



微生物介导的胆汁酸代谢及调控肠黏膜 T_H17/T_{reg} 细胞稳态机制的研究进展

杨瑞鑫, 陶文亮, 刘旺景*, 雷赵民*

(甘肃农业大学动物科学技术学院, 兰州 730070)

摘要: 胆汁酸是由肝产生并运输到肠道的重要代谢物。在肠道中的胆汁酸经微生物的修饰和加工变为次级胆汁酸。传统上, 胆汁酸被认为参与脂质和脂溶性维生素的吸收和代谢。越来越多的研究表明, 胆汁酸可作为多项信号代谢物, 通过调节胆汁酸相关受体以及微生物群的相互作用, 对维持胆汁酸稳态、肠肝循环、代谢、肠屏障完整性和肠黏膜免疫稳态至关重要。独特的淋巴细胞群相互配合, 共同维持着肠道免疫系统的稳定, 其中促炎性的辅助性T细胞(T helper 17 cells, T_H17)与发挥抗炎作用的调节性T细胞(regulatory T cells, T_{reg}), 二者间的平衡状态尤为关键, 对肠道免疫稳态的维系起到了重要作用。本文将从胆汁酸与肠道微生物的相互作用、胆汁酸相关受体以及肠道 T_H17/T_{reg} 细胞间的平衡这三个方面的最新研究进展进行综述, 以期揭示胆汁酸、肠道微生物和肠黏膜免疫之间的复杂互作关系, 为进一步了解胆汁酸的生理功能及其在动物生产中的应用提供理论依据。

关键词: 胆汁酸; 肠道微生物; 胆汁酸受体; 肠黏膜免疫; T_H17/T_{reg} 细胞平衡

中图分类号: S852.2

文献标志码: A

文章编号: 0366-6964(2026)03-1254-13

Research Progress on Microbial-Mediated Bile Acid Metabolism and Its Regulation of Intestinal Mucosal T_H17/T_{reg} Cell Homeostasis

YANG Ruixin, TAO Wenliang, LIU Wangjing*, LEI Zhaomin*

(College of Animal Science and Technology, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070, China)

Abstract: Bile acids, which are significant metabolites, are generated by the liver and conveyed to the intestine. Microorganisms in the intestine modify and process bile acids into secondary bile acids. Historically, it was believed that bile acids were engaged in the absorption and metabolism processes of lipids and fat-soluble vitamins. An increasing number of studies have shown that bile acids can act as multiple signaling metabolites, which are essential for maintaining bile acid homeostasis, enterohepatic circulation, metabolism, intestinal barrier integrity, and intestinal mucosal immune homeostasis by regulating bile acid-related receptors and interactions with the microbiota. Unique lymphocyte populations cooperate with each other to jointly maintain the stability of the intestinal immune system. Among these elements, the equilibrium between pro-inflammatory T helper 17 cells (T_H17) and anti-inflammatory regulatory T cells (T_{reg}) holds particular significance. It is of great

收稿日期: 2025-03-11

基金项目: 甘肃农业大学-青年导师扶持计划(GAU-QDFC-2024-03); 甘肃省科技重大专项(25ZDNA008); 国家肉羊产业技术体系(CARS-38); 甘肃省高校产业支撑计划项目(2024CYZC-36); 国家自然科学基金项目(32402789; 32260846); 甘肃农业大学学科团队项目(GAU-XKTD-2022-22)

作者简介: 杨瑞鑫, 博士生, 主要从事动物遗传育种与繁殖研究, E-mail: yrx25478@163.com

* **通信作者:** 刘旺景, 主要从事反刍动物营养与畜产品品质调控研究, E-mail: liuwj@gsau.edu.cn; 雷赵民, 主要从事反刍动物健康高效养殖研究, E-mail: leizm@gsau.edu.cn

importance in safeguarding the homeostasis of the intestinal immune system. This article reviews the complex relationship and latest research progress between bile acids, intestinal microorganisms and intestinal mucosal immunity from the following three aspects: the interaction between bile acids and intestinal microorganisms, bile acid-related receptors, and the balance between T_H17/T_{reg} cells, in order to provide a theoretical basis for revealing the physiological functions of bile acids and their application in animal production.

Keywords: bile acid; intestinal microorganisms; bile acid receptors; intestinal mucosal immunity; T_H17/T_{reg} cells equilibrium

* **Corresponding authors:** LIU Wangjing, E-mail: liuwj@gsau.edu.cn; LEI Zhaomin, E-mail: leizm@gsau.edu.cn

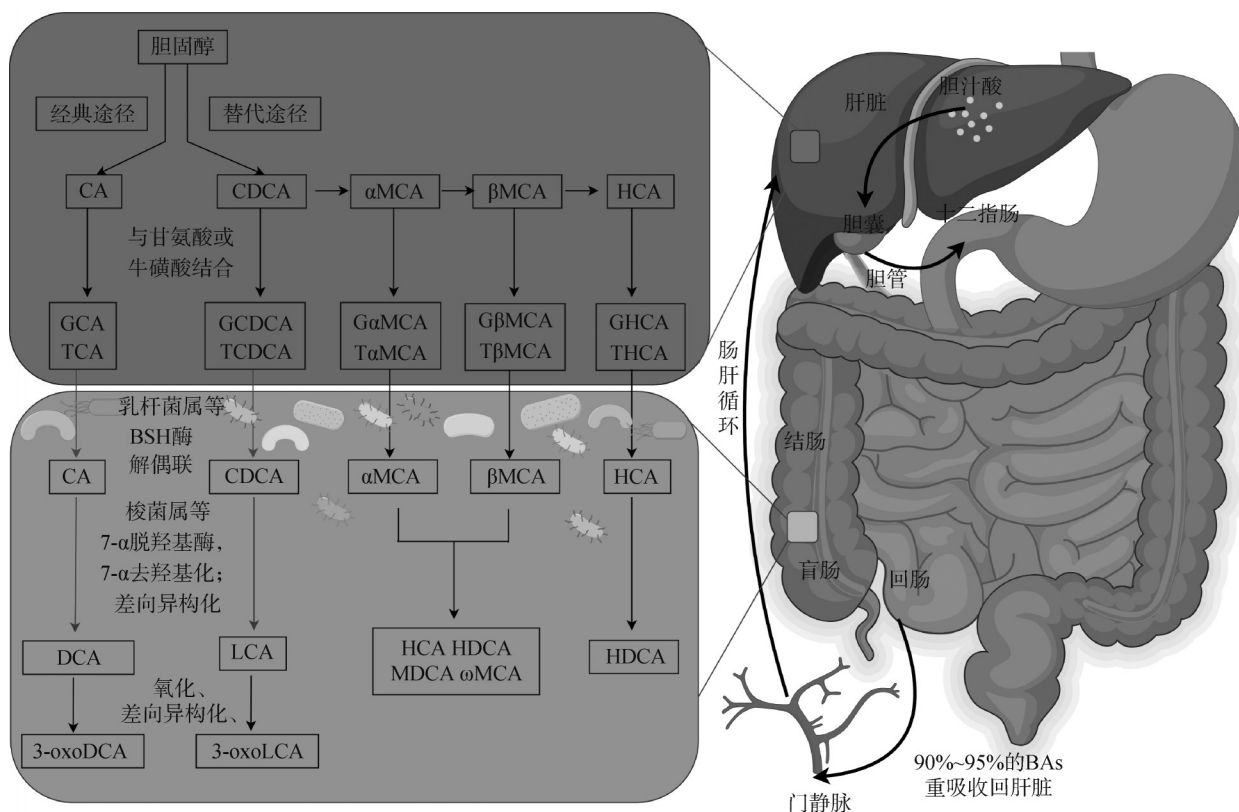
胆汁酸(bile acids, BAs)是由肝中的胆固醇通过经典或替代途径产生的羟基化甾醇^[1]。传统上认为BAs参与脂质和脂溶性维生素的吸收和代谢,而随着基因组学和代谢组学的发展,越来越多的研究表明,BAs可作为多项信号代谢物,通过调节BAs相关受体以及微生物群的相互作用,对维持BAs稳态、肠肝循环、代谢、肠屏障完整性和肠黏膜免疫稳态至关重要^[2]。机体内BAs主要包括两类,一类是初级胆汁酸(primary bile acids, PBAs),如胆酸(cholic acid, CA)和鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA),是在肝中通过多步酶促反应与牛磺酸或甘氨酸结合生成的,此类BAs可以进入到小肠中帮助消化脂类及维生素等物质^[3-4]。大部分PBAs可以穿过小肠壁通过门静脉血被重吸收,并作为肠肝循环的一部分转运回到肝,但一小部分BAs会转运到大肠^[5]。肠道作为重要的免疫器官,含有大量的免疫细胞和微生物。肠道菌群可以将饲料营养成分转化或修饰为小分子代谢物进而影响免疫细胞的分化和功能^[6]。因此,肠道菌群代谢同样与肠道免疫微环境密切相关。从回肠开始一直到结肠,宿主合成的PBAs成为微生物酶促反应的平台,微生物通过去共轭化、脱羟基化及差向异构化等生物转化过程,直接参与BAs的代谢,从而生成第二类BAs——次级胆汁酸(secondary bile acids, SBAs)^[7-8](BAs合成、微生物修饰和再循环机制见图1)。SBAs通过与其受体的相互作用和信号通路调节肠黏膜免疫稳态和炎症反应,介导宿主与肠道微生物的交互作用^[7]。最新研究发现,微生物修饰的BAs及其衍生物可以通过调节肠道中促炎辅助性 T_H17 (T helper 17 cells, T_H17)细胞和调节性 T_{reg} (regulatory T cells, T_{reg})细胞的发育和功能来维持局部肠黏膜免疫稳态^[9]。 T_H17 细胞可以抵抗真菌

