

## • 综 述 •

## 胆汁酸代谢在消化系统疾病中的作用研究进展

郭桂春, 丁永年<sup>△</sup>

(新疆医科大学第二附属医院消化科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

**[摘要]** 胆汁酸作为胆固醇代谢的产物, 不仅在人体的脂质消化吸收方面起到关键作用, 还作为一类重要的信号分子参与多种生理过程的调节。近年来, 随着对胆汁酸和肠道菌群相互作用研究的不断深入, 胆汁酸代谢在消化系统疾病发生和发展中的核心作用逐步被发现。该文综述了胆汁酸代谢在炎症性肠病、非酒精性脂肪性肝病、结直肠息肉、胆汁淤积性肝病及结直肠癌等消化系统疾病中的研究进展, 详细解析了胆汁酸激活法尼醇 X 受体、G 蛋白偶联胆汁酸受体 1 等信号通路调节代谢、免疫及炎症反应的分子机制。归纳了以胆汁酸代谢为靶点的新型治疗办法, 涵盖法尼酯 X 受体激动剂、菌群干预手段等在临床应用的前景和面临的挑战, 并对未来的研究方向作出了展望。

**[关键词]** 胆汁酸; 非酒精性脂肪性肝病; 结直肠息肉; 肠道菌群; 法尼酯 X 受体; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2026.04.032

**中图分类号:**R57

**文章编号:**1009-5519(2026)04-0890-05

**文献标识码:**A

**Research progress on the role of bile acid metabolism in digestive system diseases**GUO Guichun, DING Yongnian<sup>△</sup>

(Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

**[Abstract]** As a product of cholesterol metabolism, bile acids not only play a crucial role in lipid digestion and absorption in the human body, but also act as a class of important signaling molecules involved in the regulation of various physiological processes. In recent years, with the continuous deepening of research on the interaction network between bile acids and the intestinal microbiota, the core role of bile acid metabolism in the occurrence and development of digestive system diseases has gradually been discovered. This article reviewed the research progress of bile acid metabolism in digestive system diseases such as inflammatory bowel disease, non-alcoholic fatty liver disease, colorectal polyps, cholestatic liver disease, irritable bowel syndrome, and colorectal cancer. It elaborately analyzed the molecular mechanisms by which bile acids activate the farnesoid X receptor, G protein-coupled bile acid receptor 1, and other signaling pathways to regulate metabolism, immunity, and inflammatory responses. Meanwhile, this article also summarized the prospects and challenges of novel therapeutic approaches targeting bile acid metabolism, including farnesoid X receptor agonists, bile acid structural analogs, and microbiota intervention methods in clinical applications, and made prospects for future research directions.

**[Key words]** Bile acid; Non-alcoholic fatty liver disease; Colorectal polyps; Intestinal microbiota; Farnesoid X receptor; Review

胆汁酸是胆固醇于肝脏内历经一系列酶促反应所形成的两亲性分子, 在肝细胞内通过经典(中性)和替代(酸性)两条途径合成, 经典途径由胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶(CYP7A1)启动, 其是胆汁酸合成的主要途径, 产生胆酸和鹅脱氧胆酸(CDCA)。替代途径由固醇 27-羟化酶(CYP27A1)启动, 主要产生 CDCA<sup>[1]</sup>。初级胆汁酸和 CDCA 与甘氨酸(Gly)或牛磺酸(Tau)结合之后分泌入胆汁, 在胆囊储存, 进食后释放入十二指肠。肠道中的微生物群借助多种酶促反应对初级胆汁进行生物转化, 通过胆汁盐水解酶(BSH)介导的 7 $\alpha$ -脱

