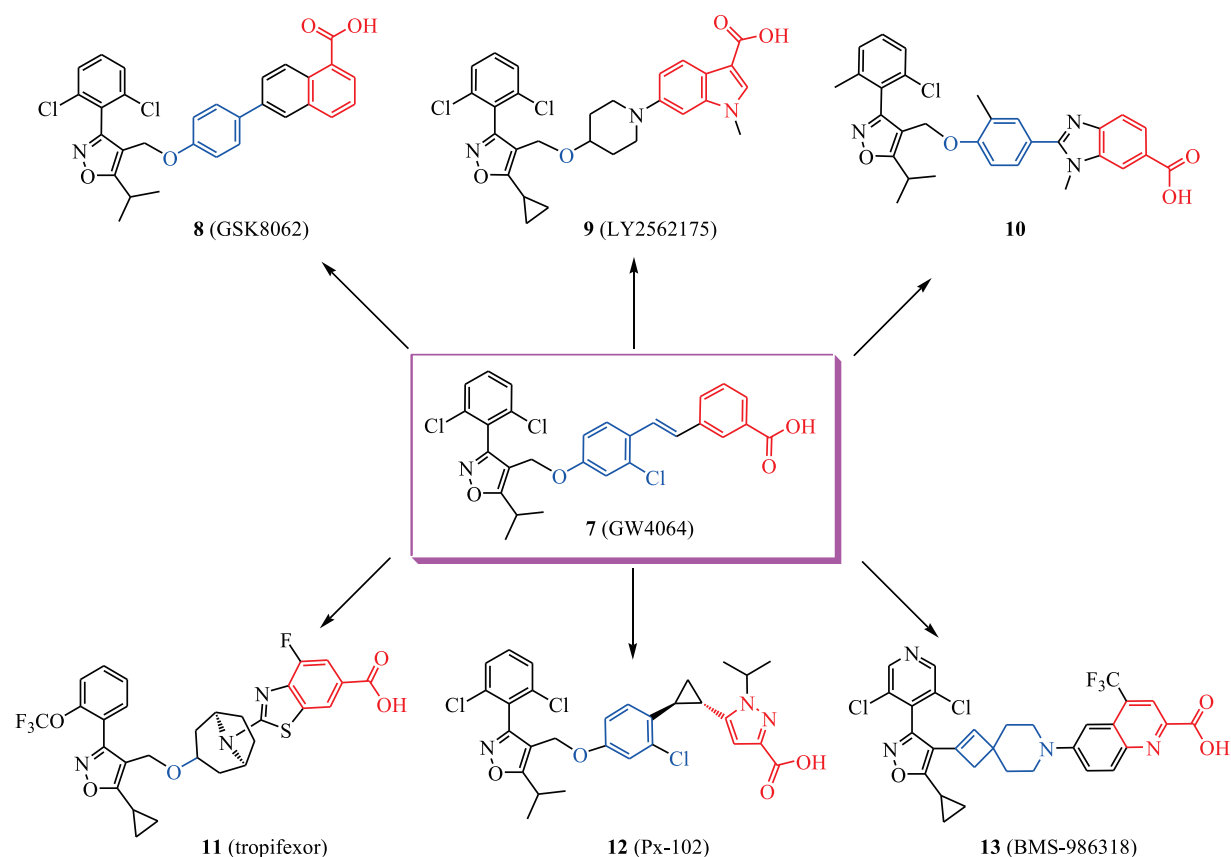


Figure 4 FXR agonist GW4064 and its analogues

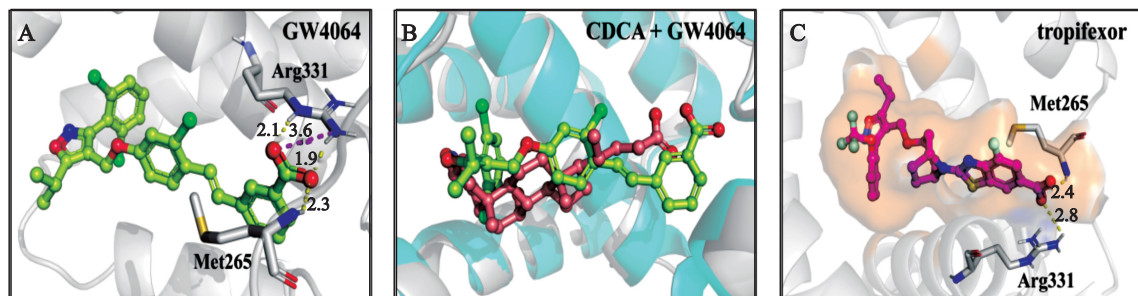


Figure 5 Binding modes of virus FXR agonists to FXR

3 过氧化物酶体增植物激活受体及其激动剂

3.1 PPAR 结构与功能

作为核受体超家族的重要成员,PPAR 与 FXR 具有典型的核受体结构特征,包括高度保守的 DNA 结合结构域和配体依赖性转录激活功能域^[33]。目前已鉴定出 PPAR α 、PPAR β/δ 和 PPAR γ 三种亚型,其组织分布与生物学功能存在显著差异。在生理调控层面,PPAR α 主要表达于肝脏、肾脏、心脏及棕色脂肪等脂肪酸氧化代谢活跃的组织中,可通过转录激活过氧化物酶体 β -氧化通路相关基因来维持脂质稳态与能量代谢平衡^[34];PPAR γ 则特异性高表达于白色脂肪组织,通过激活脂蛋白脂酶及脂肪酸结合蛋白等下游分子,调控前脂肪细胞分化、脂肪酸酯化及脂质储存,是调节胰岛素敏感性与整合糖脂代谢的核心靶点^[35];相比之下,PPAR β/δ 的组织分布更为广泛,在结肠上皮、肝细胞及表皮角化细胞中表达尤为丰富,能够参与调控细胞周期、血管生成、炎症抑制及表皮屏障稳态等多种生理过程^[36]。

近年来,PPAR 信号通路在器官纤维化病理进程中的调控机制已逐渐成为研究热点。现有研究表明,PPAR 可通过双重机制调控纤维化发展:1)通过改善脂质过氧化微环境间接抑制纤维化进程,例如,PPAR α 激动剂可通过降低肝星状细胞内游离脂肪酸的积累,减轻脂毒性介导的细胞活化及细胞外基质沉积^[37];2)直接调控促纤维化信号级联反应,研究证实,PPAR γ 激动剂能够通过拮抗 TGF- β /Smad3 信号轴的磷酸化,显著下调 α -平滑肌肌动蛋白及 I 型胶原等纤维化标志物的表达^[34]。值得注意的是,PPAR β/δ 亚型在肺纤维化模型中展现出独特的治疗潜力,其作用机制可能涉及对炎症介质(如 IL-6、TNF- α)的转录抑制,以及对上皮-间质转化关键调控因子(如 Snail、Twist)的表观遗传学修饰^[36]。这些发现不仅深化了对 PPAR 多维度调控网络的认识,也为开发亚型选择性激动剂用于器官纤维化治疗提供了理论依据。