等病原体,维持消化道免疫屏障的完整性,具有促炎作用,而 T_H17 细胞过度的诱导则会引发各种疾病^[10]。 T_{reg} 细胞通常起免疫抑制作用,对维持肠道稳态以及减少炎症信号发挥关键作用^[11]。因此,机体内 T_H17 细胞和 T_{reg} 细胞间的平衡对维持肠道正常免疫反应至关重要。影响这些细胞产生和维持的主要调节因子包括:胆汁酸代谢物、T细胞受体信号传导、肠道菌群及产生的细胞因子等。本文从肠道微生物介导的BAs代谢、BAs相关受体以及BAs调控肠黏膜 T_H17/T_{reg} 细胞稳态机制方面进行综述,揭示BAs在动物肠道黏膜免疫中的作用机理,期为动物肠道健康及炎症性肠病等的预防和治疗提供新的策略。

1 肠道微生物与BAs的互作关系

1.1 肠道菌群对BAs代谢的影响

在肝中合成的PBAs从肝转运到胆囊,经过胆管进入肠道,然后受到肠道微生物的各种修饰^[12]。微生物对PBAs常见的第一反应是解偶连,即去除侧链偶连物(牛磺酸或甘氨酸)^[13],此过程是由广泛分布的一类细菌酶介导的,称为胆盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)。BSH基因广泛表达于12个门112个微生物属,其中包括梭状芽胞杆菌(*Clostridium*)、双歧杆菌(*Bifidobacterium*)、乳杆菌(*Lactobacillus*)、拟杆菌(*Bacteroides*)和肠球菌(*Enterococcus*)等肠道共生菌,59.73% BSH基因表达于厚壁菌门(Firmicutes),其次是拟杆菌门(Bacteroidetes)和放线菌门(Actinobacteria)^[14]。另外,肠道共生菌中单核细胞增生李斯特氏菌(*L. monocytogenes*)和牛布鲁氏菌(*Brucella abortus*)也可表达BSH基因^[15-16]。乳杆菌属(*Lactobacillus*)在啮齿动物和人类中具有最高的BSH活性,因此对肠



胆固醇在肝中通过经典途径或替代途径合成多种与牛磺酸或甘氨酸结合的初级胆汁酸,储存在胆囊中,经胆管运输到十二指肠。约90%~95%的初级胆汁酸在回肠末端穿过肠壁通过门静脉血液被重吸收,作为肠肝循环的一部分转运回到肝脏。约5%~10%的胆汁酸进入大肠经过去共轭化、脱羟基化和差向异构化等生物学途径生成次级胆汁酸

Cholesterol is synthesized in the liver by the classical pathway or the alternative pathway, into a variety of primary bile acids bound to oxaloacetate or glycine, which are held in the gallbladder and conveyed via bile ducts to the duodenum. Roughly 90%-95% of primary bile acids undergo reabsorption in the ileum, traversing the intestinal wall via portal blood to return to the liver within the enterohepatic circulation framework. About 5%-10% of bile acids enter the large intestine to generate secondary bile acids via the biological pathways of past conjugation, dehydroxylation and differential isomerization

图1 胆汁酸合成、微生物修饰和再循环(本图由Figdraw绘制)

Fig. 1 Bile acid synthesis, microbial modification and recycling (This figure was drawn by Figdraw)

道微生物BSH研究集中在乳杆菌属^[17]。

另一个重要的反应称为7- α 去羟基化,在7 α -脱羟基酶的作用下去除胆汁酸C-7上的7 α -羟基。7 α -脱羟基后的BAs称SBAs^[7]。与解偶连相反,7 α -脱羟基是由相对少数的严格厌氧细菌介导的,主要是梭菌属(*Clostridium*)^[18],包括梭状芽孢杆菌(*C. hylemonae*)、闪烁梭菌(*C. scindens*)、索氏梭菌(*C. sordelli*)和平氏梭菌(*C. hiranonis*)等^[19-20]。BAs的合成、运输和代谢存在物种特异性差异,在人类中,SBAs的主要形式是脱氧胆酸(deoxycholic, DCA)(源自胆酸(CA))和石胆酸(lithocholic acid, LCA)(源自CDCA);在鼠中,DCA和鼠脱氧胆酸(murideoxycholic acid, MDCA)是主要的SBAs,后

者衍生自 β -鼠胆酸(β -muricholic, β -MCA);在猪体内,CDCA则转化为猪胆酸(hyocholic, HCA),并最终转化为猪去氧胆酸(hyodeoxycholic, HDCA)^[21]。在对CA脱羟基的信号通路展开深入解析后,研究人员发现,带有核心BAs诱导酶(bai)基因簇的菌株,具备诱导脱羟基化的能力。这些菌株大多源自乳杆菌属(*Lactobacillus*)、梭状芽孢杆菌属(*Clostridium*)、真杆菌属(*Eubacterium*)、埃希氏菌属(*Escherichia*)和拟杆菌属(*Bacteroides*)等^[22]。

最后是差向异构化过程,这是增加肠道BAs多样性的关键步骤。CDCA经过7 α/β -差向异构化生成熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)^[23], UDCA通过7 β -脱羟基酶转化为LCA,而 β -MCA则

通过 6 β -差向异构化生成 ω -鼠胆酸(ω -MCA),后者进一步通过 7 β -脱羟基作用生成 HDCA,或通过 7 β -差向异构化形成 HCA^[19]。此外在 BAs 的 C-3, C-7, C-12 位羟基上发生氧化、差向异构化形成一些氧带 BAs,如来自放线菌门(Actinobacteria)和厚壁菌门(Firmicutes)的多种肠道细菌通过 3 α -羟类固醇脱氢酶(3 α HSDH)的作用将 DCA 和 LCA 转化为 3-氧代脱氧胆酸(3-oxo-deoxycholic acid, 3-oxoDCA)和 3-氧代石胆酸(3-oxo-lithocholic acid, 3-oxoLCA)^[24]。综上所述,肠道微生物群可将进入肠道的 PBAs 转化为 SBAs,其中主要过程包括解偶连、脱羟基和差向异构化等,而这些转化塑造了 SBAs 的信号特性,将会在后续肠黏膜免疫调节中发挥重要作用。