羟基反应生成次级胆汁酸脱氧胆酸(DCA)和石胆酸(LCA)<sup>[2]</sup>。以往通常认为胆汁酸主要参与脂质的消化和吸收<sup>[3]</sup>, 近些年研究发现, 胆汁酸还是一类关键的信号分子, 能激活多种核受体和膜受体, 参与调控能量代谢、葡萄糖稳态、免疫反应及肠道屏障功能等生理进程。胆汁酸代谢和肠道微生物群之间存在复杂的双向调控关系<sup>[4]</sup>, 肠道菌群可通过表达 BSH、羟基类固醇脱氢酶(HSDH)等酶类对胆汁酸的结构进行修饰, 胆汁酸也凭借其抗菌活性和信号传导功能对肠道菌群的组成产生塑造作用, 这种平衡一旦被打破

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: dynxiaohua@163.com。

引用格式: 郭桂春, 丁永年. 胆汁酸代谢在消化系统疾病中的作用研究进展[J]. 现代医药卫生, 2026, 42(4): 890-894.

破,便会致使胆汁酸代谢出现紊乱,进而经由多种机制促使消化系统疾病发生和发展。近年来,伴随代谢组学技术和微生物组研究的进展,临床对胆汁酸在消化系统疾病中的作用有了更深入的认识,这也为研发新型治疗策略提供了契机。

## 1 胆汁酸代谢与消化系统疾病的关联

### 1.1 炎症性肠病(IBD)

IBD 涵盖克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC),是一类以肠道免疫失调和慢性炎症为特点的病症,近年研究显示,IBD 患者有明显的胆汁酸代谢异常情况<sup>[5]</sup>。IBD 患者回肠末端对胆汁酸的重吸收变少,使得进入结肠的胆汁酸增多,结肠内的细菌代谢产物,如 DCA 和 LCA 有较强细胞毒性,能破坏上皮屏障功能,加重肠道炎症。有研究表明,IBD 患者肠道中 BSH 的多样性和丰富度明显降低,特别是来自 Lachnospiraceae 科的 BSH 在 CD 患者中明显减少<sup>[6]</sup>。胆汁酸代谢谱发生改变,进而对胆汁酸受体信号通路产生影响,如法尼酯 X 受体(FXR)激活能抑制核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路,减轻肠道炎症<sup>[7]</sup>,TGR5 激活通过 cAMP-PKA 途径促进调节性 T 细胞(Treg)分化,维持免疫平衡。IBD 患者中胆汁酸信号通路的紊乱可能是疾病发生和发展的重要因素,有研究发现,胆汁酸结合与水解活性的平衡对肠道炎症结局有重要作用<sup>[8]</sup>。在 BAAT 基因敲除(Baat<sup>-/-</sup>)的小鼠中,葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎更为严重,补充牛磺胆酸能通过改善肠道黏膜屏障功能、增加杯状细胞数量和紧密连接蛋白 ZO-1 表达来缓解结肠炎,这为 IBD 的治疗提供了新思路。

### 1.2 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)

NAFLD 是在全球范围内最为常见的一种慢性肝病。胆汁酸代谢异常在 NAFLD 的发生发展进程中起着非常关键的作用。有研究发现,NAFLD 患者的胆汁酸池组成发生改变,尤其是 12 $\alpha$ -羟基化胆汁酸(CA、DCA)和非 12 $\alpha$ -羟基化胆汁酸[CDCA、熊去氧胆酸(UDCA)]的比例升高,高比例的 12 $\alpha$ -羟基化胆汁酸与胰岛素抵抗及肝脏炎症呈现正相关关系,无法合成 12 $\alpha$ -羟基化胆汁酸的 Cyp8b1 基因敲除小鼠,在高脂饮食诱导的情况下能够抵抗肥胖和肝脂肪变性<sup>[9]</sup>。从分子机制层面来讲,胆汁酸主要是通过激活 FXR 和 TGR5 来对肝脏脂代谢进行调控。FXR 被激活后会诱导小异二聚体伴侣 SHP 表达,抑制 CYP7A1 从而减少胆汁酸合成,同时上调 GLUT2 和 PI3K/AKT 通路,以此促进肝糖原储存,TGR5 激活通过 cAMP-DIO2 途径促进 T4 向 T3 转化,增强线粒体耗氧和能量消耗,NAFLD 患者体内这些信号通路出现紊乱,进而导致肝脂肪变性和炎症。基于这些机制,FXR 激动剂奥贝胆酸(OCA)已经被批准用于非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的治疗<sup>[10]</sup>,临床试验显示其能够显著改善肝纤维化,不过,OCA 在使用过程中常常会伴随瘙痒,这就使得开发新一代更好疗效和安全性的非甾体 FXR 激动剂的需求增加。