3.2 PPAR 激动剂

贝特类药物作为最早发现的 PPAR 家族激动剂之一,可通过选择性激活 PPAR α 亚型发挥调血脂作用,临床主要用于高脂血症及相关代谢性疾病的治疗。代表性药物苯扎贝特(bezafibrate, **14**,

图6)已被证实可通过调控脂质代谢通路发挥显著的调脂效果^[38]。在受体亚型选择性研究中,elafibranor(**15**,图6)作为 PPAR α/δ 双重激动剂的典型代表,于2024年获美国FDA批准上市,成为近十年来首个用于原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)治疗的创新药物,标志着该领域的重要突破^[39]。此外,该药物也被证实对肝脏和肺部纤维化具有治疗作用。其与 PPAR α 的共晶结构显示,elafibranor 分子中的羧基可与 PPAR α 配体结合域中的 Ser273、Tyr437、His440 和 Tyr464 形成多种氢键与静电相互作用(图7A)。

值得关注的是,Gilead Sciences 公司开发的 seladelpar(**16**,图6)为新型口服 PPAR δ 选择性激动剂($EC_{50} = 2 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$),其对 PPAR δ 的选择性分别为 PPAR α 和 PPAR γ 的750倍和2500倍以上。该药物于2024年通过美国FDA加速审批程序获批,适应症包括联合熊去氧胆酸治疗熊去氧胆酸应答不佳的PBC患者,以及作为单药治疗熊去氧胆酸不耐受的PBC患者^[40-41]。Seladelpar 是在 GW501516(**17**,图6)^[42]和 L-165041(**18**,图6)^[43]结构基础上优化得到。共晶结构分析显示,GW501516 和 seladelpar 具有相似的结合构象,二者的羧基均嵌入邻近 AF-2 螺旋的臂 I 口袋中,并与 His287、His413 和 Tyr437 的保守亲水侧链形成氢键作用(图7B)。

近年来,PPAR 激动剂的治疗应用边界得到进一步拓展:GED-0507(**19**,图6)作为高选择性 PPAR γ 激动剂,目前处于 III 期临床研究阶段,其显著的抗炎与抗纤维化活性已在痤疮样皮疹模型中得到验证,并计划开展特发性肺纤维化治疗的 I b 期临床试验^[44];T3D-959(**20**,图6)作为具有血脑屏障穿透能力的 PPAR δ/γ 双重激动剂,在 DARA BioSciences 主导的 II 期临床试验中,对阿尔茨海默病模型展现出明确的神经保护作用^[45];泛 PPAR 激动剂 lanifibranor(**21**,图6)在动物模型中表现出显著的抗肝纤维化活性,其作用机制涉及多通路协同调控纤维化进程^[46]。对其与 PPAR δ 的共晶结构分析发现,其羧基部分同样可与 His287、His413 和 Tyr437 形成氢键及静电相互作用(图7C)。综上所述,多数 PPAR 激动剂均含有羧基结构,该结构与 Tyr437 酚羟基形成的氢键相互作用,对 AF-2 螺旋稳定于活性构象至关重要,而 Tyr437 的分子间结合作用通常是 PPAR 激动剂发挥效力的关键^[47]。

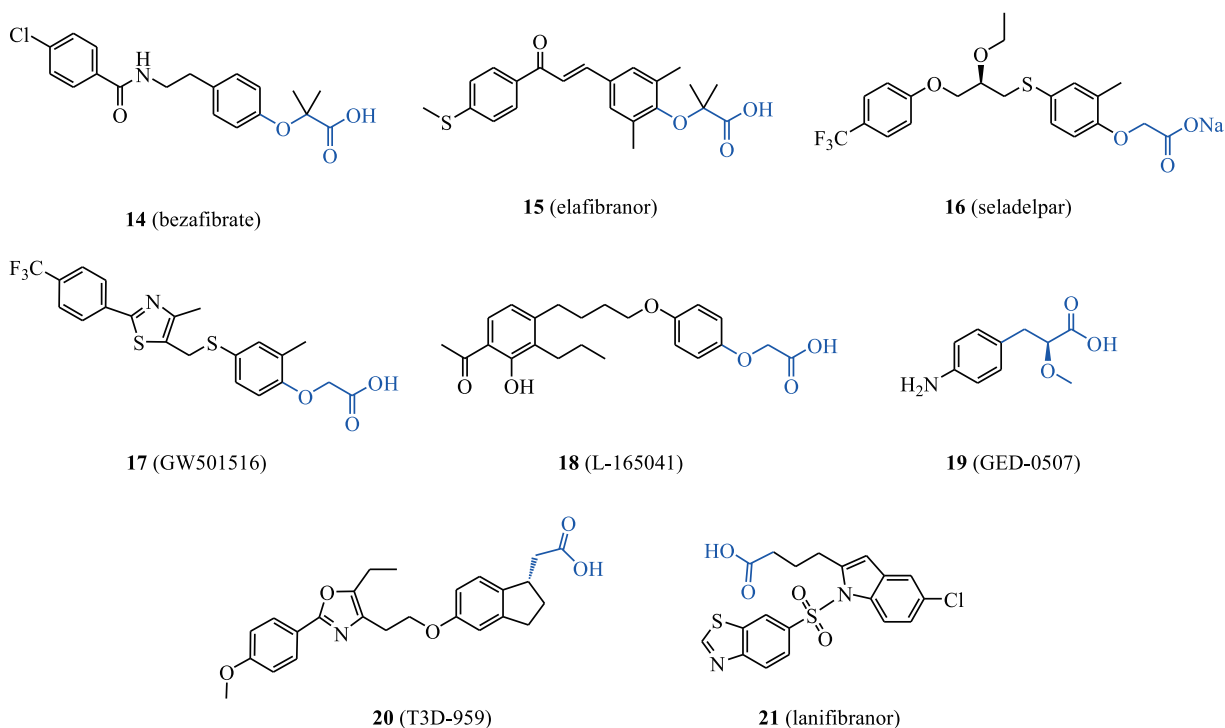


Figure 6 Some PPAR agonists reported in recent years

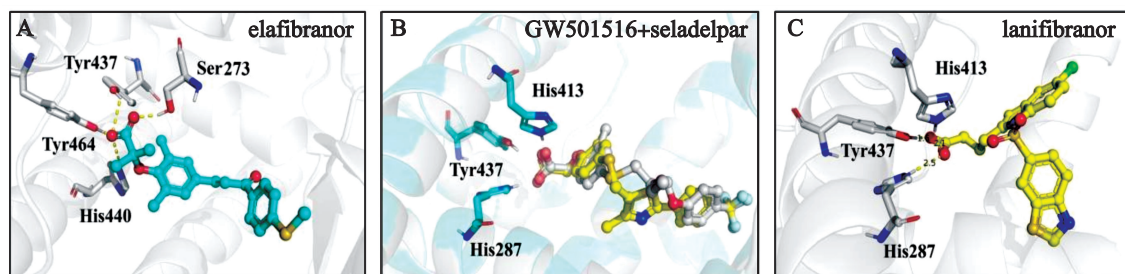


Figure 7 Binding modes of viroic PPAR agonists to PPAR

从药物作用机制层面分析,PPAR 激动剂不仅可通过调控糖脂代谢通路在代谢性疾病治疗中发挥核心作用,其多靶点调控特性还在炎症性疾病、神经退行性疾病及器官纤维化等多种病理进程中展现出广阔的应用潜力。这一药物家族的持续研发与优化,进一步验证了核受体靶向策略在复杂疾病治疗中的重要意义与应用价值。