1.2 BAs 对肠道菌群的调节

由于肠上皮细胞具有直接抑菌活性,并能进行依赖于 BAs 的信号传导,因此 BAs 也参与了对肠道中微生物定植的相互调节^[25]。研究表明,胆管结扎可导致小肠细菌水平升高,而在 BAs 相对不足的状态下给啮齿动物饲喂胆汁或共轭 BAs 可使小肠细菌生长恢复到正常水平^[26],进一步说明 BAs 可调节肠道微生物。当一些 BAs 不耐受的细菌暴露于 BAs 时,会增加细胞膜通透性并引起细菌 DNA 氧化损伤,从而抑制细菌的过度生长^[27]。例如,艰难梭菌(*C. difficile*)的孢子萌发可能受到一些 PBAs 如 CDCA 的刺激,而 SBAs(LCA 和 UDCA)对其有抑制作用^[28]。还有一种说法,由于 BAs 由疏水主链和亲水羟基组成,形成两亲结构,类似于抗菌肽,因此,可能限制了某些细菌生长^[29]。此外,BAs 能够促进 BAs 代谢菌的生长,如沃氏嗜胆菌(*Bilophila wadsworthia*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*),而抑制 BAs 敏感菌的繁殖^[21,30]。BAs 通过法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)间接调控微生物群,高浓度结合性 BAs 具有显著抗菌作用,而回肠末端低浓度 BAs 则通过信号传导调节肠道菌群。不同种类的 BAs 对菌群的调控能力有所差异,有研究发现,CA 和牛磺胆酸(tauro-cholic acid, TCA)可促进艰难梭菌生长,而一些 SBAs 则能抑制艰难梭菌的生长,如 CDCA 等^[31]。罗伊氏乳杆菌(*L. reuteri*)的减少会导致 BAs 代谢途径向葡萄糖醛酸化转变,在结肠中将 CDCA 转化为 CDCA-3 β -葡萄糖醛酸,并引发肠道上皮细胞的凋亡。Lin 等^[32]研究表明,缺乏罗伊氏乳杆菌会引起仔猪 BAs 代谢紊乱,随后产

生腹泻,并导致各种肠道损伤,如炎症和细胞凋亡。Zhang 等^[33]研究表明,肠道感染(如李斯特菌和啮齿柠檬酸杆菌感染(*Citrobacter rodentium*))显著改变了胆汁中的代谢物组成,与无特定病原体(SPF)小鼠相比,无菌(GF)小鼠的胆汁中某些微生物衍生的脂质(如 SBAs 和短链脂肪酸)含量降低。肠道感染通过刺激肝中的特定信号通路,改变胆汁代谢物的组成。这些变化可能是宿主防御机制的一部分,有助于调节肠道微生物群的组成和功能。因此,BAs 能够通过促进 BAs 代谢微生物的生长和抑制其他 BAs 敏感菌群的生长来重塑肠道微生物群落,进而影响机体免疫。综上所述,肠道微生物的修饰加工有助于 PBAs 向 SBAs 的生物转化,改变 BAs 的组成和结构,反过来 BAs 可以重塑微生物群落,促进 BAs 代谢菌的生长。

2 BAs 受体及其肠道黏膜免疫调节途径

在核激素受体家族里,诸多可被配体激活的转录因子中,BAs 被视作一种内源性配体。受体能够对 BAs 的生物合成、经菌群进行的修饰以及重吸收过程发挥调控作用。BAs 受体(常见 BAs 受体、配体以及在肠黏膜免疫中的作用见表 1)主要分为两类,一类是核受体:主要包括 FXR、维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)、孕烷 X 受体(pregnenolone X receptor, PXR)和组成型雄甾烷受体(constitutive androstane receptor, CAR);另一类是膜受体:主要包括 G 蛋白偶联受体 5(takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5)和 1-磷酸-鞘氨醇受体 2(sphingosine-1-phosphate receptor 2, S1PR2)^[34],这些核受体和膜受体在肠、肝和其他器官中广泛表达。通过激活 BAs 相关受体可以改变许多编码酶和相关蛋白的基因表达,并在宿主免疫反应中起到关键作用^[35],其中最具特征性的受体是 FXR 受体和 TGR5 受体,它们在调节 BAs 代谢、肠道免疫和稳态中发挥重要作用^[36]。

2.1 FXR 受体

肝细胞胆汁盐稳态的关键调节因子是 FXR。FXR 是肝细胞和肠细胞中 BAs 水平的主要传感器,可以作为单体结合,也可以通过与类视黄醇 X 受体形成异二聚体复合物与特定 DNA 反应元件结合^[47],调节许多下游靶标的表达/活性。FXR 靶基因之一是下游基因小异二聚体(SHP),它编码一种非典型核受体,缺乏配体结合域,与肝相关同源物

表 1 胆汁酸受体、配体及其在肠黏膜免疫中的作用

Table 1 Bile acids receptors, ligands and their role in intestinal mucosal immunity

胆汁酸受体 Bile acid receptor	缩写 Abbreviation	配体 Ligands	作用 Function	参考文献 Reference
法尼醇 X 受体 Farnesoid-X-Receptor	FXR	CDCA>DCA>LCA>CA	胆汁酸稳态, 肠内 BA 运输, Fgf15-Shp 信号轴	[37-38]
维生素 D 受体 Vitamin D receptor	VDR	LCA, 3-oxoLCA, isoalloLCA	抗炎, 肠黏膜屏障, 在炎症性肠病中起重要作用	[39-40]
孕烷 X 受体 Pregnane-X-Receptor	PXR	CDCA, LCA	维持肠黏膜稳态, 抗炎	[41]
组成型雄甾烷受体 Constitutive androstane receptor	CAR	CDCA, LCA	诱导 CD4 ⁺ T 细胞中解毒酶和转运蛋白表达; 诱导抗炎因子 IL-10 表达	[41-42]
G 蛋白偶联受体 5 Takeda G-protein receptor 5	TGR5	LCA>DCA>CDCA>CA	TGR5-cAMP-PKA 轴抑制 NLRP3 炎症小体依赖性炎症; 抑制 NFκB, 减少炎症因子	[43-44]
1-磷酸-鞘氨醇受体 2 Sphingosine 1 phosphate receptor 2	S1PR2	TCA, TDCA, TUDCA, GCA, GDCA	抑制 NF-κB 与 JNK 2 条促炎通路, 下调炎症因子的表达	[45-46]

(liver related homologous 1, LRH1) 和肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α) 形成二聚体并使其失活, 导致细胞色素 P450 家族成员 7A1 (Cytochrome P450 family 7 subfamily A member 1, CYP7A1) 表达减少, 并通过经典途径抑制 BAs 合成^[48-49]。肠道 FXR 的激活会增加成纤维细胞生长因子 -15 (fibroblast growth factor-15, FGF-15) 的表达并导致 FGF-15 的释放, 该 FGF-15 与肝细胞中的 4 型 FGF 受体 (FGF-R4) 结合后, 同样会抑制 CYP7A1^[37]。在肠道中, FXR 控制着许多重要的代谢途径, 包括: 通过诱导 BAs 结合、胆管胆盐分泌和提供替代途径的基底外侧有机溶质转运蛋白 (organic solute transporter alpha-beta, OST α/β) 等途径来维持 BAs 稳态防止 BAs 中毒^[38,50]。内源性 FXR 激动剂包括 CDCA、DCA、LCA 和 CA (亲和力依次递减)^[51]。6 α / β MCA 是除 TCA 之外在小鼠体内发现的两种主要 BAs, 可充当 FXR 拮抗剂^[52-53]。FXR 对于维系肠道屏障的完整性以及强化抗菌防御体系, 同样起着不可或缺的作用。大量研究表明, FXR 通过调节 BAs 代谢可以改善炎症性肠病的发展。在高谷物日粮喂奶牛的研究中发现, 饲喂高谷物日粮奶牛的回肠食糜中, 细菌群落和 BAs 组成发生了变化, 回肠微生物群对 BAs 的代谢能力提高, 导致未结合 BAs 的比例增加。此外, SBAs 库的改变激活了 FXR/FGF19 信号通路, 从而抑制了肝中 BAs 的合成, 导致回肠食糜中 BAs 水平降低, 从而引发奶牛

炎症^[54]。Chen 等^[55]发现, 在结肠炎小鼠模型中, 肝脏合成 CA 的酶胆固醇 12 α -羟化酶 (recombinant cytochrome P450 8B1, CYP8B1) 表达增加, 而 CYP8B1 的过表达使小鼠黏膜屏障修复受损, 从而导致更严重的结肠炎。具体机制显示, CA 通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α) 导致脂肪酸氧化受损和 LGR5⁺ 肠道干细胞更新。此外, Cheng 等^[55]还发现 FXR 的激活抑制了小鼠肝中 CYP8B1 的表达并改善了结肠炎。FGF19-M52 是 FGF19 的类似物, 据报道可抑制小鼠 BAs 合成、调节 BAs 池组成并抑制肠道炎症。全身 FXR 激活降低 BAs 合成, 抑制巨噬细胞产生白细胞介素 -1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 并抑制 T_H1/T_H17 淋巴细胞极化^[56]。