### 1.3 结直肠息肉

胆汁酸及其代谢产物对结直肠黏

膜有着复杂的双向调节作用,既存在保护作用,也有损伤效果,这种双重特性取决于胆汁酸的种类、浓度及作用时间等多种要素。一方面,胆汁酸可以作为信号分子激活多种炎症通路,胆酸和 CDCA 能激活人体肥大细胞,促使组胺、类胰蛋白酶等多种炎症介质释放,激活蛋白激酶受体,破坏肠道黏膜屏障,增加肠上皮的通透性,促进炎症细胞浸润,慢性炎症微环境形成进一步推动上皮细胞异常增殖,为息肉形成创造条件。临床研究发现,胆囊切除术后患者粪便中次级胆汁酸的比例显著升高,其结直肠息肉的发生率比正常人高 1.5~2.0 倍,次级胆汁酸停留时间延长会导致肠道菌群失调,产生各种致癌物质,使结直肠息肉及结直肠癌发生风险增加<sup>[11]</sup>。另一方面,与次级胆汁酸的促瘤作用相反,部分胆汁酸及其衍生物对结直肠黏膜具有保护作用。有研究发现,某些胆汁酸可直接破坏病原菌细胞膜,发挥抗菌作用<sup>[12]</sup>。初级胆汁酸(如胆酸、UDCA)可通过降低疏水性胆汁酸比例间接保护肠上皮细胞,减少线粒体膜通透性转换,降低活性氧产生,减轻上皮细胞损伤和异型增生。

### 1.4 胆汁淤积性肝病

胆汁淤积性肝病的特点是胆汁流受阻和胆汁酸在肝内积聚,进而导致肝细胞损伤和纤维化。原发性胆汁性胆管炎(PBC)和原发性硬化性胆管炎属于两种常见的慢性胆汁淤积性肝病。在这类病症中,胆汁酸的毒性作用主要是经由破坏细胞膜及诱导氧化应激达成的,如 DCA、LCA 这类疏水性强的胆汁酸,细胞毒性更强,能引发线粒体功能障碍和细胞凋亡,与之相反,如 UDCA 这类亲水性胆汁酸则呈现出细胞保护功效。UDCA 是目前 PBC 的一线治疗用药<sup>[13]</sup>,每天 15 mg/kg 的剂量能够显著改善肝功能指标,UDCA 借助“置换假说”来降低疏水性胆汁酸的毒性,并且通过激活 PKC $\epsilon$ -MAPK 通路促进肝细胞的分泌功能。近年研究发现,UDCA 还能使缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )上调,增强胆管上皮细胞的缺血耐受能力,对于对 UDCA 反应不佳的患者,新型胆汁酸衍生物 Norucholic acid 展现出应用前景,Norucholic acid 由于缺少侧链甲基所以能抵抗结合反应<sup>[14]</sup>,通过胆管-肝脏分流机制引发碳酸氢盐富集的高胆汁分泌。此外,FXR 激动剂 OCA 也被批准用于对 UDCA 反应不佳的 PBC 患者。

### 1.5 肠易激综合征(IBS)

IBS 是一种常见的功能性肠道疾病,其特点为腹痛、腹胀及排便习惯改变。胆汁酸吸收不良在 IBS 尤其是腹泻型 IBS(IBS-D)中较为常见。有研究显示,部分 IBS-D 患者回肠末端胆汁酸重吸收功能出现受损情况,使得过量胆汁酸进入结肠,刺激结肠分泌水和电解质,进而引发腹泻<sup>[15]</sup>。中国农业大学马曦团队开展的研究揭示了肠道微生物及其代谢物在调节因胆汁酸代谢紊乱所引起腹泻方面的作用和机制<sup>[16]</sup>。该研究发现,核心微生物群和罗伊氏乳杆菌所产生的吲哚-3-甲醇(I3C),能够对 UDP 葡萄糖醛酸转移酶 1A4(UGT1A4)起到抑制作用,减少有毒的胆汁酸代谢产物鹅去氧胆酸-3 $\beta$ -葡萄糖醛酸

