DOI:10.12441/spyswjs.20240318003 [文章编号] 1673-1689(2025)05-0001-09

胆汁酸及其受体对肠道功能影响的研究进展

金 璐[1] 金检生[2] 顾永强[3] 周露露[1] 韩菲菲[1*]

(1. 浙江工商大学食品与生物工程学院,浙江 杭州 310018; 2. 湖州市吴兴区农业技术推广服务中心,浙江 湖州 313000; 3. 湖州市吴兴区道场乡公共事业服务中心,浙江 湖州 313001)

摘要:胆汁酸是机体内胆固醇代谢的主要终产物,对营养物质特别是脂类的消化及代谢具有重要的调节作用。肠道是消化吸收的主要器官,也是胆汁酸实现肝-肠循环的重要场所,其功能与作为信号分子的胆汁酸及其受体间的相互作用息息相关。作者以胆汁酸的代谢及其调控机制为基础,综述了胆汁酸及其受体在调节肠道屏障、免疫功能以及肠道微生物等方面的作用及机制,旨在为胆汁酸及其受体改善肠道健康的相关研究提供参考。

关键词:胆汁酸;胆汁酸受体;胆汁酸代谢;肠道功能

Research Progress in Effects of Bile Acids and Their Receptors on Intestinal Function

JIN Lu[1] *JIN Jiansheng*[2] *GU Yongqiang*[3] *ZHOU Lulu*[1] *HAN Feifei*[1*]

(1. School of Food Science and Biotechnology, Zhejiang Gongshang University, Hangzhou 310018, China; 2. Agricultural Technology Extension Service Center of Wuxing District, Huzhou City, Huzhou 313000, China; 3. Public Service Center of Daochang Township, Wuxing District, Huzhou City, Huzhou 313001, China)

Abstract: Bile acids are the main end products of cholesterol metabolism in the body, playing an important regulatory role in the digestion and metabolism of nutrients, especially lipids. The intestine is the main organ for digestion and absorption, as well as an important site for bile acids to achieve liver-intestinal circulation. Its function is closely related to the interaction between bile acids as signaling molecules and their receptors. Focusing on the metabolism and regulatory mechanism of bile acids, the author reviews the roles and underlying mechanisms of bile acids and their receptors in regulating intestinal barriers, immune function, and gut microbiota. The aim is to provide reference for related research on improving intestinal health by bile acids and their receptors.

Keywords: bile acids; bile acid receptors; bile acid metabolism; intestinal function

胆汁酸是胆汁中的重要有机溶质,在哺乳动物消化吸收、代谢营养成分(特别是脂类物质)等生理过程中发挥非常重要的功能。胆汁酸由肝脏合成后贮存在胆囊中,餐后分泌到肠道中,促进脂类营养物质的消化吸收并参与调控肠道微生物区系的动态变化。同时,肠道微生物可通过代谢胆汁酸,改变胆汁酸组成和胆汁酸池大小,调节宿主代谢过程[1]。胆汁酸还可作为信号分子,在特定的生理条件下激活胆汁酸受体,从而保护胃肠道免受炎症损伤。因此,胆汁酸在维持肠道稳态中发挥着核心作用。作者在简述胆汁酸体内代谢及调节过程的基础上,对胆汁酸及其受体在改善肠道健康方面的研究进行综述,以期为相关领域的研究提供参考。

基金项目:浙江省自然科学基金项目(LY22C200013);浙江省省属高校基本业务费专项项目(XRK21005)。

通信作者:韩菲菲(1980—),女,博士,副研究员,硕士研究生导师,主要从事食品营养、肠道健康及慢病预防研究。E-mail:hanzju@aliyun.com

收稿日期:2024-03-18 **修回日期:**2024-05-20

1 哺乳动物胆汁酸的代谢过程

1.1 胆汁酸的生物合成

哺乳动物体内的胆汁酸按来源可分为初级胆汁酸和次级胆汁酸。其中，初级胆汁酸主要在肝细胞中以胆固醇为原料，通过一系列酶促反应构成的经典途径或替代途径产生，是胆固醇分解代谢的最终产物，包括胆酸（cholic acid，CA）、鹅脱氧胆酸（chenodeoxycholic acid，CDCA）及其与甘氨酸或牛磺酸的结合产物。在肠道微生物作用下，初级胆汁酸的7*α*-羟基脱氧生成次级胆汁酸，主要包括脱氧胆酸（deoxycholic acid，DCA）和石胆酸（lithochalic acid，LCA）及其与甘氨酸或牛磺酸的结合产物。初级胆汁酸和次级胆汁酸都参与宿主代谢以及宿主免疫反应的调节过程。哺乳动物胆汁中最丰富的胆汁酸包括CA、CDCA、DCA、LCA。

正常生理条件下，经典途径是最主要的胆汁酸生物合成途径，合成的胆汁酸占胆汁酸总产量的75%。该途径中，胆固醇7*α*-羟化酶（CYP7A1）将胆固醇羟基化为7*α*-羟基胆固醇，其他酶则通过抑制或激活CYP7A1来抑制或促进胆汁酸合成；最后通过甾醇12*α*-羟化酶（CYP8B1）羟基化类固醇环的12*α*碳[2]。因此，CYP8B1是CA和CDCA合成路线的酶分支点，上游产物在CYP8B1作用下生成CA，如果没有CYP8B1则会被醛酮还原酶转化为CDCA[3]。CYP7A1主要调节胆汁酸合成的总体速率，而CYP8B1调节CA与CDCA的比例。在其他一些组织和巨噬细胞中，胆固醇可通过替代途径合成胆汁酸，如甾醇27-羟化酶（CYP27A1）启动胆固醇向27-羟基胆固醇转化，在氧甾醇7*α*-羟化酶（CYP7B1）的羟基化作用下产生CDCA[4]，最后在一系列酶的催化作用下，新合成的胆汁酸与牛磺酸或甘氨酸结合形成结合胆汁酸释放到胆囊中[5]。