2.2 TGR5 受体

除了激活核受体 FXR 的信号分子作用外, BAs 还激活 TGR5^[57]。在回肠和结肠中, TGR5 的表达量相对较高^[58]。尽管 BAs 的主要靶器官是肝, 但肝中 TGR5 的表达非常低, 人们普遍认为 TGR5 信号在能量和葡萄糖代谢以及消化系统的抗炎中发挥着重要作用^[59]。例如, 在 TGR5 敲除小鼠中观察到紧密连接结构失调和肠通透性显著增加^[60]。TGR5 可分别被 LCA、DCA、CDCA 和 CA 差异性激活。研究表明, 补充 LCA 和 DCA 可减少结肠炎小鼠模

型的肠道炎症,这种抗炎作用部分取决于 TGR5^[44]。炎症性肠病的发病机制与 NLR 家族 pyrin 结构域 3 (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体密切相关^[43, 61]。研究发现,BA 可以通过 TGR5-环磷酸腺苷-蛋白激酶 A (TGR5-cAMP-PKA) 轴抑制 NLRP3 炎症小体依赖性炎症,表明 TGR5 作为减轻炎症性肠病肠道炎症的潜在靶点^[62]。Biagioli 等^[63]发现,激活 TGR5 后通过抑制核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF κ B) 的核转位具有抗炎作用,从而减少促炎介质和细胞因子的产生,进而降低巨噬细胞炎症基因表达 ($TNF-\alpha$ 、 $IL-1$ 、 $IL-6$ 和趋化因子配体 2 (chemokine ligand 2, CCL2) 的 mRNA), 减轻炎症性肠病动物模型的炎症。Azuma 等^[64]在葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的结肠炎和溃疡性结肠炎患者结肠上皮的小鼠模型中表明, DCA 可以通过作为 TGR5 的配体激活蛋白激酶 B 信号通路来减缓结肠上皮细胞环境中的伤口愈合。在 Caco-2 细胞模型中, TGR5 激活可改善脂多糖诱导的跨上皮电阻减少并上调紧密连接蛋白表达,从而增强黏膜屏障功能,从而缓解炎症性肠病^[65]。还有研究表明, TGR5 的激活将结肠巨噬细胞从 M1 促炎表型转变为 M2 抗炎表型,从而缓解小鼠结肠炎^[46, 63]。此外,在炎症刺激后, TGR5 的激动作用减少了巨噬细胞流入结肠固有层^[63],这表明结肠中单核细胞向促炎或抗炎表型的分化受到肠道 TGR5 的调节。

2.3 其他 BA 受体

高浓度的 BA 在机体内具有强大的细胞毒性和促炎作用,因此,BA 除了与 FXR 和 TGR5 结合外,还至少与另外 4 种低亲和力的受体结合,包括 VDR、PXR 和 CAR,以及 S1PR2,从而保护组织免受 BA 的损伤。

由 1, 25-二羟基维生素 D 激活的核受体是 VDR,在结肠中高表达,调节多条重要的生物过程,如细胞代谢、增殖、分化和细胞凋亡^[66]。LCA 及其代谢物 (3-oxoLCA 和异别石胆酸 (isoallo-lithocholic acid, isoalloLCA)) 可以激活 VDR^[67]。有研究表明, LCA 对霉酚酸酯诱导的胃肠道毒性的治疗作用依赖于肠上皮细胞中的 VDR^[66]。同样,肠道中特异性缺乏 VDR 的小鼠对 DSS 诱导的结肠炎表现出更高的敏感性,而 VDR 表达降低可导致溃疡性结肠炎、发育不良和结肠炎相关结直肠癌的发生^[68]。表明 VDR 在肠黏膜屏障功能中具有重要作用。据报道,

LCA 可通过激活 VDR 来改善 $TNF-\alpha$ 诱导的紧密连接蛋白 (ZO-1, occludin 和 claudin-1) 表达和分布的减少。它还显著阻断 $TNF-\alpha$ 介导的氧化应激相关基因沉默信息调节因子 1、核因子红细胞 2 相关因子 2 和血红素加氧酶 1 的下调^[69]。此外, LCA 显著抑制了 $TNF-\alpha$ 诱导的 NF- κ B p-p65 和 p-I κ B- α 的增加^[39]。这表明 LCA 通过 VDR 有效地防止 $TNF-\alpha$ 诱导的肠道屏障降解。在结肠炎动物模型中, VDR 信号通过调节 NF- κ B 通路抑制结肠上皮细胞中低氧诱导因子-1 α 的过度表达,从而抑制干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ) 和 IL-1 β 在这些细胞中的过量产生,并减轻动物模型中结肠炎的发展^[40]。还有研究表明, VDR 可以与 Y 盒结合蛋白 1 物理结合,阻断其核转位,从而改善炎症存在下结肠上皮细胞的死亡^[70]。VDR 与肠道细菌密切相关。VDR 基因在无菌和常规饲养小鼠中的表达不同,肠道中 VDR 表达减少可导致微生物失衡, VDR 抑制 NF- κ B 信号通路,减少有害细菌数量,导致沙门菌感染小鼠死亡。表明该基因在肠道微生物平衡中发挥重要作用^[71]。

PXR 和 CAR 分别是核受体亚家族 1、I 组成员 2 和 3,对应的编号为 NR1I2 和 NR1I3,是调节肠道稳态的关键转录因子。PXR 和 CAR 可以容纳 LCA 和 CDCA,并可作为 LCA 和 CDCA 的传感器^[41],进而调节肠道免疫稳态。研究报道, PXR 激动剂通过抑制 NF- κ B 和降低细胞因子和趋化因子的表达,在 DSS 诱导的结肠炎小鼠中具有抗炎作用。在坏死性结肠炎小鼠模型中,低剂量的 LCA 以 PXR 依赖的方式降低了肠道中 IL-6 的表达^[68]。Uehara 等^[72]也发现,在 DSS 诱导的结肠炎小鼠模型中, PXR 或许能借助下调促炎细胞因子 (如 $TNF-\alpha$ 与 IL-1 β) 的 mRNA 表达水平,进而抑制细胞凋亡,而 CAR 通过诱导 Gadd45b 抑制细胞凋亡。它们都可以保护小鼠免受 DSS 诱导的结肠炎的影响。Chen 等^[42]发现, CAR 是 T 细胞中多药耐药性基因 1 (multidrug resistance gene 1, MDR1) 表达的调节剂, CD4⁺效应 T 细胞中的这种外源转运体 MDR1 对于维持共轭 BA 存在下的肠道稳态至关重要,可保护小鼠小肠免受 BA 毒性和其他炎症反应的影响。CAR 的激活不仅可以诱导小肠固有层 CD4⁺T 效应细胞中解毒酶和转运蛋白的表达,还可以诱导关键抗炎细胞因子 IL-10 的表达。