的生成,以此缓解腹泻。从分子机制来讲,I3C 可通过激活芳香烃受体(AHR),下调 UGT1A4 表达,降低鹅去氧胆酸-3 $\beta$ -葡萄糖醛酸水平,并且促进 FXR-SIRT1-LKB1 信号通路激活。LKB1 与 P53 蛋白结合是抗细胞凋亡的关键之处,I3C 通过增强 FXR 激活作用,促进 LKB1 去乙酰化,使其进入细胞核与 P53 结合,减少肠上皮细胞凋亡,这一发现为 IBS-D 的治疗提供了新的靶点。

**1.6 结直肠癌(CRC)** 近些年来,胆汁酸代谢与 CRC 发生发展的关联逐渐受到重视,流行病学研究表明,高脂饮食与 CRC 风险升高相关。次级胆汁酸 DCA 和 LCA 有促癌作用<sup>[17]</sup>,DCA 能通过激活 EGFR 和 c-Myc 信号通路来促进结肠上皮细胞增殖,还可以通过诱导活性氧产生造成 DNA 损伤<sup>[18]</sup>。此外,DCA 还可驱动肝癌细胞免疫逃逸,其机制与 FXR/STAT3 通路激活有关。与之相反,UDCA 这类胆汁酸呈现出化学预防作用。有研究发现,UDCA 可通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路及减少环氧合酶-2 表达来抑制炎症和细胞增殖<sup>[19]</sup>。临床数据显示,使用 UDCA 和结直肠癌风险降低相关。胆汁酸代谢还对肠道屏障功能和局部免疫微环境产生影响,例如,DCA 作为菌群代谢产物,在肠道中可以抑制潘氏细胞抗菌功能,破坏肠道屏障,使细菌移位和局部炎症增加<sup>[20]</sup>,这些发现为 CRC 的预防和治疗提供了新的思路。

## 2 胆汁酸代谢影响消化系统疾病的作用机制

**2.1 受体介导的信号通路** 胆汁酸通过激活多种核受体和膜受体在消化系统疾病中起到重要的调控作用,其中 FXR 和 TGR5 是研究最为广泛的胆汁酸受体。FXR 在胆汁酸稳态方面起着核心作用,其能够调控胆汁酸运输、重吸收、结合及解毒相关基因的表达,当胆汁酸浓度升高时,FXR 被激活,与靶基因启动子区域的特定序列相结合,推动相关转运蛋白基因的转录,提升胆汁酸的转运效率,以此维持胆汁酸在体内的动态平衡<sup>[21]</sup>。当机体处于疾病状态时,FXR 激活能够抑制肝脏新生脂质的合成,减轻肝脏炎症和纤维化。然而,FXR 信号过度激活或许会造成血脂异常和瘙痒等不良反应,这体现出 FXR 调控精细平衡的重要性。TGR5 属于 G 蛋白偶联受体,在多种细胞类型中广泛表达,TGR5 激活后通过 cAMP-PKA 途径促进胰高血糖素样肽-1 分泌,增强能量消耗和胰岛素敏感性<sup>[22]</sup>。在免疫细胞中,激活 TGR5 可以抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,减少促炎性细胞因子的产生,减轻炎症反应。此外,PXR、VDR 和 S1PR2 等其他受体也在胆汁酸信号中发挥作用<sup>[23]</sup>,PXR 和 FXR 共同协作保护机体免受胆汁酸毒性侵害,其通过诱导解毒酶和转运蛋白的表达,加快胆汁酸的解毒和排出,VDR 不但参与胆汁酸代谢<sup>[24]</sup>,还在骨代谢中发挥重要作用,S1PR2 主要介导胆汁酸促进肝再生和脂质代谢的效应。