4 FXR 和 PPAR 的双靶点激动剂

在过去的几十年中,针对特定靶点开发高活性、高选择的单一靶点药物已取得显著成效。然而,在一些复杂疾病的治疗中,针对单一靶点的高选择性化合物往往疗效有限,通常需采用联合用药策略。但联合用药不可避免会引发诸多不良反应,因此双靶点药物的研发成为解决这一问题的

重要手段^[48]。近年来,基于多靶点药物设计策略,开发同时作用于 FXR 和 PPAR 的双靶点药物,已受到药物化学领域研究者的广泛关注。

4.1 FXR 双重调节剂

FXR 双重调节剂可通过协同调控 FXR 及其互补靶点的信号通路网络,发挥相较于单一靶点药物更显著的协同治疗效应,尤其在代谢性疾病和纤维化病理进程中,展现出多维调控的独特优势。目前,文献报道的 FXR 双重调节剂主要集中于以下研究方向:FXR/TGR5 (G 蛋白偶联胆汁酸受体 5) 双重调节剂^[49];FXR/sEH (可溶性环氧化物水解酶) 双重调节剂^[50-51];FXR/PPAR δ 双重调节剂^[52-53];FXR/CES2 (羧酸酯酶 2) 双重调节剂^[54];FXR/FABP1 (脂肪酸结合蛋白 1) 双重调节剂^[55];FXR/HSD17B13 (17 β -羟基类固醇脱氢

酶13)^[56]双重调节剂;FXR/LIFR(白血病抑制因子受体)双重调节剂^[57]。

2021年,Helmstädter等^[50-51]报道了一种新型FXR/sEH双重调节剂苯甲酰胺衍生物**22**(图8)。体外实验表明,化合物**22**对sEH具有强效抑制作用[$IC_{50} = (7.0 \pm 1.0) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$],同时对FXR表现出显著激动活性[$EC_{50} = (0.14 \pm 0.02) \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$]。作为第二代FXR/sEH双重调节剂,该化合物在保持良好抗纤维化活性的同时,药物代谢动力学性质较第一代明显提升,且在两个靶点间实现了较为理想的活性平衡。

2020年,Schierle等^[52-53]采用药效团合理拼合策略设计并合成了一系列FXR/PPAR δ 双重激动剂。其中化合物**23**(图8)表现出较高的活性[FXR: $EC_{50} = (0.94 \pm 0.07) \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;PPAR δ : $EC_{50} = (1.5 \pm 0.2) \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$],可均衡激活两个核受体,且对相关转录因子具有良好选择性。该化合物可在非受体过表达条件下激活人源FXR和PPAR δ 应答元件,并在相应细胞中诱导FXR与PPAR δ 调控的靶基因表达,证明其在生理细胞环境中具有双靶点作用。因此,该FXR/PPAR δ 双重激动剂适用于探究双靶点同步激活的治疗价值与潜在协同效应,为其后续临床前研究与开发奠定了基础。

2024年,Cao等^[54]报道了一种新型FXR/CES2双重调节剂LE-77(**24**,图8)。该化合物可通过激活FXR并抑制CES2,显著缓解由伊立替康诱导的迟发性腹泻。体外实验结果表明,LE-77对CES2具有强效抑制活性[$IC_{50} = (2.037 \pm$

$0.13) \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$],同时对FXR表现出明显激动活性[$EC_{50} = (0.42 \pm 0.31) \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$]。在CPT-11诱导的迟发性腹泻小鼠模型中,LE-77显著降低了腹泻频率和严重程度,减轻了肠道炎症,并保护了肠道黏膜的完整性,这些研究结果进一步证实了FXR在肠道生理功能调节中发挥重要作用。

2023年,Ren等^[55]基于FXR与FABP1在生理功能及组织分布上的高度相似性,首次报道了一类联苯骨架的FXR/FABP1双重激动剂**25**(图8),该化合物在MAFLD模型中显示出协同调控脂质代谢的显著疗效。在此基础上,该团队于2025年进一步拓展研究,在使用高通量筛选技术开发HSD17B13抑制剂的过程中,意外发现FXR激动剂GW4064对HSD17B13具有中等抑制活性($IC_{50} = 3.8 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。基于此发现,通过系统结构修饰,最终成功开发出兼具高口服生物利用度($F = 46\%$)和良好药物代谢动力学特征($t_{1/2} = 5.3 \text{ h}$)的FXR/HSD17B13双重调节剂**26**(图8)^[56]。

此外,Rapacciuolo等^[57]报道了一种新型FXR/LIFR双重调节剂**27**(图8),该化合物可通过激活FXR并拮抗LIFR,对肝纤维化产生显著抑制作用。体外实验表明,化合物**27**对FXR具有强效激动活性($EC_{50} = 3.2 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),同时对LIFR具有拮抗活性($IC_{50} = 2.0 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),并且在四氯化碳诱导的肝纤维化小鼠模型中,能够显著减轻肝损伤和纤维化程度,改善肝功能,下调炎症标志物的表达。这一研究进一步证明了FXR双重调节剂在复杂疾病治疗中的应用潜力。