S1PR2 在回肠和结肠中高表达,已知 S1PR2 的

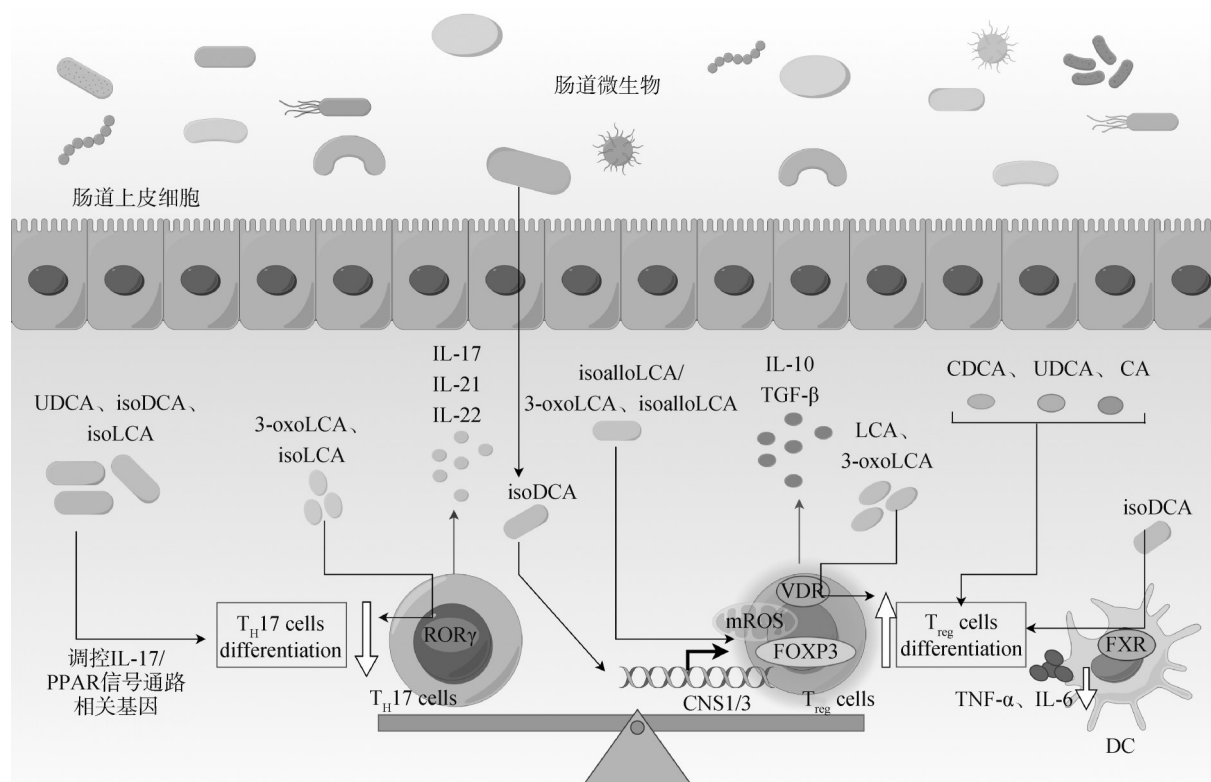
BAs 配体包括 TCA、TDCA、TUDCA、GCA 和 GDCA^[46]。研究发现,DCA 剂量依赖性地增加了结肠炎小鼠模型中 S1PR2 的表达。同时,至少在一定程度上,DCA 诱导的 NLRP3 炎性体激活是通过刺激 S1PR2 下游的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2)信号通路促进组织蛋白酶 B 的释放来维持机体炎症平衡^[73]。ERK1/2 是一类高度保守分布的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可通过上调 c-Jun 氨基末端激酶(c-jun n-terminal kinases, JNK)基因表达介导炎症反应,而蛋白激酶 B 在调控细胞凋亡、生存中发挥关键作用,与炎症的发生发展密切相关^[74]。当机体发生炎症反应时, S1PR2 还可通过降低关键因子蛋白激酶 B 抑制 NF- κ B 与 JNK 2 条促炎通路,下调炎症因子的表达,缓解过度的炎症反应^[45]。Chen 等^[75]发现, S1PR2 在肠上皮细胞中大量表达,刺激肠上皮细胞增殖和迁移。研究发现, S1PR2 还可能通过影响鞘氨醇激酶 2(sphingosine kinase, SphK2)、组蛋白去乙酰化酶 1(histone deacetylase1, HDAC1)、HDAC2 和 ERK1/2 信号通路的表达水平来影响肠上皮细胞。在炎症性肠病患者和 DSS 诱导结肠炎动物的肠黏膜维管束内皮细胞和巨噬细胞中,以及体外脂多糖处理的维管束内皮细胞和巨噬细胞中, S1PR2 的表达均显著增强^[76]。敲低或抑制 S1PR2 表达可显著降低维管束内皮细胞和巨噬细胞中 RhoA 和 ROCK1 的表达,而有研究发现 RhoA/ROCK 途径可以抑制细胞参与焦亡,并且减轻炎症^[77],表明 S1PR2 在肠上皮细胞增殖和屏障维持中发挥重要作用。综上所述, BAs 通过与特异性受体的结合可在调节 BAs 代谢、维持肠道屏障完整性、改善炎症性肠病和降低促炎细胞因子等方面发挥重要作用。

3 肠道微生物介导的 SBAs 代谢对肠黏膜 T_H17/T_{reg} 细胞稳态的影响

通过与宿主受体和微生物群的相互作用, BAs 可以调节免疫细胞中的多种炎症途径。BAs 在失调时具有促炎性和细胞毒性^[25]。研究表明,高水平的 SBAs,如 LCA 和 DCA 似乎会中断猪肠上皮细胞中紧密连接蛋白的表达,并且 LCA 可以刺激促炎细胞因子的产生^[78]。而免疫系统有特定的机制来应对肠道固有层中的 BAs 毒性。独特的淋巴细胞群相互配合,共同维持着肠道免疫系统的稳定,其中 T_H17/T_{reg} 间的平衡状态尤为关键,对肠道免疫稳态

的维系起到了重要作用。奶山羊肝组织单细胞测序结果证明, T 细胞最有可能来自外周循环或肠道,肝中 CCR9 源于肠道,进一步说明肠道中 T 细胞稳态对维持整个机体免疫的重要作用^[79]。 T_H17 细胞属于 $CD4^+$ T 细胞,它能产生如 IL-17、IL-21 以及 IL-22 等细胞因子^[80]。 T_{reg} 细胞主要凭借分泌转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和 IL-10 这类抗炎细胞因子,来对免疫细胞的活性产生抑制作用,以此实现对炎症反应的调控^[81]。 T_H17 细胞与 T_{reg} 细胞之间存在关联,体现在分化过程以及功能抑制层面,二者共享由 TGF- β 介导的信号传导途径。研究显示,当存在 IL-6 或者 IL-21(与 TGF- β 共同作用)这类促炎性细胞因子时,初始 $CD4^+$ T 细胞会向 T_H17 细胞分化;反之,如果不存在促炎性细胞因子,初始 $CD4^+$ T 细胞便会朝着 T_{reg} 细胞分化^[82],一旦这种平衡遭到破坏,将会导致包括炎症性肠病在内的各类自身免疫性疾病。BAs 对肠黏膜 T_H17/T_{reg} 细胞平衡影响的机制见图 2。

叉头盒 P3 调节性 T 细胞(ForkheadboxP3 regulatory T cell, Foxp3⁺ T_{reg})存在于肠道固有层,在维持肠道内环境稳定、降低炎症信号方面起着关键作用。与胸腺中的 T_{reg} 细胞(thymic T_{reg} , t T_{reg})有所区别,肠道 T_{reg} 细胞包含这样一个亚群:它们不表达 Helios 和 Nrpl 分子,不过,这类归属于外周 T_{reg} 细胞(peripheral T_{reg} , p T_{reg})的细胞,却会表达转录因子类维生素 A 相关孤儿受体(retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor- γ , ROR γ),因此,这类 T_{reg} 细胞也被称为 ROR γ^+ T_{reg} ^[83-84]。Song 等^[85]报道,用鼠 PBAs(CA、CDCA 和 UDCA)或 SBAs(3-oxoLCA 和 LCA)处理的小鼠表现出丰富的结肠 ROR γ^+ p T_{reg} 细胞群。LCA 的异构体异别石胆酸(isoallolithocholic acid, isoalloLCA)可以增强 T_{reg} 细胞的分化,但具体机制还不完全清楚。Godlewska 等^[29]认为, isoalloLCA 能够促进线粒体活性氧的产生,导致 Foxp3 的表达增强,并体外调节 T 细胞的分化。Hang 等^[9]认为, isoalloLCA 可增加保守非编码序列 3(CNS3)的表达,增加开放染色质结构的形成,并促进 Foxp3 启动子区的 H3K27ac,从而增加 T_{reg} 细胞中 Foxp3 的表达。这种机制在促进 T_{reg} 分化的小分子中是独特的。还有研究表明, isoalloLCA 通过核激素受体亚家族 4A 组成员 1(nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1, NR 4A 1)诱导幼稚 T 细胞分化为 T_{reg} 细胞;