结合胆汁酸与游离胆汁酸是2类不同结构的胆汁酸。游离胆汁酸包括CA、CDCA、DCA和LCA。这些游离胆汁酸分别与甘氨酸或牛磺酸结合生成相应的结合胆汁酸，包括甘氨胆酸（glycocholic acid，GCA）、牛磺胆酸（taurocholic acid，TCA）、甘氨鹅脱氧胆酸（glycochenodeoxycholic acid，GCDCA）和牛磺鹅脱氧胆酸（taurochenodeoxycholic acid，TCDCA）。结合后的胆汁酸能够提高结合前疏水性游离胆汁酸的溶解度和稳定性，还可减少它们对细胞膜的损伤。

1.2 胆汁酸的肝-肠循环

在肝细胞中，大多数胆汁酸在CoA合成酶和CoA水解酶的作用下与甘氨酸或牛磺酸结合形成结合胆汁酸，并贮存在胆囊中。当胆囊接收到肠道食物信号后收缩，将胆汁酸释放到十二指肠中。被运输到小肠中的胆汁酸与食糜形成吸收胶束，促进脂肪酸、甘油单酯、脂溶性维生素和胆固醇在小肠的吸收，这些胆汁酸最终流经小肠和结肠。大约95%的胆汁酸在小肠（尤其是末端回肠）中被重新吸收。在此过程中，结合胆汁酸通过顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白被吸收到回肠远端的肠细胞中，与回肠胆汁酸结合蛋白结合后，通过基底外侧有机溶质α/β异源二聚体运输至肝脏门静脉，最后在牛磺胆酸钠共转运多肽和有机阴离子转运多肽1的作用下转运到肝细胞中[6]，这个过程称为胆汁酸的肝-肠循环[7]。而这些流通在肝-肠循环中的胆汁酸构成了胆汁酸池。在人体中，胆汁酸每日的肝-肠循环可达6~8次。通过肝-肠循环可以维持胆汁酸池的稳定，对肠道的营养吸收功能和肠道微生物的生长至关重要[8]。另外未被重吸收的胆汁酸（约5%）进入结肠后，会以粪便的形式排出体外或在肠道微生物的作用下形成次级胆汁酸。该过程包括几种分子修饰，其中最重要的是7*α*/*β*二羟基化[9]。胆汁酸经过修饰转化为疏水性更强的次级胆汁酸——DCA和LCA，进而调节机体新陈代谢和肠道微生物的组成[10]。

2 胆汁酸的代谢调节

胆汁酸作为一种高效乳化剂，能够促进膳食脂质和脂溶性维生素的吸收，维持体内胆固醇的稳态，同时也是糖脂代谢和其他代谢过程的重要调控因子[11]。当胆汁酸在肝细胞中积累超过其生理浓度范围时，预示着疾病的发生。因此，胆汁酸的合成和代谢必须受到严格调节，以维持其在体内的动态平衡并防止产生细胞毒性。在机体中，多种核受体参与调控胆汁酸代谢过程。这些核受体在肠道、肝脏和其他器官中广泛表达，调控胆汁酸代谢相关转运蛋白及关键酶的基因表达，进而参与体内胆汁酸的合成与代谢过程[12]。

2.1 胆汁酸受体对胆汁酸代谢的调节

2.1.1 法尼醇受体（FXR）

FXR是在胃肠道中高度表达的核受体超家族的成员，胆汁酸是FXR的内源性配体。作为最主

要的胆汁酸感受器，FXR是胆汁酸合成的关键调节因子，参与调控胆汁酸代谢过程中的关键酶及转运蛋白基因的表达[13]。研究发现，肝脏中的FXR通过小异二聚体伴侣（small heterodimer partner，SHP）的负反馈机制调节胆汁酸的合成，抑制CYP7A1和CYP8B1的转录[14]。结合胆汁酸与肠道FXR结合后，诱导人体分泌成纤维细胞生长因子19（FGF19，在小鼠中是FGF15）[15]，该因子进入肝脏后与FGF受体4（FGFR4）作用，抑制肝细胞中CYP7A1活性，限制胆汁酸的合成[16]。Kim等[17]研究发现，敲除肠上皮细胞中肝激酶B1的基因后会导致FGF15/19下降，从而引起肝脏CYP7A1水平升高以及胆汁酸合成增加，进而导致胆汁酸淤积。因此，FXR可通过调节胆汁酸代谢相关基因的表达预防胆汁酸淤积，保护肝脏免受胆汁酸毒性作用，维持胆汁酸池的稳态。

2.1.2 孕烷X受体（PXR）

过量的胆汁酸具有细胞毒性，因此机体内胆汁酸水平需要受到严格控制以避免对机体产生损害。PXR作为外源性传感器，能够感知外来有毒物质的存在，通过调节下游靶基因的表达来维持机体内环境的稳态，在机体胆汁酸代谢及清除过程中发挥重要调节作用[18]。PXR可被外源性物质以及利福平等药物激活，LCA是PXR的主要胆汁酸配体[19]。当被LCA及其代谢物激活时，PXR可抑制CYP7A1的表达，阻断胆汁酸合成途径。但PXR发挥作用的机制并非直接与*CYP7A1*基因的启动子区域结合，而是抑制肝细胞核因子4α（HNF4α）的活化。HNF4α能够与*CYP7A1*基因的启动子区域结合并上调其表达。HNF4α及其共激活因子——过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子α（PGC-1α），是*CYP7A1*和*CYP8B1*基因的重要转录因子[20]。研究发现，利福平能够激活PXR与HNF4α的相互作用，触发PGC-1α的释放，从而抑制人原代肝细胞中*CYP7A1*基因的转录[21]。