**2.2 肠道菌群-胆汁酸轴的双向调控** 肠道菌群和胆汁酸之间有着复杂的双向调控网络,此网络在消化系

统健康与疾病方面起着关键作用,肠道菌群可通过表达多种酶类,如 BSH、HSDH、7 $\alpha$ -脱羟酶来修饰胆汁酸的结构,进而改变胆汁酸池的组成和性质。胆汁酸则凭借其抗菌活性和信号传导功能,对肠道菌群的组成和功能产生影响。菌群失调会破坏胆汁酸代谢<sup>[25]</sup>,造成胆汁酸池组成异常,如 IBD 患者中 BSH 活性降低使得次级胆汁酸减少,NAFLD 患者中 12-羟基胆汁酸比例升高且与胰岛素抵抗和肝脏炎症呈正相关,这些变化会进一步影响胆汁酸受体信号加剧疾病进程。相反,恢复菌群平衡能够改善胆汁酸代谢紊乱,益生菌(如 Lactobacillus GG 株)、益生元和高纤维饮食可促进胆汁酸转化,促进胆汁酸谱恢复正常,粪菌移植(FMT)在动物模型和临床研究中显示出能使胆汁酸谱正常化并缓解结肠炎患者症状。近年来,研究人员着手运用人工智能和机器学习手段去剖析肠道菌群-胆汁酸轴的复杂相互作用,北京大学姜长涛团队研发的胆汁酸代谢酶解码模型(BEAUT 模型)<sup>[26]</sup>,采用“底物口袋相似性分析”办法,成功预估出超过 60 万条可能的菌源胆汁酸代谢酶,还识别出首个具备“双尾素”型全新骨架结构的胆汁酸 3-acetoDCA,这类工具虽需进一步研究验证,但极大推动了对肠道菌群-胆汁酸轴的认识和治疗介入。

**2.3 免疫调节机制** 胆汁酸通过多种机制对免疫反应进行调节,这在 IBD、NASH 这类消化系统疾病中尤为关键。胆汁酸既能够直接对免疫细胞的功能产生影响,也能够通过改变肠道菌群来间接调节免疫反应。有研究显示,次级胆汁酸 DCA 和 LCA 能够推动 Th17 细胞分化,而 3-oxoDCA 则会抑制 Th1 细胞分化,这些效应用于肠道免疫平衡十分重要<sup>[27]</sup>。此外,经微生物转化的 LCA 可特异性地激活 VDR 受体<sup>[28]</sup>,进而增强肠道屏障功能。在肝脏中,胆汁酸可以通过激活 Kupffer 细胞和星状细胞中的 FXR 和 TGR5,对肝脏炎症和纤维化过程进行调节<sup>[29]</sup>。FXR 激活会抑制 NF- $\kappa$ B 信号,减少促炎性细胞因子的产生,TGR5 激活则通过 cAMP 信号通路抑制 NLRP3 炎症小体活化,胆汁酸的免疫调节作用存在种类特异性和浓度依赖性,生理浓度的胆汁酸有助于维持免疫稳态,而因胆汁淤积时出现的过高浓度胆汁酸则可能促进炎症反应,不同结构的胆汁酸具备不同的免疫调节特性,例如亲水性胆汁酸 UDCA 有抗炎和细胞保护作用,疏水性胆汁酸 DCA 和 LCA 则倾向于促进炎症<sup>[30-31]</sup>。

## 3 靶向胆汁酸代谢的治疗策略

**3.1 现有药物和干预手段** 目前,靶向胆汁酸代谢的治疗办法主要有胆汁酸结构类似物、受体激动剂或拮抗剂及菌群干预等方式。UDCA 是临床上使用最多的胆汁酸药物,可用来治疗 PBC 和其他胆汁淤积性疾病。UDCA 可以通过置换毒性胆汁酸、刺激胆汁分泌、保护肝细胞和胆管上皮细胞等多种方式起到治疗效果。近些年,UDCA 的化学修饰衍生物如 24-norUDCA 和 UDCA-苯并二氮草杂合体正被研发用