T_H17 细胞能够产生如 IL-17、IL-21、IL-22 等具有促炎作用的细胞因子;与之相对, T_{reg} 细胞则分泌 IL-10、TGF β 这类发挥抗炎功效的细胞因子。3-oxoLCA 和 isoLCA 通过结合 ROR γ 抑制 T_H17 细胞分化。UDCA、isoDCA 和 isoLCA 通过调控 T_H17 细胞分化/IL-17/PPAR 信号通路相关基因的表达,抑制 T_H17 细胞分化。isoalloLCA 或者 3-oxoLCA 和 isoalloLCA 的组合可以促进线粒体活性氧的产生,通过 Foxp3 调节 T 细胞分化;3-oxoLCA 和 LCA 的组合能够维持 T_{reg} 细胞亚群的高频率;CA、CDCA 和 UDCA 可促进 T_{reg} 细胞分化;3 β -羟基脱氧胆酸激活 FXR,为树突状细胞提供抗炎表型,促进 T_{reg} 细胞分化

T_H17 cells secrete pro-inflammatory cytokines such as IL-17, IL-21, and IL-22, and T_{reg} cells secrete anti-inflammatory cytokines such as IL-10 and TGF β . 3-Oxocitric acid and isocitric acid inhibit T_H17 cell differentiation by binding to ROR γ t. UDCA, isoDCA and isoLCA inhibit differentiation of -TH17 cells by regulating the expression of genes related to -TH17 cell differentiation/IL-17/PPAR signaling pathway. Isoallocatolic acid or 3-oxoLCA and isoalloLCA promotes mitochondrial reactive oxygen species production and regulates T-cell differentiation via Foxp3. The combination of 3-oxoLCA and LCA was able to maintain a high frequency of T_{reg} cell subsets. CA, CDCA, and UDCA promoted T_{reg} cell differentiation, and 3 β -hydroxydeoxycholic acid activated the FXR, which provides an anti-inflammatory phenotype for DCs and promotes T_{reg} cell differentiation

图2 次级胆汁酸影响肠道 T_H17/T_{reg} 细胞平衡机制图(本图由 Figdraw 绘制)

Fig. 2 Influence of secondary bile acids on intestinal T_H17/T_{reg} cell balance (This figure was drawn by Figdraw)

isoalloLCA 处理使得 Foxp3 基因座上 NR 4A 1 的结合增加,从而导致 Foxp3 基因转录增强^[86]。尽管对于 isoalloLCA 促进 T_{reg} 细胞分化的机制还有待进一步研究,但可以确定的是,isoalloLCA 通过增加 Foxp3 的表达来促进 T_{reg} 细胞的分化。Campbell 等^[87]发现,异脱氧胆酸(isodeoxycholic acid, isoDCA)激活 FXR,为树突状细胞(dendritic cells, DCs)提供抗炎表型,如降低促炎细胞因子、TLRs (Toll样受体)和抗原呈递相关分子的表达,从而促

进 Foxp3⁺ T_{reg} 细胞的产生。与具有功能拟杆菌属的小鼠相比,被工程拟杆菌属定植的无菌小鼠结肠中 ROR γ t⁺ Foxp3⁺ T_{reg} 细胞的数量更少,而不能将 DCA 转化为 isoDCA。此外,产生 isoDCA 的细菌在体内以保守非编码序列 1(CNS1)依赖的方式促进 p T_{reg} 细胞的产生。Biagioli 等^[88]研究表明,3-oxo-DCA 等胆汁酸能够调节巨噬细胞和 T 细胞的极化,促进 M2 型巨噬细胞和 T_{reg} 细胞的发育,抑制 T_H17 细胞的分化,此外,3-oxo-DCA 还能够逆转 DSS 诱

导的结肠炎小鼠模型中的肠道菌群失调和炎症反应。还有研究表明,在回肠屏障受损时,分泌促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-6和TNF- α)的细菌(大肠杆菌、丹毒杆菌、肺炎链球菌和化脓性链球菌)的丰度增加^[79]。异石胆酸(isolithocholic acid, isoLCA)通过VDR调节表达ROR γ t的结肠Foxp3⁺T_{reg}细胞,并改善其对炎症性结肠炎的易感性^[85]。在炎症性肠病患者体内3-oxoLCA/isoLCA水平降低,参与3-oxoLCA/isoLCA生物合成的细菌基因3 α -羟基类固醇脱氢酶的相对丰度降低,也从侧面印证了其对炎症性肠病的改善作用^[24]。Wang等^[79]在奶山羊的研究中发现,回肠SBAs(UDCA、isoDCA和isoLCA)通过调控T_H17细胞分化/IL-17/PPAR信号通路相关基因的表达,抑制T_H17细胞分化,促进T_{reg}细胞增殖。

相较于T_{reg}细胞,SBAs对T_H17细胞分化影响的研究较少。仅有的研究表明,3-oxoLCA、isoLCA和石胆酸-3-硫酸酯通过结合T_H17亚群的主要调控因子ROR γ t并抑制其转录活性来抑制T_H17细胞的分化^[9]。Xiao等^[89]研究发现,石胆酸的硫酸化产物3-硫酸盐比3-oxoLCA与ROR γ t表现出更好的结合效果,并选择性地抑制T_H17细胞分化,但对T_H1、T_H2、和T_{reg}细胞没有影响。Zhu等^[90]研究表明,NorUDCA可通过mTORC1信号通路减少T_H17效应功能和细胞分化,增加T_{reg}细胞数量,NorUDCA处理的小鼠表现为炎症反应降低,肠道结构更加完整。T_{reg}细胞和T_H17细胞具有相互的发育途径,说明SBAs可以改变他们之间的平衡。此外,BAs受体FXR和TGR5也调节先天免疫和T_H17/T_{reg}细胞平衡^[91]。利用FXR激动剂刺激炎症性肠病患者,固有层单核细胞中促炎性细胞因子IL-17、IFN- γ 和TNF的分泌明显减少^[92]。与CD4⁺T细胞共培养的巨噬细胞的TGR5活化抑制了培养上清液中IL-17的释放^[93]。因此,FXR和TGR5激动剂可用于炎症性肠病的治疗。还有研究表明,在免疫调节中最高亲和力的配体未必能保证最显著的效果,例如,通过isoDCA(低亲和力)激活FXR,而不是CDCA、DCA、LCA、CA或UDCA(高亲和力)对DCs进行编程,诱导体外T_{reg}细胞分化^[87]。还有研究表明,在体内,isoalloLCA并不足以影响T_{reg}细胞池,但与3-oxoLCA联合使用可增加结肠T_{reg}细胞池。在后续的研究中进一步证明了SBAs及其组合作用背后的复杂性,BAs(包括LCA或3-oxoLCA)都无法影

响体内T_H17反应;当筛选诱导T_{reg}细胞分化的能力时,3-oxoLCA和LCA的组合能够在体内维持该细胞亚群的高频率,并且取决于T_{reg}细胞上的VDR表达^[85]。因此,肠道菌群代谢产物BAs及其衍生物在T_H17/T_{reg}平衡中发挥重要作用,能够维持肠道健康稳态,进而参与塑造机体免疫,但具体机制还有待进一步研究。

4 小 结

肠道微生物在肠黏膜免疫中的作用是不可或缺的,它们的代谢作用已经通过代谢组学和细菌谱被广泛研究。BAs在肠道内被细菌代谢成各种构型及其衍生物,而BAs又反过来重塑肠道微生物群落。BAs通过与BAs受体的相互作用在调节BAs代谢、维持肠道屏障完整性、改善炎症性肠病和降低促炎细胞因子的表达中发挥关键作用;同时作为关键的信号分子调节肠道内T_H17和T_{reg}细胞的平衡,进而调节肠道免疫。肠道菌群、BAs、BAs受体、免疫细胞和细胞因子之间错综复杂的互作关系网络对维持机体正常免疫至关重要,进一步解析其中复杂互作关系有助于塑造动物机体免疫,可为未来畜牧业的生产应用提供新的方向。

参考文献(References):

- [1] SHI L S, JIN L H, HUANG W D. Bile acids, intestinal barrier dysfunction, and related diseases[J]. *Cells*, 2023, 12(14):1888.
- [2] SIMBRUNNER B, TRAUNER M, REIBERGER T. Therapeutic aspects of bile acid signalling in the gut-liver axis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(10):1243-1262.
- [3] FOLEY M H, O'FLAHERTY S, ALLEN G, et al. Lactobacillus bile salt hydrolase substrate specificity governs bacterial fitness and host colonization[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(6):e2017709118.
- [4] JIA W, XIE G, JIA W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2):111-128.
- [5] GADALETA R M, GARCIA-IRIGOYEN O, CARIELLO M, et al. Fibroblast growth factor 19 modulates intestinal microbiota and inflammation in presence of farnesoid X receptor[J]. *EBioMedicine*, 2020, 54:102873.
- [6] SORBARA M T, PAMER E G. Microbiome-based