2.1.3 过氧化物酶体增殖物激活受体α（PPARα）

PPARα是胆汁酸合成和运输过程中的关键因子。PPARα能够通过抑制胆汁酸产生、增加胆汁酸极性以及促进胆汁或尿液排泄来降低体内有害胆汁酸水平[22]。PPARα还是胆汁酸活化FXR的转录靶标，可通过FXR被胆汁酸间接激活。Xie等[23]研究发现，PPARα激动剂Wy-14643（Wy）处理小鼠后，血清、肝脏中CA和TCA明显增加，这与CYP8B1的上调有关；并且CYP8B1的调节具有PPARα依赖性，在*PPARα*基因敲除小鼠中CYP8B1的表达没有明显变化。利用Wy对敲除*PPARα*基因的小鼠进行治疗后发现，*FXR*的mRNA表达无明显变化，但*SHP*的mRNA表达显著下调，表明PPARα可能通过影响FXR-SHP途径来介导胆汁酸合成[24]。值得注意的是，通过分析*FXR*$^{-/-}$和*PPARα*$^{-/-}$小鼠的荧光素酶报告基因发现，PPARα对FXR信号通路的抑制可能是由于类视黄醇X受体α（RXRα）的竞争利用。因此，PPARα会与FXR产生串扰，从而抑制FXR对胆汁酸稳态的调节。

2.1.4 维生素D受体（VDR）

VDR是肠道胆汁酸的感应器。虽然主要的胆汁酸CA和CDCA不会激活VDR，但LCA是一种有效的VDR激动剂。LCA与VDR结合时，可诱导LCA解毒酶CYP3A的表达。研究发现，维生素的活化形式1α，25-二羟基维生素D_3可通过异二聚体形式与VDR结合，也可诱导CYP3A的表达并促进LCA解毒[25]。因此，VDR在LCA介导的肠道反应中发挥着关键作用。Nishida等[26]研究发现，与野生型小鼠相比，在饲喂含CDCA的食物后，*VDR*基因敲除小鼠的肝脏、粪便、尿中的总胆汁酸和CDCA水平降低；同时血浆总胆汁酸和LCA水平相对较高，表明*VDR*基因缺失会影响CDCA代谢，VDR可能在过量胆汁酸的排泄中发挥作用。因此，VDR在胆汁酸稳态调节中的主要作用是促进胆汁酸毒性的解除。

2.2 营养素对胆汁酸代谢的调节

胆汁酸有助于脂肪、维生素等营养素的吸收，反过来，胆汁酸的合成和体内平衡受到营养素的调节。目前常规营养素影响胆汁酸代谢的研究主要集中在脂肪层面，大量摄入脂肪会刺激肝脏合成胆汁酸，导致胆汁酸分泌量增加，其中未被回肠重吸收的胆汁酸进入结肠，进而被肠道微生物生物转化[27]。同时，不同的膳食脂肪对胆汁酸代谢有不同的影响。近年来关于功能性营养成分影响胆汁酸代谢的研究越来越多，例如多酚、菊粉、*L*-茶氨酸等，主要通过影响肠道微生物——胆汁酸轴和胆汁酸受体来调节胆汁酸代谢。营养素对胆汁酸代谢的影响见表1。