于 NASH 和肝纤维化的治疗。OCA 是首个获批的 FXR 激动剂,用于治疗对 UDCA 反应不好的 PBC 患者及 NASH 患者<sup>[32]</sup>。OCA 的强度是 CDCA 的 100 倍,可有效抑制胆汁酸合成,改善肝纤维化,但 OCA 使用时常伴有瘙痒和血脂异常等不良反应,这限制了其在临床上的应用。回肠胆汁酸转运体 IBAT 抑制剂如 maralixibat,通过抑制胆汁酸在回肠的重吸收,增加胆汁酸从粪便的排泄量,从而减少肝脏胆汁酸的积累,Ⅲ期临床试验显示其可减轻瘙痒并改善生长参数<sup>[33]</sup>,IBAT 抑制剂已获批用于治疗 Alagille 综合征。菌群干预策略包含益生菌、益生元、饮食干预和 FMT,特定益生菌株可以恢复菌群平衡<sup>[34]</sup>,改善胆汁酸代谢,FMT 在动物模型和临床研究中显示出能使胆汁酸谱恢复正常,缓解结肠炎症状的作用<sup>[35]</sup>。

**3.2 新兴治疗策略** 随着对胆汁酸与菌群相互作用机制的深入了解,一批新的治疗策略正不断出现。工程菌群治疗方面,借助基因工程对肠道细菌进行改造,让其表达特定的胆汁酸代谢酶,进而精准调控局部胆汁酸的构成。例如,表达 BSH 的工程菌能够降低局部胆汁酸的毒性,减轻炎症反应<sup>[36]</sup>。微生物酶抑制剂方面,针对特定微生物酶的抑制剂可选择性地调节胆汁酸代谢。例如,酰化胆酸水解酶 MABH 抑制剂能延缓 3-一元酰化胆酸的降解,增强其 FXR 拮抗活性,改善糖脂代谢紊乱<sup>[26]</sup>。双靶点激动剂方面,例如,同时以 FXR 和 TGR5 为靶点的双重激动剂(如 INT767),可协同调控胆汁酸代谢和能量稳态,同时获得更好的疗效并减少不良反应<sup>[37]</sup>。新型胆汁酸类似物如 Trp-CA、3-oxo- $\Delta$ 4,6-LCA、3-acetoDCA 等基于胆汁酸结构的新型化合物正被开发用于特定疾病,如“双尾素”类胆汁酸如 3-acetoDCA 具有全新的碳骨架结构和独特的生物学功能,其可能具有治疗潜力<sup>[26]</sup>,这些新兴治疗策略呈现出良好的应用前景,不过其安全性、长期疗效及临床转化的可行性仍是当前争议的焦点和主要挑战。

**3.3 个体化治疗前景** 由于不同个体之间在胆汁酸池组成、菌群结构和受体敏感性等方面存在显著差异,未来胆汁酸代谢相关治疗应更看重个体化策略,例如,依据 CYP8B1 基因多态性和菌群 BSH 活性的评定,能为 NAFLD 患者挑选最适宜的治疗策略(FXR 激动剂或 CYP8B1 抑制剂)<sup>[38]</sup>。人群特异性因素如年龄、性别、饮食习惯及地理环境等也会对胆汁酸代谢和治疗反应产生影响<sup>[39]</sup>。例如老年人和儿童的胆汁酸池构成和菌群架构不同,或许需要不同的治疗策略,妊娠期肝内胆汁淤积患者要特别关注药物对胎儿的安全性。随着医疗技术的进步,在个体化层面评估药物疗效和安全性,有助于推动胆汁酸代谢相关治疗朝着精准化方向发展。