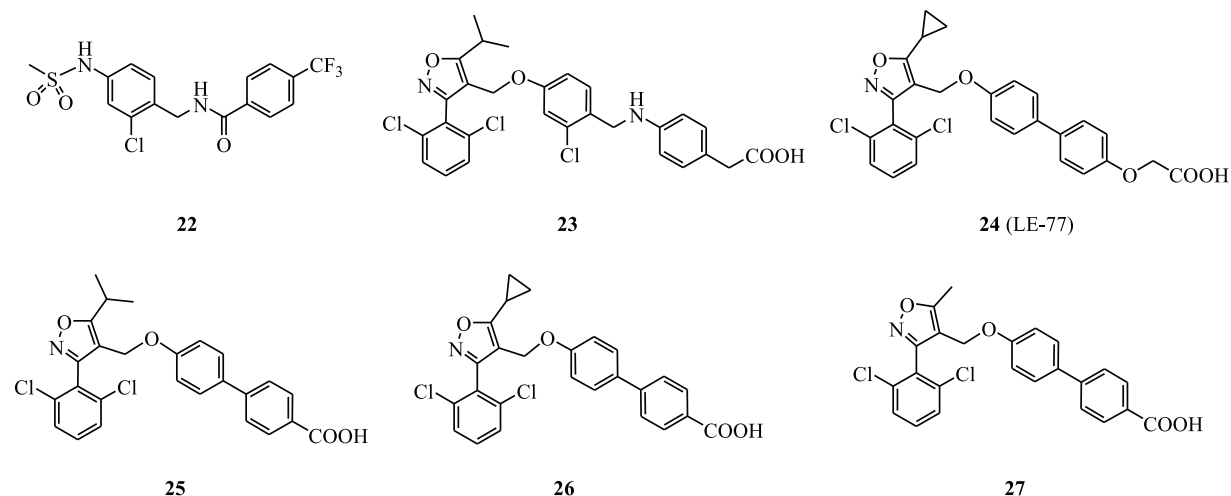


Figure 8 Some FXR-related dual modulators

总结上述双靶点药物的开发逻辑可以发现, FXR 作为主要在肝脏、肠道及脂肪组织中表达的核受体,其通过调控胆汁酸稳态、脂质代谢及葡萄糖代谢等关键生理过程,在复杂代谢性疾病的病理机制中占据核心地位。然而,临床研究数据显示,单一靶向 FXR 的药物常伴随瘙痒、疲劳等不良反应^[58]。同时,对于代谢失调、纤维化等涉及多通路交叉互作的复杂疾病,单一靶向策略往往难以实现理想的治疗效果。这一现状从机制层面揭示了现有疗法的局限性,也为开发可同步调控 FXR 及其互补靶点的双重调节剂提供了充分的科学依据。

4.2 PPAR 双重调节剂

在 PPAR 家族双靶点药物研发领域,其研究策略的创新性和治疗潜力已通过多维度研究得到系统验证,图 9 列出了代表性 PPAR 双靶点调节剂 29~32。其中,PPAR δ /FFA1(游离脂肪酸受体 1)双重调节剂的开发备受关注,其设计思路基于二者在脂肪酸代谢调控中的功能互补性。例如,已报道的苯乙酸类化合物表现出对 FFA1 和

PPAR δ 的双重激动活性,在 2 型糖尿病模型中不仅具有显著的降糖作用,且在 500 mg·kg⁻¹ 高剂量急性毒性研究中未观察到明显的毒性,展现出代谢调控的协同优势^[59]。

在代谢性疾病治疗领域,PPAR/FABP(脂肪酸结合蛋白)双重调节剂同样显示出巨大的潜力。例如,近期研究人员将白藜芦醇与 PPAR 激动剂 elafibranor 进行结构杂合,获得首个 PPAR/FABP 多重调节剂 32。该化合物对 FABP1 和 FABP4 具有高亲和力(FABP1: IC₅₀ = 0.65 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; FABP4: IC₅₀ = 1.08 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),并对 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ 均表现出显著的激动活性(PPAR α : EC₅₀ = 9.19 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; PPAR γ : EC₅₀ = 2.20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; PPAR δ : EC₅₀ = 1.58 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[60]。在代谢功能障碍相关脂肪性肝炎小鼠模型中,化合物 32 可显著改善肝脏脂肪变性、炎症和肝细胞气球样变等病理损伤,调节脂质代谢,减轻纤维化并缓解氧化应激,显示出与临床候选药物奥贝胆酸相当的肝保护作用。这一研究为基于 PPAR 的代谢性疾病多靶点治疗策略提供了有力支持。

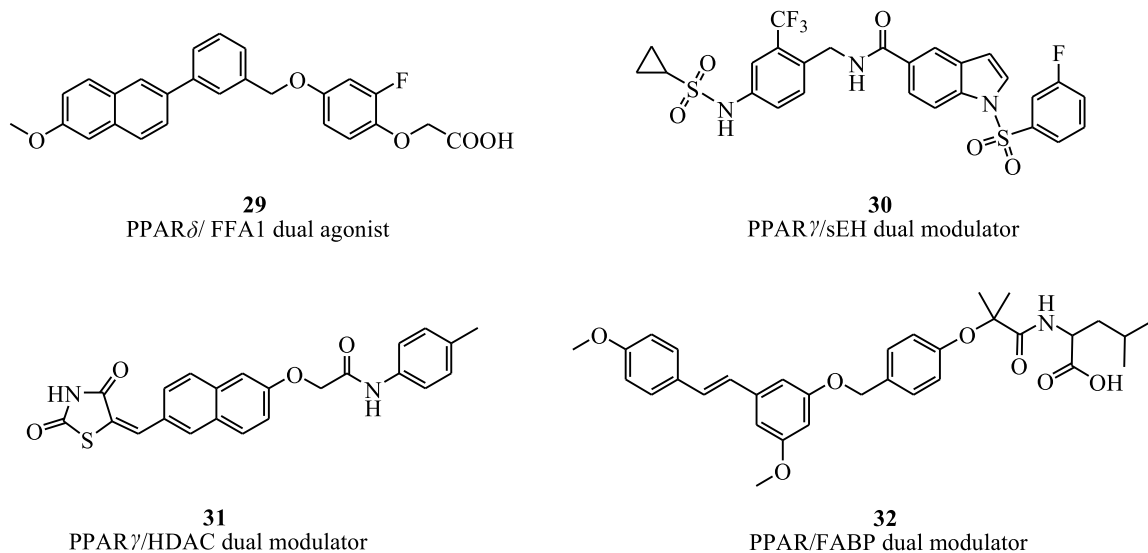


Figure 9 Some PPAR-related dual modulators

值得注意的是,PPAR γ /sEH 双靶点药物的设计与协调调控策略的实现,进一步拓展了 PPAR 双靶点药物的研究范畴。

其分子机制涉及 sEH 过表达对 PPAR γ 转录活性的抑制作用:sEH 通过水解环氧二十碳三烯酸降低内源性 PPAR γ 配体水平,进而削弱其抗炎作用。针对这一病理关联,研究者对 PPAR γ 激动

剂 33(图 10)和 sEH 抑制剂 34(图 10)进行分子设计及结构优化,最终得到双重调节剂 35(图 10)^[61],该化合物不仅表现出强效的 sEH 抑制活性(IC₅₀ = 1.0 nmol·L⁻¹),同时可激活 PPAR γ (EC₅₀ = 1.02 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),在大鼠、小鼠和人肝微粒体中均表现出良好的代谢稳定性,且体外活性优异。