表 1 营养素对胆汁酸代谢的调节

Table 1 Regulation of nutrients on bile acid metabolism

营养素	胆汁酸代谢调节	参考文献
脂肪	过量的膳食脂肪促进胆汁酸的合成和分泌，使其在肠腔中达到较高水平。同时高脂饮食会增加厚壁菌门与拟杆菌门的比值，该比值变化可能与肥胖的发生密切相关，同时改变胆汁酸的组成，提高次级胆汁酸（LCA、DCA）水平，导致代谢紊乱。	[28]
	通过研究膳食脂肪饱和度和碳链长度对非酒精性脂肪性肝病猪模型中胆汁酸代谢的影响，发现与猪油（富含饱和脂肪酸和长链脂肪酸）和橄榄油（富含单不饱和脂肪酸和长链脂肪酸）相比，椰子油（富含饱和脂肪酸和中链脂肪酸）增加了猪肝脏、血浆和结肠中的初级胆汁酸和次级胆汁酸水平。	[29]
	与富含多不饱和脂肪酸的葵花籽油和亚麻籽油相比，富含饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸的棕榈油、猪油和菜籽油更有可能降低胆汁酸在结肠中的重吸收，这可能是由它们在调节肠道微生物结构中的作用不同所致。富含饱和脂肪酸的膳食脂肪（特别是 C18:0）可以通过刺激胆汁酸替代途径来特异性增加胆汁酸的产生。尽管结肠中胆汁酸受体表达增加，但与其他膳食脂肪相比，胆汁酸的重吸收没有显著增加。此外，富含 C18:2 的葵花籽油可能通过减少罗氏菌属来维持胆汁酸代谢平衡，同时增加结肠中双歧杆菌的相对丰度。	[30]
	高胆固醇、高脂饮食促使具有表达胆盐水解酶（BSH）能力的肠道微生物增加，使结合胆汁酸解偶联为游离胆汁酸，并回流到肝脏，导致肝脏中 DCA 和 CDCA 水平异常升高，显著诱发脂肪变性肝细胞的炎症反应。	[31]
果糖	长期摄入膳食果糖会导致肠道中与胆汁酸代谢相关的肠道微生物失调，尤其是梭状芽孢杆菌；同时肠道和肝脏中胆汁酸转运蛋白的表达减少、胆汁酸代谢发生改变、肝-肠循环受到抑制、盲肠内容物和粪便样本中胆汁酸水平升高。	[32]
多酚	多酚通过调节 CYP7A1 来调节胆固醇和胆汁酸代谢，可能涉及多种途径，包括 NF-κB/ERK 和 SIRT-RXR-FXR（LXR）信号通路的调节、昼夜节律相关基因的修饰、反向胆固醇的转运以及胆盐的水解；多酚还可以调节肠道胆汁酸转运蛋白并改变肠道微生物组成，以调节胆汁酸的排泄。	[33-35]
低聚果糖	低聚果糖可以调节肠道微生物活性，影响肠道胆汁酸转化；补充低聚果糖可以富集能够产生 6*α*-羟基化胆汁酸的细菌种类，增加 6*α*-羟基化胆汁酸水平，例如猪胆酸和猪脱氧胆酸等。	[36]
菊粉	菊粉可以降低 FXR 拮抗剂牛磺酸-*α*-胆酸（T-*α*-MCA）、牛磺酸-*β*-胆酸（T-*β*-MCA）的水平以及升高 FXR 激动剂 CDCA 的水平，从而激活 FXR-FGF15 信号通路，该通路可抑制肠道对胆汁酸的吸收，同时增加胆汁酸排泄。	[37]
L-茶氨酸	*L*-茶氨酸通过降低与 BSH 活性相关的乳酸杆菌、链球菌、拟杆菌、梭状芽孢杆菌和肠杆菌数量，从而降低 BSH 的活性并增加回肠结合胆汁酸（GCA 和 LCA）的水平，抑制肠道 FXR-FGF15 信号通路，同时伴随着 *CYP7A1* 的 mRNA 和蛋白质表达的上调，以及肝脏 CA、DCA、GCA 和甘氨熊脱氧胆酸的分泌增加。	[38]
荷叶碱	荷叶碱改变了结肠胆汁酸的组成，特别是提高了结合胆汁酸和非 12-OH 胆汁酸水平。同时荷叶碱抑制回肠 FXR 信号传导，促进胆汁酸合成，抑制胆汁酸重吸收，促进胆汁酸排泄；此外，荷叶碱可以调节肠道微生物，其特征是产生 BSH 的菌属减少，与 7*α*-脱羟基化相关的菌属减少，与牛磺酸代谢相关的菌属增加。	[39]
枸杞多糖	枸杞多糖可调节胆汁酸的合成和代谢，使血清胆汁酸水平显著降低；另外，将枸杞多糖添加到肠道微生物体外发酵体系后，显著影响了初级胆汁酸和次级胆汁酸的代谢。	[40-41]

3 胆汁酸对肠道功能的影响

3.1 调节肠道屏障

胆汁酸和肠道屏障之间存在复杂的动态相互作用和双向串扰。近年来的研究结果证实，胆汁酸与肠道屏障功能密切相关，是控制受损肠道屏障完整性的关键分子[42]。胆汁酸对肠道屏障的影响主要取决于其理化性质。胆汁酸是一种两亲性分子，而细胞损伤程度与胆汁酸的疏水性和结构有关。疏水性的胆汁酸可以通过破坏细胞膜中的胆固醇和磷脂，引起细胞膜溶解而产生细胞毒性作用[43]。例如 CA 作为一种疏水性胆汁酸，能直接破坏卵磷脂酰胆碱脂质体，导致细胞膜裂解，促进细胞凋亡。胆汁酸的疏水性越强，对细胞的损害越大。胆汁酸组成和含量的变化会改变肠黏膜的通透性，并通过调节紧密连接蛋白的表达来影响肠道屏障功能[44]。Yao 等[45]研究发现，LCA 能改善 TNF-α 诱导的 ZO-1、E-cadherin、Occludin 和 Claudin-1 的表达和分布。因此，胆汁酸在维持肠道屏障方面发挥着重要作用。

胆汁酸相关核受体的激活对于维持肠道屏障的完整性具有重要意义。肌球蛋白轻链激酶（MLCK）可调节紧密连接蛋白表达和肠道屏障功能。Liu 等[46]研究发现，黄曲霉毒素 B_1 通过调节 FXR 介导的 MLCK 信号通路诱导肠道屏障损伤。黄曲霉毒素 B_1 会下调 ZO-1、Occludin 和 Claudin-1 相关的 mRNA 和蛋白质表达，重新分配 ZO-1 的分布；在此过程中，FXR 的表达下调，而 MLCK 的表

达上调。Garg等[47]研究发现，PXR可通过下调细胞因子诱导的MLCK表达和JNK1/2的激活来调节炎症期间的肠上皮屏障功能。此外，VDR也参与肠上皮细胞中*Claudin-2*、*Claudin-5*、*Claudin-12*和*Claudin-15*等紧密连接结构相关基因的表达和转录调控过程；*VDR*基因缺失会导致Claudins（如Claudin-2和Claudin-12）表达水平的降低[48]。

3.2　调节肠道免疫功能

肠道作为人体中最大的免疫器官，在抵御细菌、病毒以及维持肠道内环境稳态等方面发挥着重要作用。局部免疫稳态失衡是众多肠道疾病发生和发展的重要原因之一。基于胆汁酸的免疫调节作用研究其对免疫细胞的影响，对于预防肠道炎症具有积极意义[49]。