#### 4 小结与展望

胆汁酸代谢在消化系统的健康和疾病中起着关键作用,胆汁酸从传统的脂质消化助手到作为重要的信号分子,通过激活 FXR、TGR5 等多种受体,进而对

机体的代谢、免疫及炎症反应进行调控。胆汁酸和肠道菌群构建起紧密的双向调控网络,这一网络的失衡会导致多种消化系统疾病的发生和发展。针对胆汁酸代谢的治疗策略,UDCA、OCA 等药物及菌群干预手段已在临床实践中获得一定效果。随着对胆汁酸-菌群相互作用机制的深入认识和新技术的运用,尤其是人工智能辅助酶发掘平台和精准检测技术,未来有望研发出更高效、安全的靶向治疗策略。然而,胆汁酸代谢相关研究依旧面临技术难题、物种差别、个体之间的差异及长期安全性等方面的挑战,未来或许需要借助跨学科协作深入解析胆汁酸代谢的复杂体系,推动个性化治疗的进步,为消化系统疾病患者带来新的曙光。

#### 参考文献

- [1] 杜沅沁,徐健,黄晶晶,等.胆汁酸与糖脂代谢的关系及其在非酒精性脂肪性肝病中的发病机制及潜在价值[J].生命的化学,2022,42(10):1820-1827.
- [2] WINSTON J A, THERIOT C M. Diversification of host bile acids by members of the gut microbiota[J]. Gut Microbes, 2020, 11(2): 158-171.
- [3] CHIANG J Y L, FERRELL J M. Bile acid metabolism in liver pathobiology[J]. Gene Expr, 2018, 18(2): 71-87.
- [4] WAHLSTRÖM A, SAYIN S I, MARSCHALL H U, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism[J]. Cell Metab, 2016, 24(1): 41-50.
- [5] DUBOC H, RAJCA S, RAINTEAU D, et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases[J]. Gut, 2013, 62(4): 531-539.
- [6] LLOYD-PRICE J, ARZE C, ANANTHAKRISHNAN A N, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases[J]. Nature, 2019, 569(7758): 655-662.
- [7] PERINO A, POLS T W H, NOMURA M, et al. TGR5 reduces macrophage migration through mTOR-induced C/EBP $\beta$  differential translation[J]. J Clin Invest, 2014, 124(12): 5424-5436.
- [8] SINHA S R, HAILESELASSIE Y, NGUYEN L P, et al. Dysbiosis-induced secondary bile acid deficiency promotes intestinal inflammation[J]. Cell Host Microbe, 2020, 27(4): 659-670. e5.
- [9] LI T A, FRANCL J M, BOEHME S, et al. Regulation of cholesterol and bile acid homeostasis by the cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase/steroid response element-binding protein 2/microRNA-33a axis in mice[J]. Hepatology, 2013, 58(3): 1111-1121.
- [10] YOUNOSSI Z M, RATZIU V, LOOMBA R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [J]. Lancet, 2019, 394(10215): 2184-2196.
- [11] 袁萍,张若尘,崔艳欣,等.结直肠息肉与尿酸、血脂水平的相关性分析[J].胃肠病学,2018,23(2):98-100.