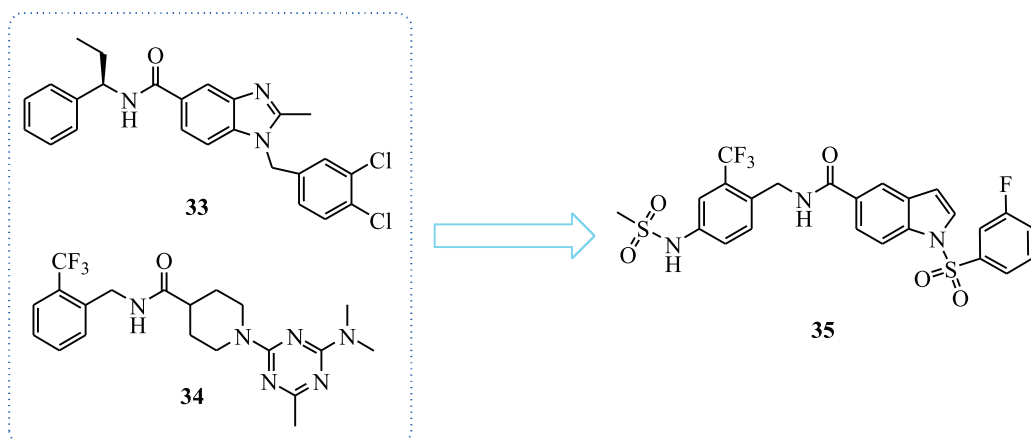


Figure 10 Design and optimization of PPAR γ /sEH dual modulator

在表观遗传与代谢调控的交叉领域,PPAR γ /HDAC(组蛋白去乙酰化酶)双靶点药物的设计凸显了表观遗传重编程与代谢通路协同干预的创新研究思路^[62-63]。研究者通过分子杂交技术,将HDAC抑制剂的关键药效团与传统PPAR γ 激动剂的构效关系进行整合,构建了噻唑烷二酮-萘基衍生物,实现了表观遗传调控与代谢信号激活的双重作用机制。在多种肿瘤细胞模型中,包括实体瘤细胞(宫颈腺癌细胞 HeLa、三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231)及血液肿瘤细胞(T细胞白血病细胞 CCRF-CEM、伯基特 B 细胞淋巴瘤细胞 Ramos、早幼粒细胞白血病细胞 HL60),该类衍生物可通过诱导细胞周期阻滞和凋亡,协同增强抗肿瘤效果。这些研究进展表明,双靶点药物设计已从简单的靶点组合,逐步向病理机制驱动的精准确协同策略演进,为复杂疾病治疗提供了跨通路联合调控的新视角。

4.3 FXR/PPAR 双重调节剂

在 FXR/PPAR 双重激动剂开发领域,基于代谢调控的相关双靶点设计策略不断完善,已系统揭示了其协同调控的分子设计思路(图 11)。FXR 激动剂主要通过调节胆汁酸代谢和脂质稳态发挥抗纤维化作用,而 PPAR 激动剂则直接干预炎症信号通路和细胞外基质代谢,二者联用能够更全面地调控纤维化病理进程。2006 年的一项研究为药物化学家开展 FXR/PPAR 双靶点药物设计提供了重要启示:研究人员以二苯基甲烷骨架替代类固醇类核受体配体骨架,借助结构修饰实现对 FXR 和 PPAR 的分别靶向,并系统探究了靶点选择性^[64]。该团队基于核受体在基因表达调控中的关键作用以及天然配体多具有类固醇

骨架的特点,选择二苯甲烷骨架作为替代,设计了含羧基和二醇基团的二苯戊烷衍生物,并参照天然 FXR 配体鹅去氧胆酸与合成 FXR 配体 GW4064 的结构特征优化侧链,所得化合物展现出优于鹅去氧胆酸的 FXR 激动活性与高选择性。遗憾的是,该研究并未开展系统性的 FXR/PPAR 双靶点药物开发。

值得关注的是,早期的骨架替代策略已为规避完全激动剂潜在代谢失衡风险的设计理念奠定了基础。2015 年有文献报道,以邻氨基苯甲酸为核心骨架,系统探究了中心酰胺部分对化合物与 PPAR 各亚型及 FXR 结合模式的调控作用、酸性头部对化合物与 PPAR 和 FXR 相互作用的优化效果,以及中心苯环取代基(如氯原子、甲氧基等)对化合物空间适配性和受体结合偏好的影响^[65]。研究发现,4-叔丁基苯甲酰基取代有助于提高 FXR 激动活性,而萘甲酰基取代可增强对 PPAR δ 的选择性;该研究实现了在保留化合物受体亲和力与活性的同时,提高其对特定受体亚型的选择性,突出了减少非靶点效应的核心设计思想。

2020 年,含 4-氨基苯乙酸结构片段的化合物 23 被发现,这一成果揭示了 FXR/PPAR δ 平衡型双激动剂的研发突破,关键在于药效团三维空间构象的精准优化。针对单一靶点药物疗效有限的问题,研究者采用基于结构的理性设计策略,借助计算机辅助分子对接技术,整合 FXR 与 PPAR δ 选择性激动剂的关键药效团,构建出具有最小分子尺寸的双靶点核心骨架。该设计思路既依托两种受体在脂质代谢和炎症调控中的协同作用,也充分考虑了二者在肝组织中的高度共定位特征。

实验结果表明,所得化合物通过双靶点协同调控,可显著下调促纤维化基因表达、上调脂质分解相关标志物水平,证实其具备多维度干预 MASH 病理进程的潜力^[52]。

2023 年, Yamashita 团队报道了一类基于苯

并咪唑骨架的 FXR/PPAR γ 双重部分激动剂,该类化合物可抑制周期蛋白依赖性激酶 5 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5) 介导的 PPAR γ -Ser273 磷酸化,且在小鼠肝微粒体中表现出良好的代谢稳定性,为首例被报道的 FXR/PPAR γ 双重激动剂^[53]。