核受体能通过抑制促炎因子表达、炎症信号通路等途径减轻肠道炎症。研究发现，PXR可抑制核转录因子NF-κB的活性，从而减轻炎症反应[50]。PXR通过影响NF-κB、Toll样受体的反馈调控以及调节T淋巴细胞等相关机制在治疗炎症性肠病中发挥积极作用[51]。人类单核细胞和巨噬细胞均可高水平表达胆汁酸受体FXR[52]，活化的FXR抑制促炎转录因子AP1和NF-κB的表达，同时抑制促炎细胞因子IL-1β、IL-6以及TNF-α的分泌[53]。Gadaleta等[54]发现，INT-747（FXR激动剂）可通过抑制结肠黏膜不同免疫细胞群中促炎细胞因子的产生，阻碍葡聚糖硫酸钠和2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的小鼠结肠炎的发生。PPARα激动剂Wy对炎症也具有治疗作用，可通过调控NF-κB通路抑制促炎细胞因子IL-6、IL-1β和TNF-α的mRNA表达来控制内毒素诱导的炎症。*PPARα*基因缺失会诱导脂多糖刺激过程中促炎细胞因子的过表达，进一步证明了PPARα的抗炎作用[55]。VDR也在肠道免疫细胞中表达并参与调节先天性和适应性免疫应答过程。VDR的激活可抑制B细胞增殖和分化，抑制T细胞增殖的同时促使Th1表型向Th2表型转变，促进T细胞成熟。此外，还可抑制单核细胞产生IL-1、IL-6、IL-8、IL-12和TNF-α等促炎细胞因子以及促进树突状细胞的分化和成熟[56]。

3.3　胆汁酸与肠道微生物的相互作用

肠道稳态受很多因素的联合调控，胆汁酸和肠道微生物的相互作用是其中之一。肠道中有多个种属的微生物参与调节胆汁酸合成、代谢和重吸收。反之，胆汁酸的含量和组成可以影响肠道微生物生长和组成。由于肝-肠循环的存在，胆汁酸在宿主肝-肠（包括其中的微生物）轴中起着至关重要的调节作用[57]。

3.3.1　胆汁酸影响肠道微生物的组成

胆汁酸池的大小和组成影响肠道微生物的组成。胆汁酸可以通过胆汁酸代谢酶刺激某些肠道微生物生长，并抑制胆汁酸敏感菌的生长，从而维持肠道菌群稳态和肠道屏障功能，防止细菌迁移[58]。由于革兰氏阴性菌与其他肠道微生物相比具有更强的防护能力，因此其对胆汁酸诱导的细胞膜和DNA损伤甚至细胞死亡具有很强的抵抗力。一些敏感菌（如葡萄球菌、肺炎球菌和肠球菌等）对胆汁酸诱导的膜损伤呈剂量依赖性。CA可以抑制肠道中革兰阴性菌的生长，提高厚壁菌门以及分泌胆汁酸7*α*-脱羟化酶菌属的相对丰度[59]。DCA主要通过破坏细菌膜完整性并导致细菌死亡的方式抑制革兰氏阳性菌（如产气荚膜梭菌、双歧杆菌和乳酸杆菌等）的生长。

胆汁酸还可通过其介导的信号通路影响肠道微生物的数量和组成。研究发现，胆汁酸激活的FXR通过上调β-防御素、抗菌肽、ANG1、CAR12等的表达和刺激肠道的抗菌防御功能，维持肠道内稳态[60]。阻断胆汁酸分泌或降低结肠中的胆汁酸浓度会导致细菌过度生长以及肠上皮屏障功能受损。肠道中VDR表达的减少也会导致肠道菌群失衡，产生丁酸的细菌数量减少，从而使*VDR*基因敲除小鼠更容易患结肠炎[61]。

3.3.2　肠道微生物调节胆汁酸代谢

胆汁酸可以影响肠道微生物的组成，肠道微生物也可以反馈调节胆汁酸的合成及代谢。宿主与肠道微生物产生的酶之间的协同作用有助于胆汁酸池的稳定，因此胆汁酸池组成的多样性在一定程度上取决于肠道微生物的种类[62]。肠道微生物可以对初级胆汁酸进行修饰，通过一系列解偶联、脱氢、脱羟基和差向异构化进一步代谢为次级胆汁酸[63]。其中，解偶联作用是肠道微生物普遍具备的功能；BSH通过水解将共轭胆汁酸分解为

游离胆汁酸和甘氨酸/牛磺酸[64]。这种反应主要发生在小肠末端和近端结肠。表达BSH的革兰氏阳性菌包括梭状芽孢杆菌、肠球菌、双歧杆菌和乳酸杆菌。然而，对于革兰氏阴性菌，仅在拟杆菌属中发现了BSH的存在。同时，肠道微生物产生的BSH会降低FXR拮抗剂T-β-MCA的浓度[65]。

胆汁酸作为重要的信号分子，可通过胆汁酸受体调节宿主代谢及能量平衡[66]。与无菌小鼠相比，野生型小鼠的胆汁酸池容量较小，这可能归因于肠道微生物对FXR信号传导的刺激作用以及对胆汁酸合成的抑制[67]。Ye等[68]研究发现，罗伊氏乳杆菌和植物乳植杆菌能够降低T-α-MCA和T-β-MCA的浓度。进而缓解FXR的竞争性抑制，促进FXR的激活，同时提高回肠中FGF15和肝脏中SHP的水平，减少肝脏中的胆汁酸和胆固醇。Sayin等[69]的研究也证明了肠道微生物可通过降低T-β-MCA的水平来抑制肝脏CYP7A1的表达以及胆汁酸的合成，从而促进FXR依赖性FGF15的表达；研究还证实胆汁酸合成中的关键酶（如CYP7A1、CYP7B1、CYP27A1等）都受到肠道微生物的调节。因此，肠道微生物可通过控制FXR激活剂和抑制剂之间的平衡来调节胆汁酸的合成。