- [12] HESS L M, KRUTZSCH M F, GUILLEN J, et al. Results of a phase I multiple-dose clinical study of ursodeoxycholic acid[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13(5):861-867.
- [13] SILVEIRA M G, LINDOR K D. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2008, 48(5):692-694.
- [14] FICKERT P, HIRSCHFIELD G M, DENK G, et al. Ursodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(3):549-558.
- [15] CAMILLERI M. Bile acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy[J]. *Gut Liver*, 2015, 9(3):332-339.
- [16] HUANG S S, LIU R L, CHANG S F, et al. Gut microbiota-derived tryptophan metabolite indole-3-aldehyde ameliorates aortic dissection[J]. *Nutrients*, 2023, 15(19):4150.
- [17] OCVIRK S, O'KEEFE S J. Influence of bile acids on colorectal cancer risk: potential mechanisms mediated by diet-gut microbiota interactions[J]. *Curr Nutr Rep*, 2017, 6(4):315-322.
- [18] CHEN Y, CHEN Y X. Microbiota-associated metabolites and related immunoregulation in colorectal cancer[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(16):4054.
- [19] IM E, MARTINEZ J D. Ursodeoxycholic acid (UDCA) can inhibit deoxycholic acid (DCA)-induced apoptosis via modulation of EGFR/Raf-1/ERK signaling in human colon cancer cells[J]. *J Nutr*, 2004, 134(2):483-486.
- [20] LIU T C, KERN J T, JAIN U, et al. Western diet induces Paneth cell defects through microbiome alterations and farnesoid X receptor and type I interferon activation[J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(6):988-1001. e6.
- [21] GOODWIN B, JONES S A, PRICE R R, et al. A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 represses bile acid biosynthesis[J]. *Mol Cell*, 2000, 6(3):517-526.
- [22] THOMAS C, GIOIELLO A, NORIEGA L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2009, 10(3):167-177.
- [23] 曹云海, 陈熙. 孕烷 X 受体调控胆汁酸与脂质代谢机制的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2010, 19(10):960-961.
- [24] TYAGI A, KUMAR V. The gut microbiota-bile acid axis: a crucial regulator of immune function and metabolic health[J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2025, 41(7):215.
- [25] SWANN J R, WANT E J, GEIER F M, et al. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 Suppl 1(Suppl 1):4523-4530.
- [26] DING Y, LUO X, GUO J, et al. Identification of gut microbial bile acid metabolic enzymes via an AI-assisted pipeline[J]. *Cell*, 2025, 188(21):6012-6027. e20.
- [27] HANG S Y, PAIK D, YAO L N, et al. Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation[J]. *Nature*, 2019, 576(7785):143-148.
- [28] LIMKETKAI B N, BECHTOLD M L, NGUYEN D L. Vitamin D and the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2016, 18(10):52.
- [29] WU K, LIU Y, XIA J, et al. Loss of SLC27A5 activates hepatic stellate cells and promotes liver fibrosis via unconjugated cholic acid[J]. *Adv Sci(Weinh)*, 2024, 11(2):e2304408.
- [30] HU J P, ZHANG Y T, YI S L, et al. Lithocholic acid inhibits dendritic cell activation by reducing intracellular glutathione via TGR5 signaling[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(11):4545-4559.
- [31] SHEN Y Y, LU C J, SONG Z B, et al. Ursodeoxycholic acid reduces antitumor immunosuppression by inducing CHIP-mediated TGF- $\beta$  degradation[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):3419.
- [32] MEADOWS V, KENNEDY L, KUNDU D, et al. Bile acid receptor therapeutics effects on chronic liver diseases[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2020, 7:15.
- [33] THOMPSON R J, ARNELL H, ARTAN R, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(9):830-842.
- [34] HE Y M, SHAOYONG W K, CHEN Y L, et al. The functions of gut microbiota-mediated bile acid metabolism in intestinal immunity[J]. *J Adv Res*, 2025; S2090-1232(25)00307.
- [35] ZHOU T, WANG M Y, MA H, et al. Dietary fiber, genetic variations of gut microbiota-derived short-chain fatty acids, and bone health in UK biobank[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(1):201-210.
- [36] KOH E, HWANG I Y, LEE H L, et al. Engineering probiotics to inhibit *Clostridioides difficile* infection by dynamic regulation of intestinal metabolism[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):3834.
- [37] MIYATA S, KAWASHIMA Y J, SAKAI M K, et al. Discovery, optimization, and evaluation of non-bile acid FXR/TGR5 dual agonists[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):9196.
- [38] LIU J, LU H, LU Y F, et al. Potency of individual bile acids to regulate bile acid synthesis and transport genes in primary human hepatocyte cultures[J]. *Toxicol Sci*, 2014, 141(2):538-546.
- [39] SCARPELLINI E, SCARLATA G G M, SANTORI V, et al. Gut microbiota, deranged immunity, and hepatocellular carcinoma[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(8):1797.

(收稿日期:2025-09-15 修回日期:2026-01-03)