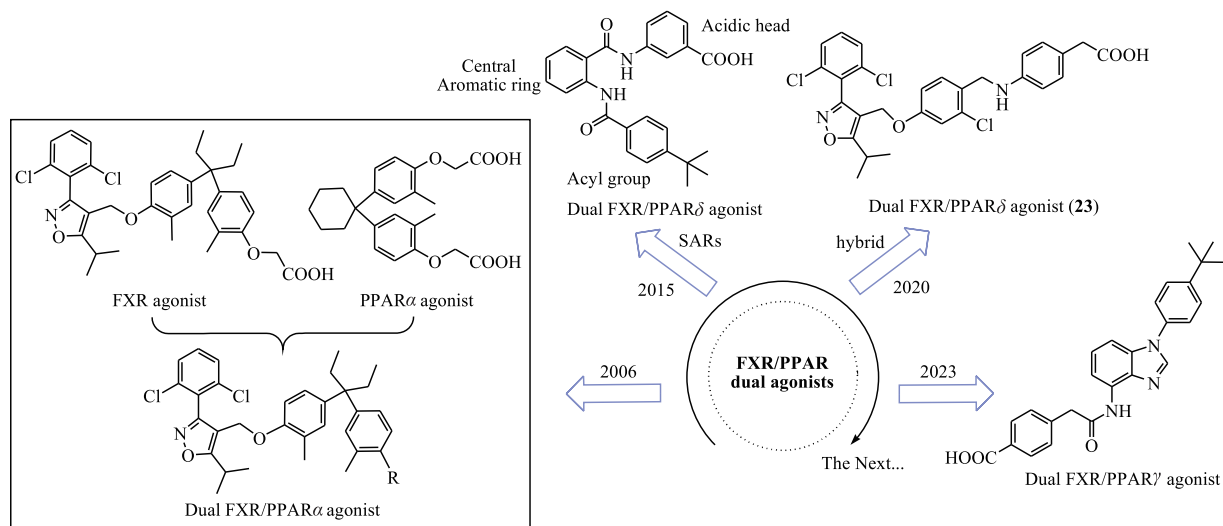


Figure 11 An overview of the study of FXR/PPAR dual agonists

上述研究不仅为 FXR/PPAR 双靶点激动剂的研发提供了新思路,也为核受体双靶点药物开发建立了从分子设计到药理验证的方法论框架。未来,随着对核受体在疾病中作用机制的深入理解,以及计算机辅助药物设计等技术的不断发展,FXR/PPAR 双重激动剂的研发有望取得更多突破性进展。此外,针对不同疾病模型和临床需求,开发具有特异性组织分布和独特作用机制的双重激动剂也将成为该领域的研究热点。

5 结语和展望

肝脏作为人体核心的代谢器官,主要负责糖、脂、蛋白质及胆汁酸等物质的合成、分解与转运。当肝脏代谢功能异常持续存在时,会引发代谢相关肝病,若未及时干预,长期慢性损伤将进一步发展为肝纤维化,肝硬化甚至肝癌。FXR 和 PPAR 激动剂的研究在代谢性肝病领域取得了显著进展,尤其在 MASH、PBC 等适应症中展现出各具特色的治疗潜力。但单靶点药物的固有局限性(如奥贝胆酸所致的瘙痒不良反应、PPAR γ 激动剂潜在的心血管风险)仍极大限制了其临床应用。近年来,双靶点药物策略通过模拟内源性调控网络的协同效应,为解决上述临床难题提供了新思路。FXR 双靶调节剂是指同时作用于 FXR

和另一个关键靶点的小分子药物,其通过协同调节代谢、炎症或纤维化相关信号通路,实现对疾病的全面干预,既能有效克服单靶点药物的局限性,又能借助多通路协同作用提升治疗效果。例如,在 FXR/FABP1 双重调节中,FXR 可通过激活肠道 FGF15 信号通路减少肝脏胆汁酸合成,FABP1 则可抑制肠道脂质吸收;肠道限制性化合物 ZLY28 在 MASH 小鼠模型中,通过抑制 FABP1 活性并激活 FXR-FGF15 通路,显著改善了肝脏脂肪变性和纤维化程度^[53]。

此外,FXR/PPAR 双重调节剂的开发是多靶点药物设计领域的重要实践方向。FXR 激动剂主要通过调节胆汁酸代谢和脂质稳态发挥抗纤维化作用^[66],而 PPAR 激动剂则通过直接干预炎症信号通路和细胞外基质代谢实现治疗效应,二者的协同作用能够更全面地调控纤维化的病理进程。例如,FXR/PPAR δ 双靶点药物可同步改善脂代谢紊乱;sEH/PPAR γ 、FXR/ATX(自分泌运动因子)双靶点小分子则整合了代谢调控与抗炎功能,充分体现“一药多效”的核心优势^[67]。在机制协同方面,奥贝胆酸联合 PPAR α/δ 激动剂 elafibranor 可协同改善肝脏脂肪变性与纤维化,且耐受性良好;在不良反应管理方面,奥贝胆酸联合阿托伐他汀可有效逆转 FXR 激动剂诱导的低密度

脂蛋白胆固醇升高。这些研究进展凸显了联合治疗在增效减毒中的核心地位,也为 FXR/PPAR 双重调节剂的开发奠定了坚实的理论与实践基础。未来,随着对核受体信号网络的深入解析与技术创新,FXR/PPAR 双靶点药物有望从“概念验证”迈向“临床突破”,不仅为纤维化治疗提供变革性手段,更可能重塑代谢性疾病、肿瘤微环境调控、抗纤维化等领域的治疗格局。

尽管双靶点与联合用药策略取得阶段性进展,但精准生物标志物开发、受体亚型与组织选择性优化等关键难题仍亟待攻克。未来的研究方向应聚焦于以下方面:首先,深入研究 FXR 和 PPAR 在纤维化及其他复杂疾病中的作用机制,基于血清 IL-31、FGF19 及胆汁酸谱的动态监测体系实现个体化剂量调整,预测瘙痒不良反应及 FXR 激动活性,明确二者在不同病理进程中的协同调控网络;其次,利用计算机辅助药物设计、高通量筛选等技术,结合人工智能预测 FXR 配体-靶点互作特征,设计肝/肠组织特异性或 FXR α/β 亚型偏好性药物,开发具有更高活性、选择性和安全性的 FXR/PPAR 双重调节剂;最后,针对不同疾病模型和临床需求,开发具有特异性组织分布和独特作用机制的双重激动剂,结合肠道菌群调控与生物钟基因靶向策略,研发响应代谢节律的“智能药物”,以实现精准治疗。

综上,双靶点策略为纤维化及其他复杂疾病的治疗提供了新的思路和方向,随着研究的不断深入及技术的持续创新,FXR/PPAR 双重调节剂有望成为未来治疗纤维化及相关疾病的重要手段,为改善患者生活质量、优化预后提供新的希望。

参考文献:

- [1] YOUNOSSI Z M, GOLABI P, PAIK J M, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review [J]. *Hepatology*, 2023, 77(4): 1335 - 1347.
- [2] YOUNOSSI Z M, PAIK J M, HENRY L, et al. The growing economic and clinical burden of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in the United States [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2023, 13(3): 454 - 467.
- [3] SHEKA A C, ADEYI O, THOMPSON J, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: a review [J]. *JAMA*, 2020, 323(12): 1175 - 1183.
- [4] POWELL E E, WONG V W, RINELLA M. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10290): 2212 - 2224.
- [5] DECHÊNE A, SOWA J P, GIESELER R K, et al. Acute liver failure is associated with elevated liver stiffness and hepatic stellate cell activation [J]. *Hepatology*, 2010, 52(3): 1008 - 1016.
- [6] HAMMERICH L, TACKE F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20: 633 - 646.
- [7] LOOMBA R, FRIEDMAN S L, SHULMAN G I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Cell*, 2021, 184(10): 2537 - 2564.
- [8] KIM M Y, JEONG B, LEE G S, et al. Panaxydol extracted from *Panax ginseng* inhibits NLRP3 inflammasome activation to ameliorate NASH-induced liver injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 128: 111565.
- [9] CHEN B, YOU W J, LIU X Q, et al. Chronic microaspiration of bile acids induces lung fibrosis through multiple mechanisms in rats [J]. *Clin Sci*, 2017, 131(10): 951 - 963.
- [10] DEVARBHAVI H, ASRANI S K, ARAB J P, et al. Global burden of liver disease: 2023 update [J]. *J Hepatol*, 2023, 79: 516 - 537.
- [11] MAURICE J, MANOUSOU P. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Med (Lond)*, 2018, 18(3): 245 - 250.
- [12] LIU Y, WANG C, CHEN H, et al. The profibrotic effects of chronic microaspiration of bile acids on lungs of rats at different stages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106545.
- [13] QIN H, CHENG Y N, ZHAO H. Research progress on lipid metabolism in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Clin Pulm Med (临床肺科杂志)*, 2024, 29(11): 1752 - 1757.
- [14] SUNAGA H, MATSUI H, UENO M, et al. Deranged fatty acid composition causes pulmonary fibrosis in *Elovl6*-deficient mice [J]. *Nat Commun*, 2013, 4(1): 2563.
- [15] FORMAN B M, GOODE E, CHEN J, et al. Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites [J]. *Cell*, 1995, 81(5): 687 - 693.
- [16] OLSSON M A, GARCIA-SOSA A T, RYDE U. Binding affinities of the farnesoid X receptor in the D3R grand challenge 2 estimated by free-energy perturbation and docking [J]. *J Comput Aided Mol Des*, 2018, 32(1): 211 - 224.
- [17] WEIKUM E R, LIU X, ORTLUND E A. The nuclear

- receptor superfamily: a structural perspective [J]. *Protein Sci*, 2018, 27(11): 1876 – 1892.
- [18] MAKISHIMA M, OKAMOTO A Y, REPA J J, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids [J]. *Science*, 1999, 284(5418): 1362 – 1365.
- [19] LI T, CHIANG J Y L. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy [J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(4): 948 – 983.
- [20] SINAL C J, TOHKIN M, MIYATA M, et al. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis [J]. *Cell*, 2000, 102(6): 731 – 744.
- [21] ZHOU J, HUANG N, GUO Y, et al. Combined obeticholic acid and apoptosis inhibitor treatment alleviates liver fibrosis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(3): 526 – 536.
- [22] LUAN Z L, HUO X K, DONG P P. Highly potent non-steroidal FXR agonists protostane-type triterpenoids: structure-activity relationship and mechanism [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 182: 111652.
- [23] RATZIU V, RINELLA M E, NEUSCHWANDER-TETRI B A, et al. EDP-305 in patients with NASH: a phase II double-blind placebo-controlled dose-ranging study [J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 506 – 517.
- [24] PELLICCIARI R, FIORUCCI S, CAMAIONI E, et al. C-6 α -ethyl-chenodeoxycholic acid (6-ECDCA), a potent and selective FXR agonist endowed with anticholestatic activity [J]. *J Med Chem*, 2002, 45(17): 3569 – 3572.
- [25] XIAO H, LI P, LI X, et al. Synthesis and biological evaluation of a series of bile acid derivatives as FXR agonists for treatment of NASH [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2017, 8(12): 1246 – 1251.
- [26] MALONEY P R, PARKS D J, HAFFNER C D, et al. Identification of a chemical tool for the orphan nuclear receptor FXR [J]. *J Med Chem*, 2000, 43(16): 2971 – 2974.
- [27] AKWABI-AMEYAW A, BASS J Y, CALDWELL R D, et al. Conformationally constrained farnesoid X receptor (FXR) agonists: naphthoic acid-based analogs of GW4064 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(15): 4339 – 4343.
- [28] GENIN M J, BUENO A B, FRANCISCO J A, et al. Discovery of 6-(4-{[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl]ethoxy}piperidin-1-yl)-1-methyl-1*H*-indole-3-carboxylic acid: a novel FXR agonist for the treatment of dyslipidemias [J]. *J Med Chem*, 2015, 58(24): 9668 – 9672.
- [29] FUJIMORI K, IGUCHI Y, YAMASHITA Y, et al. Synthesis of novel farnesoid X receptor agonists and validation of their efficacy in activating differentiation of mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells into osteoblasts [J]. *Molecules*, 2019, 24(22): 4155.
- [30] TULLY D C, RUCKER P V, CHIANELLI D, et al. Discovery of tropifexor (LJN452), a highly potent non-bile acid FXR agonist for the treatment of cholestatic liver diseases and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(24): 9960 – 9973.
- [31] KINZEL O, STEENECK C, SCHLÜTER T, et al. Novel substituted isoxazole FXR agonists with cyclopropyl, hydroxycyclobutyl and hydroxyazetidinyllinkers: understanding and improving key determinants of pharmacological properties [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(15): 3746 – 3753.
- [32] CARPENTER J, WU G, WANG Y, et al. Discovery of BMS-986318, a potent nonbile acid FXR agonist for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2021, 12(9): 1413 – 1420.
- [33] YOUSEFNIA S, MOMENZADEH S, FOROOTAN F S, et al. The influence of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) ligands on cancer cell tumorigenicity [J]. *Gene*, 2018, 649: 14 – 22.
- [34] WANG Y, NAKAJIMA T, GONZALEZ F J, et al. PPARs as metabolic regulators in the liver: lessons from liver-specific PPAR-null mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2061.
- [35] TONTONOZ P, SPIEGELMAN B M. Fat and beyond: the diverse biology of PPAR γ [J]. *Annu Rev Biochem*, 2008, 77(1): 289 – 312.
- [36] MAGADUM A, ENGEL F B. PPAR β/δ : linking metabolism to regeneration [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 2013.
- [37] LI W R, ZHANG C, WANG J. PPARs: modulating lipotoxicity and thus inhibiting fibrosis [J]. *Hormones*, 2025, 24(1): 85 – 97.
- [38] TAKADA I, MAKISHIMA M. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists and antagonists: a patent review (2014-present) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2020, 30(1): 1 – 13.
- [39] AHMED I F, RIZWAN F, MANSOOR H, et al. Elafibranor (Iqirvo) unveiled: a groundbreaking FDA-approved therapy revolutionizing primary biliary cholangitis treatment [J]. *Ann Med Surg*, 2024, 86(12): 6910 – 6912.
- [40] HOY S M. Seladelpar: first approval [J]. *Drugs*, 2024, 84(11): 1487 – 1495.