4 展望

胆汁酸作为胆固醇代谢的终产物，其代谢过程受机体内多种复杂调节机制的影响。其中，核受体可通过调节胆汁酸代谢相关的酶和转运蛋白基因的表达来调节胆汁酸水平。胆汁酸及其受体在肠道屏障功能、肠道免疫、肠道微生物调节中发挥着重要作用。目前，针对胆汁酸与肠道功能之间关系的研究多集中于动物试验。但由于胆汁酸代谢在种属间存在较大差异，对于胆汁酸与肠道功能的相互作用仍需更加深入的研究。随着代谢组学技术的成熟，胆汁酸及其受体对肠道功能影响的研究将会取得新突破，为通过营养手段改善肠道健康提供新的思路。

参考文献

[1] CHIANG J Y L, FERRELL J M. Bile acids as metabolic regulators and nutrient sensors[J]. Annual Review of Nutrition, 2019, 39: 175-200.

[2] TICHO A L, MALHOTRA P, DUDEJA P K, et al. Intestinal absorption of bile acids in health and disease[J]. Comprehensive Physiology, 2020, 10(1): 21-56.

[3] LIN S, WANG S T, WANG P, et al. Bile acids and their receptors in regulation of gut health and diseases[J]. Progress in Lipid Research, 2023, 89: 101210.

[4] CHIANG J Y. Recent advances in understanding bile acid homeostasis[J]. F1000Research, 2017, 6: 2029.

[5] HEGYI P, MALÉTH J, WALTERS J R, et al. Guts and gall: bile acids in regulation of intestinal epithelial function in health and disease[J]. Physiological Reviews, 2018, 98(4): 1983-2023.

[6] SLIJEPCEVIC D, ROSCAM ABBING R L P, KATAFUCHI T, et al. Hepatic uptake of conjugated bile acids is mediated by both sodium taurocholate cotransporting polypeptide and organic anion transporting polypeptides and modulated by intestinal sensing of plasma bile acid levels in mice[J]. Hepatology, 2017, 66(5): 1631-1643.

[7] 杜雪儿，王菁，姚军虎，等. 胆汁酸肠肝循环转运蛋白及FXR对其的调控机制[J]. 畜牧兽医学报，2021，52(10)：2721-2739.
DU X E, WANG J, YAO J H, et al. Bile acid enterohepatic circulation transporter and its regulatory mechanism by FXR[J]. Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica, 2021, 52(10): 2721-2739.(in Chinese)

[8] VORONOVA V, SOKOLOV V, AL-KHAIFI A, et al. A physiology-based model of bile acid distribution and metabolism under healthy and pathologic conditions in human beings[J]. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology, 2020, 10(1): 149-170.

[9] DI VINCENZO F, PUCA P, LOPETUSO L R, et al. Bile acid-related regulation of mucosal inflammation and intestinal motility: from pathogenesis to therapeutic application in IBD and microscopic colitis[J]. Nutrients, 2022, 14(13): 2664.

[10] CHIANG J Y L. Bile acid metabolism and signaling[J]. Comprehensive Physiology, 2013, 3(3): 1191-1212.

[11] 唐甜，索化夷，李键，等. 膳食营养与宿主遗传通过肠道菌群调节能量代谢研究进展[J]. 食品与机械，2019，35(3)：225-230.
TANG T, SUO H Y, LI J, et al. Research progress in regulation of energy metabolism by dietary nutrition and host inheritance *via* intestinal flora[J]. Food & Machinery, 2019, 35(3): 225-230.(in Chinese)

[12] FIORUCCI S, DISTRUTTI E, CARINO A, et al. Bile acids and their receptors in metabolic disorders[J]. Progress in Lipid Research, 2021, 82: 101094.

[13] CHIANG J Y L, FERRELL J M. Discovery of farnesoid X receptor and its role in bile acid metabolism[J].

Molecular and Cellular Endocrinology，2022，548：111618.

[14] WAN Y Y，SHENG L L. Regulation of bile acid receptor activity[J]. Liver Research，2018，2(4)：180-185.

[15] THOMAS J P，MODOS D，RUSHBROOK S M，et al. The emerging role of bile acids in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Frontiers in Immunology，2022，13：829525.

[16] XIANG J W，ZHANG Z Y，XIE H Y，et al. Effect of different bile acids on the intestine through enterohepatic circulation based on FXR[J]. Gut Microbes，2021，13(1)：1949095.

[17] KIM Y，LEE S，KIM S，et al. LKB1 in intestinal epithelial cells regulates bile acid metabolism by modulating FGF15/19 production [J]. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology，2022，13(4)：1121-1139.

[18] KEELY S J，URSO A，ILYASKIN A V，et al. Contributions of bile acids to gastrointestinal physiology as receptor agonists and modifiers of ion channels[J]. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology，2022，322(2)：G201-G222.

[19] TICHO A L，MALHOTRA P，DUDEJA P K，et al. Bile acid receptors and gastrointestinal functions[J]. Liver Research，2019，3(1)：31-39.

[20] SULTANA H，KOMAI M，SHIRAKAWA H. The role of vitamin K in cholestatic liver disease[J]. Nutrients，2021，13(8)：2515.