- therapeutics [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20 (6) : 365-380.
- [7] DEVLIN A S, FISCHBACH M A. A biosynthetic pathway for a prominent class of microbiota-derived bile acids[J]. *Nat Chem Biol*, 2015, 11(9) : 685-690.
- [8] JAROCKI P, TARGONSKI Z. Genetic diversity of bile salt hydrolases among human intestinal bifidobacteria [J]. *Curr Microbiol*, 2013, 67(3) : 286-292.
- [9] HANG S, PAIK D, YAO L, et al. Bile acid metabolites control T_H17 and T_{reg} cell differentiation [J]. *Nature*, 2019, 576(7785) : 143-148.
- [10] LEE J Y, HALL J A, KROEHLING L, et al. Serum amyloid a proteins induce pathogenic Th17 Cells and promote inflammatory disease [J]. *Cell*, 2020, 18(1) : 70-91. e16.
- [11] JOSEFOWICZ S Z, NIEC R E, KIM H Y, et al. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal T_H2 inflammation [J]. *Nature*, 2012, 482 (7385) : 395-399.
- [12] LEE M H, NUCCIO S P, MOHANTY I, et al. How bile acids and the microbiota interact to shape host immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24 (11) : 798-809.
- [13] JONES B V, BEGLEY M, HILL C, et al. Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (36) : 13580-13585.
- [14] SONG Z W, CAI Y Y, LAO X Z, et al. Taxonomic profiling and populational patterns of bacterial bile salt hydrolase (BSH) genes based on worldwide human gut microbiome[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1) : 9.
- [15] BUSTOS A Y, DE VALDEZ G F, FADDA S, et al. New insights into bacterial bile resistance mechanisms: the role of bile salt hydrolase and its impact on human health[J]. *Food Res Int*, 2018, 112 : 250-262.
- [16] MARCHESINI M I, CONNOLLY J, DELPINO M V, et al. *Brucella abortus* choloylglycine hydrolase affects cell envelope composition and host cell internalization[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12) : e28480.
- [17] CHAND D, AVINASH V S, YADAV Y, et al. Molecular features of bile salt hydrolases and relevance in human health[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(1) : 2981-2991.
- [18] DEVENDRAN S, SHRESTHA R, ALVES J M P, et al. ATCC 35704: Integration of nutritional requirements, the complete genome sequence, and global transcriptional responses to bile acids[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2019, 85(7) : e00052-00019.
- [19] DEGIROLAMO C, RAINALDI S, BOVENGA F, et al. Microbiota modification with probiotics induces hepatic bile acid synthesis via downregulation of the Fxr-Fgf15 axis in mice [J]. *Cell Rep*, 2014, 7 (1) : 12-18.
- [20] 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.
- [21] 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 Meta*, 2016, 24(1) : 41-50.
- [22] FUNABASHI M, GROVE T L, WANG M, et al. A metabolic pathway for bile acid dehydroxylation by the gut microbiome [J]. *Nature*, 2020, 582 (7813) : 566-570.
- [23] ZHENG M M, WANG R F, LI C X, et al. Two-step enzymatic synthesis of ursodeoxycholic acid with a new 7 β -hydroxysteroid dehydrogenase from *Ruminococcus torques* [J]. *Process Biochem*, 2015, 50(4) : 598-604.
- [24] PAIK D, YAO L N, ZHANG Y C, et al. Human gut bacteria produce T_H17-modulating bile acid metabolites [J]. *Nature*, 2022, 603(7903) : 907-912.
- [25] CHEN M L, TAKEDA K, SUNDRUD M S. Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation [J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12 (4) : 851-861.
- [26] BEGLEY M, GAHAN C G M, HILL C. The interaction between bacteria and bile [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2005, 29(4) : 625-651.
- [27] NOH D O, GILLILAND S E. Influence of bile on cellular integrity and beta-galactosidase activity of *Lactobacillus acidophilus* [J]. *J Dairy Sci*, 1993, 76 (5) : 1253-1259.
- [28] SORG J A, SONENSHEIN A L. Inhibiting the initiation of spore germination using analogs of chenodeoxycholic acid, a bile acid [J]. *J Bacteriol*, 2010, 192(19) : 4983-4990.
- [29] GODLEWSKA U, BULANDA E, WYPYCH T P. Bile acids in immunity: Bidirectional mediators between the host and the microbiota [J]. *Front Immunol*, 2022, 13 : 949033.
- [30] NIE Y F, HU J, YAN X H. Cross-talk between bile acids and intestinal microbiota in host metabolism and health [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16 (6) :

- 436-446.
- [31] THANISSERY R, WINSTON J A, THERIOT C M. Inhibition of spore germination, growth, and toxin activity of clinically relevant strains by gut microbiota derived secondary bile acids[J]. *Anaerobe*, 2017, 45: 86-100.
- [32] LIN Z S, FENG Y, WANG J P, et al. Microbiota governs host chenodeoxycholic acid glucuronidation to ameliorate bile acid disorder induced diarrhea [J]. *Microbiome*, 2025, 13(1):36.
- [33] ZHANG T, HASEGAWA Y, WALDOR M K. Enteric bacterial infection stimulates remodelling of bile metabolites to promote intestinal homeostasis[J]. *Nat Microbiol*, 2024, 9(12):3376-3390.
- [34] TICHO A L, MALHOTRA P, DUDEJA P K, et al. Bile acid receptors and gastrointestinal functions [J]. *Liver Res*, 2019, 3(1):31-39.
- [35] TILG H, ADOLPH T E, TRAUNER M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications [J]. *Cell Meta*, 2022, 34(11):1700-1718.
- [36] DICKS L, GRAEVENITZ K S V, PREHN C, et al. Bile acid profiles and messenger RNA expression of bile acid-related genes in the liver of dairy cows with high versus normal body condition [J]. *J Dairy Sci*, 2024, 107(10):8688-8708.
- [37] INAGAKI T, MOSCHETTA A, LEE Y-K, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(10):3920-3925.
- [38] CLAUDEL T, STAELS B, KUIPERS F. The farnesoid X receptor: a molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(10):2020-2030.
- [39] 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- κ B dependent mechanism in Caco-2 cells[J]. *Toxicol Lett*, 2019, 316:109-118.
- [40] XUE G, GAO R F, LIU Z Z, et al. Vitamin D/VDR signaling inhibits colitis by suppressing HIF-1 activation in colonic epithelial cells [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 320 (5) : G837-G846.
- [41] POUDEL S, HUBER A D, CHEN T S. Regulation of nuclear receptors PXR and CAR by small molecules and signal crosstalk: roles in drug metabolism and beyond [J]. *Drug Metab Dispos*, 2023, 51 (2) : 228-236.
- [42] CHEN M L, HUANG X S, WANG H T, et al. CAR directs T cell adaptation to bile acids in the small intestine[J]. *Nature*, 2021, 593(7857):147-151.
- [43] ZHEN Y, ZHANG H. NLRP3 Inflammasome and inflammatory bowel disease[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:276.
- [44] SINHA S R, HAILESELAASSIE Y, NGUYEN L P, et al. Dysbiosis-induced secondary bile acid deficiency promotes intestinal inflammation [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(4):659-670.
- [45] SONG W S, PARK H M, HA J M, et al. Discovery of glycocholic acid and taurochenodeoxycholic acid as phenotypic biomarkers in cholangiocarcinoma [J]. *Sci Rep*, 2018, 8:11088.
- [46] FIORUCCI S, CARINO A, BALDONI M, et al. Bile acid signaling in inflammatory bowel diseases [J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(3):674-693.
- [47] 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.
- [48] WANG H, CHEN J, HOLLISTER K, et al. Endogenous bile acids are ligands for the nuclear receptor FXR/BAR [J]. *Mol Cell*, 1999, 3 (5) : 543-553.
- [49] PARKS D J, BLANCHARD S G, BLEDSOE R K, et al. Bile acids; natural ligands for an orphan nuclear receptor[J]. *Science*, 1999, 284(5418):1365-1368.
- [50] WANG Y-D, CHEN W-D, MOORE D D, et al. FXR: a metabolic regulator and cell protector[J]. *Cell Res*, 2008, 18(11):1087-1095.
- [51] FIORUCCI S, DISTRUTTI E. Bile acid-activated receptors, intestinal microbiota, and the treatment of metabolic disorders [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21 (11):702-714.
- [52] LI F, JIANG C T, KRAUSZ K W, et al. Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity [J]. *Nat Commun*, 2013, 4:2384.
- [53] JIANG C T, XIE C, LV Y, et al. Intestine-selective farnesoid X receptor inhibition improves obesity-related metabolic dysfunction[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:10166.
- [54] VAVASSORI P, MENCARELLI A, RENGÀ B, et al. The bile acid receptor FXR is a modulator of intestinal innate immunity [J]. *J Immunol*, 2009, 183 (10):6251-6261.