- [41] ZHANG R, WANG A, DEANGELIS A, et al. Discovery of para-alkylthiophenoxyacetic acids as a novel series of potent and selective PPAR δ agonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(14): 3855 – 3859.
- [42] OLIVER W R J, SHENK J L, SNAITH M R, et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor agonist promotes reverse cholesterol transport [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(9): 5306 – 5311.
- [43] BERGER J, LEIBOWITZ M D, DOEBBER T W, et al. Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma and PPARdelta ligands produce distinct biological effects [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(10): 6718 – 6725.
- [44] SPECA S, DUBUQUOY C, ROUSSEAUX C, et al. GED-0507 is a novel potential antifibrotic treatment option for pulmonary fibrosis [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(12): 1272 – 1274.
- [45] TONG M, DEOCHAND C, DIDSBURY J, et al. T3D-959: a multi-faceted disease remedial drug candidate for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 51(1): 123 – 138.
- [46] DERRETT-SMITH E, CLARK K E N, XU S W, et al. The pan-PPAR agonist lanifibranor reduces development of lung fibrosis and attenuates cardiorespiratory manifestations in a transgenic mouse model of systemic sclerosis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 234.
- [47] KAMATA S, HONDA A, ISHIKAWA R, et al. Functional and structural insights into the human PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ targeting preferences of anti-NASH investigational drugs, lanifibranor, seladelpar, and elafibranor [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(8): 1523.
- [48] ZHOU J, JIANG X, HE S, et al. Rational design of multitarget-directed ligands: strategies and emerging paradigms [J]. *J Med Chem*, 2019, 62(20): 8881 – 8914.
- [49] WANG X X, WANG D, LUO Y, et al. FXR/TGR5 dual agonist prevents progression of nephropathy in diabetes and obesity [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(1): 118 – 137.
- [50] HELMSTÄDTER M, KAISER A, BRUNST S, et al. Second-generation dual FXR/sEH modulators with optimized pharmacokinetics [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(13): 9525 – 9536.
- [51] SCHMIDT J, ROTTER M, WEISER T, et al. A dual modulator of farnesoid X receptor and soluble epoxide hydrolase to counter nonalcoholic steatohepatitis [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(18): 7703 – 7724.
- [52] SCHIERLE S, NEUMANN S, HEITEL P, et al. Design and structural optimization of dual FXR/PPAR δ activators [J]. *J Med Chem*, 2020, 63(15): 8369 – 8379.
- [53] YAMASHITA Y, GOHDA K, IGUCHI Y, et al. Discovery of FXR/PPAR γ dual partial agonist [J]. *Bioorg Med Chem*, 2023, 85: 117238.
- [54] CAO Z J, WANG W X, YANG Z C, et al. Discovery of the FXR/CES2 dual modulator LE-77 for the treatment of irinotecan-induced delayed diarrhea [J]. *Bioorg Chem*, 2024, 153: 107852.
- [55] REN Q, CHEN Y, ZHOU Z, et al. Discovery of the first-in-class intestinal restricted FXR and FABP1 dual modulator ZLY28 for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(9): 6082 – 6104.
- [54] JIAO S, REN Q, CHEN L, et al. Discovery of first-in-class FXR and HSD17B13 dual modulator for the treatment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease [J]. *J Med Chem*, 2025, 68(6): 6127 – 6148.
- [57] RAPACCIUOLO P, FINAMORE C, GIORGIO C D, et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of dual FXR-LIFR modulators for the treatment of liver fibrosis [J]. *J Med Chem*, 2024, 67(20): 18334 – 18355.
- [58] TRAUNER M, NEVENS F, SHIFFMAN M L, et al. Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(6): 445 – 453.
- [59] ZHOU Z, CAI Z, ZHANG C, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel dual FFA1 and PPAR δ agonists possessing phenoxyacetic acid scaffold [J]. *Bioorg Med Chem*, 2022, 56: 116615.
- [60] CHEN Y, LIAO Z B, MAO J M, et al. Discovery of the first-in-class FABP/PPAR multiple modulator for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis [J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 291: 117635.
- [61] LILLICH F F, WILLEMS S, NI X, et al. Structure-based design of dual partial peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists/soluble epoxide hydrolase inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(23): 17259 – 17276.
- [62] TILEKAR K, HESS J D, UPADHYAY N, et al. Thiazolidinedione “magic bullets” simultaneously targeting PPAR γ and HDACs: design, synthesis, and

- investigations of their *in vitro* and *in vivo* antitumor effects[J]. *J Med Chem*, 2021, 64 (10): 6949 – 6971.
- [63] KIM J, IMIG J D, YANG J, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase prevents renal interstitial fibrosis and inflammation[J]. *Am J Physiol-Ren Physiol*, 2014, 307(8): 971 – 980.
- [64] KAINUMA M, KASUGA J I, HOSODA S, et al. Diphenylmethane skeleton as a multi-template for nuclear receptor ligands: preparation of FXR and PPAR ligands[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16 (12): 3213 – 3218.
- [65] MERK D, LAMERS C, WEBER J, et al. Anthranilic acid derivatives as nuclear receptor modulators-development of novel PPAR selective and dual PPAR/FXR ligands[J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23 (3): 499 – 514.
- [66] ZHU Y J, CHENG R X, HOU X B, et al. Progresses of clinical research on FXR agonists for the treatment of NASH[J]. *Chin J Med Chem (中国药物化学杂志)*, 2025, 35(6): 468 – 479.
- [67] JIANG Y C, GUO M R, SUN Y M, et al. Design, synthesis and preliminary evaluation of novel indole analogues bearing 1, 2, 3-triazole moiety as ATX/FXR dual regulators[J]. *Chin J Med Chem (中国药物化学杂志)*, 2024, 34(6): 434 – 443.

Research progress on FXR and PPAR agonists: the evolution from single-target to dual-target regulator

QU Shiyi¹, ZHANG Pengyu¹, ZHAO Bing¹, YANG Xiaotong², LEI Hongrui^{1*}

(1. *Key Laboratory of Structure-Based Drugs Design and Discovery (Shenyang Pharmaceutical University), Ministry of Education, Shenyang 110016, China;*

2. *School of Medical Device, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)*

Abstract: The regulation of farnesoid X receptor (FXR) and peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) plays a pivotal role in modulating lipid metabolism, glucose homeostasis, and hepatic inflammatory responses, serving as critical signaling switches for liver health. Agonists targeting these nuclear receptors exert pleiotropic effects, including metabolic regulation, anti-inflammatory and antifibrotic activities, making them promising therapeutic agents for metabolic disorders and chronic liver diseases. This review systematically summarizes the research progress from single-target to dual-target strategies of FXR and PPAR agonists, providing novel therapeutic strategies for liver-related metabolic diseases and fibrosis. With further research and continuous technological innovation, FXR/PPAR dual modulators represent a promising therapeutic approach for liver fibrosis and related diseases, offering new prospects to improve patients' quality of life and prognosis.

Key words: FXR; PPAR; organ fibrosis; metabolic disease; dual-target regulator design