[21] 刘笑，王琰. 胆汁酸的合成调控及其在生理与病理中的功能机制[J]. 遗传，2019，41(5)：365-374.
LIU X，WANG Y. An overview of bile acid synthesis and its physiological and pathological functions[J]. Hereditas，2019，41(5)：365-374.(in Chinese)

[22] YE X Y，ZHANG T，HAN H. PPARα：a potential therapeutic target of cholestasis [J]. Frontiers in Pharmacology，2022，13：916866.

[23] XIE C，TAKAHASHI S，BROCKER C N，et al. Hepatocyte peroxisome proliferator-activated receptor α regulates bile acid synthesis and transport [J]. Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids，2019，1864(10)：1396-1411.

[24] ZHOU S P，YOU H M，QIU S T，et al. A new perspective on NAFLD：focusing on the crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα) and farnesoid X receptor (FXR)[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy，2022，154：113577.

[25] QIN X，WANG X. Role of vitamin D receptor in the regulation of *CYP3A* gene expression [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B，2019，9(6)：1087-1098.

[26] NISHIDA S，ISHIZAWA M，KATO S，et al. Vitamin D receptor deletion changes bile acid composition in mice orally administered chenodeoxycholic acid[J]. Journal of Nutritional Science and Vitaminology，2020，66(4)：370-374.

[27] OCVIRK S，O'KEEFE S J D. Dietary fat，bile acid metabolism and colorectal cancer [J]. Seminars in Cancer Biology，2021，73：347-355.

[28] LUO Y T，CHENG R Y，LIANG H J，et al. Influence of high-fat diet on host animal health *via* bile acid metabolism and benefits of oral-fed *Streptococcus thermophilus* MN-ZLW-002[J]. Experimental Animals，2022，71(4)：468-480.

[29] MANJARÍN R，DILLARD K，COFFIN M，et al. Dietary fat composition shapes bile acid metabolism and severity of liver injury in a pig model of pediatric NAFLD[J]. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism，2022，323(3)：E187-E206.

[30] YE Z，XU Y J，LIU Y F. Different typical dietary lipid consumption affects the bile acid metabolism and the gut microbiota structure：an animal trial using Sprague-Dawley rats[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture，2022，102(8)：3179-3192.

[31] GAO X B，LIN X Z，XIN Y，et al. Dietary cholesterol drives the development of nonalcoholic steatohepatitis by altering gut microbiota mediated bile acid metabolism in high-fat diet fed mice[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry，2023，117：109347.

[32] ZHANG D N，WANG H Y，LIU A N，et al. The chronic consumption of dietary fructose promotes the gut *Clostridium* species imbalance and bile acid alterations in developing nonalcoholic fatty liver disease [J]. The Journal of Nutritional Biochemistry，2023，121：109434.

[33] CHAMBERS K F，DAY P E，ABOUFARRAG H T，et al. Polyphenol effects on cholesterol metabolism *via* bile acid biosynthesis，CYP7A1：a review[J]. Nutrients，2019，11(11)：2588.

[34] TVETER K M，MEZHIBOVSKY E，WU Y，et al. Bile acid metabolism and signaling：emerging pharmacological targets of dietary polyphenols [J]. Pharmacology & Therapeutics，2023，248：108457.

[35] LIU Y Y，HUANG K，ZHANG Y，et al. Dietary polyphenols maintain homeostasis *via* regulating bile acid metabolism：a review of possible mechanisms[J]. Food & Function，2023，14(21)：9486-9505.

[36] MAKKI K，BROLIN H，PETERSEN N，et al. 6α-hydroxylated bile acids mediate TGR5 signalling to improve glucose metabolism upon dietary fiber

supplementation in mice[J]. Gut,2023,72(2):314-324.

[37] WANG R,REN Y,BAO T,et al. Inulin activates FXR-FGF15 signaling and further increases bile acids excretion in non-alcoholic fatty liver disease mice[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications,2022,600:156-162.

[38] XU W,KONG Y Y,ZHANG T,et al. *L*-Theanine regulates lipid metabolism by modulating gut microbiota and bile acid metabolism[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture,2023,103(3):1283-1293.

[39] SUN J Y,FAN J M,LI T T,et al. Nuciferine protects against high-fat diet-induced hepatic steatosis *via* modulation of gut microbiota and bile acid metabolism in rats[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry,2022,70(38):12014-12028.

[40] 关天越,任怡琳,管祺杰,等. 枸杞多糖体外调节人体肠道菌群的功能研究[J]. 食品与生物技术学报,2023,42(9):74-81.
GUAN T Y,REN Y L,GUAN Q J,et al. Study on the function of *Lycium barbarum* polysaccharide in regulating human gut microbiota *in vitro*[J]. Journal of Food Science and Biotechnology,2023,42(9):74-81.(in Chinese)

[41] XIA H,ZHOU B J,SUI J,et al. *Lycium barbarum* polysaccharide regulates the lipid metabolism and alters gut microbiota in high-fat diet induced obese mice[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health,2022,19(19):12093.

[42] SHI L S,JIN L H,HUANG W D. Bile acids,intestinal barrier dysfunction,and related diseases[J]. Cells,2023,12(14):1888.

[43] 陈泽洋,刘玉村,王鹏远. 胆汁酸与肠黏膜机械屏障功能关系的研究进展[J]. 中华消化外科杂志,2018,17(9):967-970.
CHEN Z Y,LIU Y C,WANG P Y. Research progress on relationship between bile acids and intestinal mucosal mechanical barrier function[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery,2018,17(9):967-970.(in Chinese)

[44] 姚柏宇,田忠. 胆汁酸及其相关核受体对肠黏膜屏障的影响[J]. 中华肝胆外科杂志,2020,26(2):158-160.
YAO B Y,TIAN Z. Effects of bile acids and their related nuclear receptors on intestinal mucosal barrier[J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery,2020,26(2):158-160.(in Chinese)

[45] YAO B Y,HE J N,YIN X,et al. The protective effect of lithocholic acid on the intestinal epithelial barrier is mediated by the vitamin D receptor *via* a SIRT1/Nrf2 and NF-κB dependent mechanism in Caco-2 cells[J]. Toxicology Letters,2019,316:109-118.