- [55] CHEN L, JIAO T Y, LIU W W, et al. Hepatic cytochrome P450 8B1 and cholic acid potentiate intestinal epithelial injury in colitis by suppressing intestinal stem cell renewal[J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(9):1366-1981.
- [56] SHI T, MALIK A, VOM HOFE A Y, et al. Farnesoid X receptor antagonizes macrophage-dependent licensing of effector T lymphocytes and progression of sclerosing cholangitis [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(675):eabi4354.
- [57] MARUYAMA T, MIYAMOTO Y, NAKAMURA T, et al. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR) [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 298(5):714-719.
- [58] KAWAMATA Y, FUJII R, HOSOYA M, et al. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(11):9435-9440.
- [59] SEPE V, RENG A B, FESTA C, et al. Investigation on bile acid receptor regulators. Discovery of cholanoic acid derivatives with dual G-protein coupled bile acid receptor 1 (GPBAR1) antagonistic and farnesoid X receptor (FXR) modulatory activity [J]. *Steroids*, 2016, 105:59-67.
- [60] CIPRIANI S, MENCARELLI A, CHINI M G, et al. The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10):e25637.
- [61] SCHRODER K, TSCHOPP J. The Inflammasomes [J]. *Cell*, 2010, 140(6):821-832.
- [62] GUO C S, XIE S J, CHI Z X, et al. Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome [J]. *Immunity*, 2016, 45(4):802-816.
- [63] BIAGIOLI M, CARINO A, CIPRIANI S, et al. The bile acid receptor GPBAR1 regulates the M1/M2 phenotype of intestinal macrophages and activation of GPBAR1 rescues mice from murine colitis [J]. *J Immunol*, 2017, 199(2):718-733.
- [64] AZUMA Y, UCHIYAMA K, SUGAYA T, et al. Deoxycholic acid delays the wound healing of colonic epithelial cells via transmembrane G-protein-coupled receptor 5[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(1):134-143.
- [65] ZHAI Z, NIU K M, LIU Y C, et al. The gut microbiota-bile acids-TGR5 axis mediates leaf extract alleviation of injury to colonic epithelium integrity[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12:727681.
- [66] ZHANG D, LV W, Xu Y, et al. Microbial bile acid metabolite ameliorates mycophenolate mofetil-induced gastrointestinal toxicity through vitamin D₃ receptor [J]. *Am J Transplant*, 2024, 24(7):1132-1145.
- [67] KELLERMANN L, JENSEN K B, BERGENHEIM F, et al. Mucosal vitamin D signaling in inflammatory bowel disease [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(11):102672.
- [68] THIBAUT M M, BINDELS L B. Crosstalk between bile acid-activated receptors and microbiome in entero-hepatic inflammation [J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(3):223-236.
- [69] LONG X Q, LIU M-Z, LIU Z-H, et al. Bile acids and their receptors: Potential therapeutic targets in inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(27):4252-4270.
- [70] WANG X Y, GE X J, LIAO W, et al. ZFP36 promotes mRNA degradation to facilitate cell death in oral and colonic epithelial cells [J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1):85.
- [71] JIA E T, LIU Z Y, PAN M, et al. Regulation of bile acid metabolism-related signaling pathways by gut microbiota in diseases [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2019, 20(10):781-792.
- [72] UEHARA D, TOJIMA H, KAKIZAKI S, et al. Constitutive androstane receptor and pregnane X receptor cooperatively ameliorate DSS-induced colitis [J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(2):226-235.
- [73] PATHAK P, CHIANG J Y L. Sterol 12 α -hydroxylase aggravates dyslipidemia by activating the ceramide/mTORC1/SREBP-1C Pathway via FGF21 and FGF15[J]. *Gene Expr*, 2019, 19(3):161-173.
- [74] OH S E, MOURADIAN M M. Cytoprotective mechanisms of DJ-1 against oxidative stress through modulating ERK1/2 and ASK1 signal transduction [J]. *Redox Biol*, 2018, 14:211-217.
- [75] CHEN T Z, GU K E, LIN R Y, et al. The function of Sphingosine-1-phosphate receptor 2 (S1PR2) in maintaining intestinal barrier and inducing ulcerative colitis[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5):13703-13717.
- [76] WANG X W, CHEN S H, XIANG H, et al. S1PR2/RhoA/ROCK1 pathway promotes inflammatory bowel disease by inducing intestinal vascular endothelial barrier damage and M1 macrophage polarization [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 201:115077.
- [77] LIN T, PENG M, ZHU Q, et al. S1PR2 participates

- in intestinal injury in severe acute pancreatitis by regulating macrophage pyroptosis [J]. *Front Immunol*, 2024, 17;15:1405622.
- [78] LIN S, YANG X M, YUAN P Q, et al. Undernutrition shapes the gut microbiota and bile acid profile in association with altered gut-liver FXR signaling in weaning pigs [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(13):3691-3701.
- [79] WANG Y, CHEN X, HUWS S A, et al. Ileal microbial microbiome and its secondary bile acids modulate susceptibility to nonalcoholic steatohepatitis in dairy goats [J]. *Microbiome*, 2024, 12(1):247.
- [80] SARA VIA J, CHAPMAN N M, CHI H. Helper T cell differentiation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(7):634-643.
- [81] MAYNE C G, WILLIAMS C B. Induced and natural regulatory T cells in the development of inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(8):1772-1788.
- [82] BETTELLI E, CARRIER Y, GAO W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector T_H17 and regulatory T cells [J]. *Nature*, 2006, 441(7090):235-238.
- [83] SEFIK E, GEVA-ZATORSKY N, OH S, et al. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of ROR γ ⁺ regulatory T cells [J]. *Science*, 2015, 349(6251):993-997.
- [84] MA S, PATEL S A, ABE Y, et al. ROR γ t phosphorylation protects against T cell-mediated inflammation [J]. *Cell Rep*, 2022, 38(11):110520.
- [85] SONG X Y, SUN X M, OH S F, et al. Microbial bile acid metabolites modulate gut ROR γ regulatory T cell homeostasis [J]. *Nature*, 2020, 577(7790):410-415.
- [86] LI W, HANG S Y, FANG Y, et al. A bacterial bile acid metabolite modulates T activity through the nuclear hormone receptor NR4A1 [J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(9):1366-1377.
- [87] CAMPBELL C, MCKENNEY P T, KONSTANTINOVSKY D, et al. Bacterial metabolism of bile acids promotes generation of peripheral regulatory T cells [J]. *Nature*, 2020, 581(7809):475-479.
- [88] BIAGIOLI M, DI GIORGIO C, MASSA C, et al. Microbial-derived bile acid reverses inflammation in IBD via GPBAR1 agonism and ROR γ t inverse agonism [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 181:117731.
- [89] XIAO R, LEI K, KUOK H, et al. Synthesis and identification of lithocholic acid 3-sulfate as ROR γ t ligand to inhibit Th17 cell differentiation [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 112(4):835-843.
- [90] ZHU C, BOUCHERON N, AL-RUBAYE O, et al. 24-Nor-ursodeoxycholic acid improves intestinal inflammation by targeting T_H17 pathogenicity and transdifferentiation [J]. *Gut*, 74(7):1079-1093.
- [91] FIORUCCI S, BIAGIOLI M, ZAMPELLA A, et al. Bile acids activated receptors regulate innate immunity [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1853.
- [92] 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.
- [93] YANG J L, HU J P, FENG L J, et al. Decreased expression of TGR5 in vugt-koyanagi-harada (VKH) disease [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020, 28(2):200-208.

(编辑 范子娟)