[46] LIU S P,LI J Y,KANG W L,et al. Aflatoxin B_1 induces intestinal barrier dysfunction by regulating the FXR-mediated MLCK signaling pathway in mice and in IPEC-J2 cells[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry,2023,71(1):867-876.

[47] GARG A,ZHAO A,ERICKSON S L,et al. Pregnane X receptor activation attenuates inflammation-associated intestinal epithelial barrier dysfunction by inhibiting cytokine-induced myosin light-chain kinase expression and c-Jun N-terminal kinase 1/2 activation[J]. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,2016,359(1):91-101.

[48] SUN J,ZHANG Y G. Vitamin D receptor influences intestinal barriers in health and disease[J]. Cells,2022,11(7):1129.

[49] CHEN M L,TAKEDA K,SUNDRUD M S. Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation[J]. Mucosal Immunology,2019,12(4):851-861.

[50] CHENG J,SHAH Y M,GONZALEZ F J. Pregnane X receptor as a target for treatment of inflammatory bowel disorders[J]. Trends in Pharmacological Sciences,2012,33(6):323-330.

[51] BAJOR A,GILLBERG P G,ABRAHAMSSON H. Bile acids:short and long term effects in the intestine[J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology,2010,45(6):645-664.

[52] FIORUCCI S,BALDONI M,RICCI P,et al. Bile acid-activated receptors and the regulation of macrophages function in metabolic disorders[J]. Current Opinion in Pharmacology,2020,53:45-54.

[53] 马彦荣,张国强,武新安. 核受体 PXR、CAR、LXR 和 FXR 作为代谢性疾病治疗靶点的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(7):659-663.
MA Y R,ZHANG G Q,WU X A. Nuclear receptors PXR,CAR,LXR and FXR as therapeutic targets of metabolic diseases:research advance[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy,2015,35(7):659-663.(in Chinese)

[54] GADALETA R M,VAN ERPECUM K J,OLDENBURG B,et al. Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease[J]. Gut,2011,60(4):463-472.

[55] KORBECKI J,BOBIŃSKI R,DUTKA M. Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors[J]. Inflammation Research,2019,68(6):443-458.

[56] FIORUCCI S,CARINO A,BALDONI M,et al. Bile acid signaling in inflammatory bowel diseases[J]. Digestive Diseases and Sciences,2021,66(3):674-693.

[57] GUO X H，OKPARA E S，HU W T，et al. Interactive relationships between intestinal flora and bile acids[J]. International Journal of Molecular Sciences，2022，23（15）：8343.

[58] 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 Metabolism，2016，24（1）：41-50.

[59] STALEY C，WEINGARDEN A R，KHORUTS A，et al. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states[J]. Applied Microbiology and Biotechnology，2017，101（1）：47-64.

[60] FUCHS C D，TRAUNER M. Role of bile acids and their receptors in gastrointestinal and hepatic pathophysiology[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology，2022，19（7）：432-450.

[61] SUN J. VDR/vitamin D receptor regulates autophagic activity through ATG16L1[J]. Autophagy，2016，12（6）：1057-1058.

[62] CAI J W，RIMAL B，JIANG C T，et al. Bile acid metabolism and signaling，the microbiota，and metabolic disease[J]. Pharmacology & Therapeutics，2022，237：108238.

[63] 宋波，文国琴，王蔺. 胆汁酸代谢与肠道微生物[J]. 微生物学杂志，2021，41（3）：107-112.
SONG B，WEN G Q，WANG L. Intestinal microorganisms and bile acid metabolism[J]. Journal of Microbiology，2021，41（3）：107-112.（in Chinese）

[64] JOYCE S A，GAHAN C G M. Bile acid modifications at the microbe-host interface：potential for nutraceutical and pharmaceutical interventions in host health[J]. Annual Review of Food Science and Technology，2016，7：313-333.

[65] 张召英，马春红. 胆汁酸在肝肠疾病中的免疫调节作用[J]. 山东大学学报（医学版），2021，59（9）：30-36.
ZHANG Z Y，MA C H. Immunomodulatory effects of bile acid in hepatointestinal diseases[J]. Journal of Shandong University（Health Sciences），2021，59（9）：30-36.（in Chinese）

[66] HUANG F J，ZHENG X J，MA X H，et al. Theabrownin from Pu-erh tea attenuates hypercholesterolemia *via* modulation of gut microbiota and bile acid metabolism[J]. Nature Communications，2019，10：4971.

[67] HARTMANN P，HOCHRATH K，HORVATH A，et al. Modulation of the intestinal bile acid/farnesoid X receptor/fibroblast growth factor 15 axis improves alcoholic liver disease in mice[J]. Hepatology，2018，67（6）：2150-2166.

[68] YE X，HUANG D，DONG Z X，et al. FXR signaling-mediated bile acid metabolism is critical for alleviation of cholesterol gallstones by *Lactobacillus* strains[J]. Microbiology Spectrum，2022，10（5）：e0051822.

[69] SAYIN S I，WAHLSTRÖM A，FELIN J，et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid，a naturally occurring FXR antagonist[J]. Cell Metabolism，2013，17（2）：225-235.

（责任编辑：史润东东）