

## 胆汁酸与糖脂代谢的研究进展

于恒彩<sup>1,2</sup>, 侯少聪<sup>1</sup>, 崔冰<sup>1</sup>, 李平平<sup>1\*</sup>

(1. 中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050;  
2. 山东第一医科大学附属省立医院药学部, 山东 济南 250021)

**摘要:** 近年来胆汁酸 (bile acids, BAs) 作为信号分子被人们所关注。BAs 主要通过核受体法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 和膜受体 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 (transmembrane G protein-coupled receptor 5, TGR5) 发挥调节糖脂代谢的作用。FXR 和 TGR5 高表达于肠道。本文总结了 BAs 的合成、循环和调节, 以及其激动肝脏 FXR、抑制或激动肠道 FXR 和 TGR5 对糖脂代谢的影响, 进一步从小异源二聚体伴侣 (small heterodimer partner, SHP)、成纤维细胞生长因子 15/19 (fibroblast growth factor 15/19, FGF15/19)、神经酰胺 (ceramide) 和胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 等相关信号通路阐述了 BAs 调节糖脂代谢的分子机制, 以期为基础和临床研究提供参考。

**关键词:** 胆汁酸; 糖脂代谢; 肠道; 法尼醇 X 受体; 膜受体 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2020)07-1419-12

## Research progress on the role of bile acids in regulating glycolipid metabolism

YU Heng-cai<sup>1,2</sup>, HOU Shao-cong<sup>1</sup>, CUI Bing<sup>1</sup>, LI Ping-ping<sup>1\*</sup>

(1. State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; 2. Department of Pharmacy, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China)

**Abstract:** Bile acids (BAs) are increasingly being appreciated as signaling molecules. Studies have shown that BAs regulate glucose and lipid metabolism mainly through the intracellular nuclear receptor farnesoid X receptor (FXR) and the transmembrane G protein-coupled receptor 5 (TGR5). FXR and TGR5 are highly expressed in the intestine. This article summarizes the synthesis, circulation, and regulation of BAs, as well as the effects of BAs on glycolipid metabolism through activation of liver FXR and inhibition or activation of intestinal FXR and TGR5. Furthermore, we illustrate the molecular mechanism of BAs on glycolipid metabolism by the relevant signaling pathways, including small heterodimer partner (SHP), fibroblast growth factor 15/19 (FGF15/19), ceramide and glucagon like peptide-1 (GLP-1). This review may serve as a reference for basic and clinical studies.

**Key words:** bile acid; glycolipid metabolism; intestine; farnesoid X receptor; transmembrane G protein-coupled receptor 5

收稿日期: 2020-05-19; 修回日期: 2020-06-19.

基金项目: 国家重点研发计划 (2017YFA0205400); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2016-I2M-4-001); 国家自然科学基金资助项目 (81622010, 81770800, 81703588); 北京高校卓越青年科学家 (BJJWZYJH01201910023028); 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费 (2017PT31046, 2018RC350004).

\*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-83161187, E-mail: lipp@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0781

糖脂代谢紊乱是肥胖、2型糖尿病和非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 等疾病的主要临床表现, 并可诱发心脑血管等疾病<sup>[1]</sup>。长期以来, 胆汁酸 (bile acids, BAs) 被认为仅仅溶解胆囊中胆固醇、促进肠道脂质乳化和吸收<sup>[2]</sup>, 但是自从 1999 年报道 BAs 是法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 的自然配体<sup>[3-5]</sup>以来, BAs 作为信号分子日益被人们所

关注。研究报道,胆汁酸主要通过核受体 FXR 和膜受体 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 (transmembrane G protein-coupled receptor 5, TGR5) 发挥调节糖脂代谢的作用<sup>[6-9]</sup>。FXR 和 TGR5 在多种组织中均有表达,但是 FXR 高表达于肝脏、回肠和结肠, TGR5 高表达于肠内分泌细胞、胆囊和胆管<sup>[8]</sup>。本文主要就 BAs 通过肝肠 FXR 与肠道 TGR5 调节糖脂代谢的作用及机制进行系统综述,为后续基础及临床研究提供参考。

## 1 胆汁酸的代谢

### 1.1 胆汁酸合成

BAs 是胆汁的重要成分,为双亲性类固醇分子,由肝脏胆固醇专一合成。BAs 合成有两条主要途径:经典途径和替代途径。经典途径始于细胞质和内质网中胆固醇的甾体环的修饰(包括羟化、异构化、还原和脱羟基),然后是线粒体中甾体侧链氧化和过氧化物酶体中侧链的氧化裂解。替代途径始于甾体侧链的氧化,然后是甾体环的修饰和甾体侧链的氧化裂解<sup>[10]</sup>。经典途径主要合成胆酸(cholic acid, CA)和鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acids, CDCA),细胞色素 P450 家族 7 亚家族 A 成员 1 (cytochrome P450 family 7 subfamily A member 1, CYP7A1) 是经典途径的起始酶,也是限速酶,决定 BAs 合成量的多少;细胞色素 P450 家族 8 亚家族 B 成员 1 (cytochrome P450 family 8 subfamily B member 1, CYP8B1) 是 CA 合成的必需酶,决定 CA 和 CDCA 产物的比例<sup>[11]</sup>。替代途径起始于细胞色素 P450 家族 27 亚家族 A 成员 1 (cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1, CYP27A1), 该酶将胆固醇转化为 27-羟基胆固醇,然后经过细胞色素 P450 家族 7 亚家族 B 成员 1 (cytochrome P450 family 7 subfamily B member 1, CYP7B1) 羟化和一系列的酶促反应,主要合成 CDCA。在正常生理情况下,人体替代途径合成的胆汁酸量不到胆汁酸总量的 10%<sup>[12]</sup>,而啮齿动物替代途径对胆汁酸合成的贡献与经典途径大致相同<sup>[10]</sup>。

BAs 按其来源分为初级胆汁酸和次级胆汁酸,人类的初级胆汁酸为 CA 和 CDCA,鼠类的为 CA、CDCA、熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)和鼠胆酸(muricholic acids, MCAs),后者包括  $\alpha$ MCA 和  $\beta$ MCA,其中  $\beta$ MCA 占主要部分。在人类结肠中,初级结合型胆汁酸首先被胆汁酸盐水解酶(bile acid salt hydrolysis enzyme, BSH)水解成游离型胆汁酸,经过差向异构生成 UDCA,经过 7 $\alpha$ -脱羟基酶生成次级胆汁酸脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和石胆酸(lithocholic acid, LCA),在鼠类中,则可以生成猪胆酸(hyocholic acid, HCA)、鼠脱氧胆酸(murideoxycholic acid, MDCA)、 $\omega$ MCA、猪去氧胆酸(hyodeoxycholic acid, HDCA)、

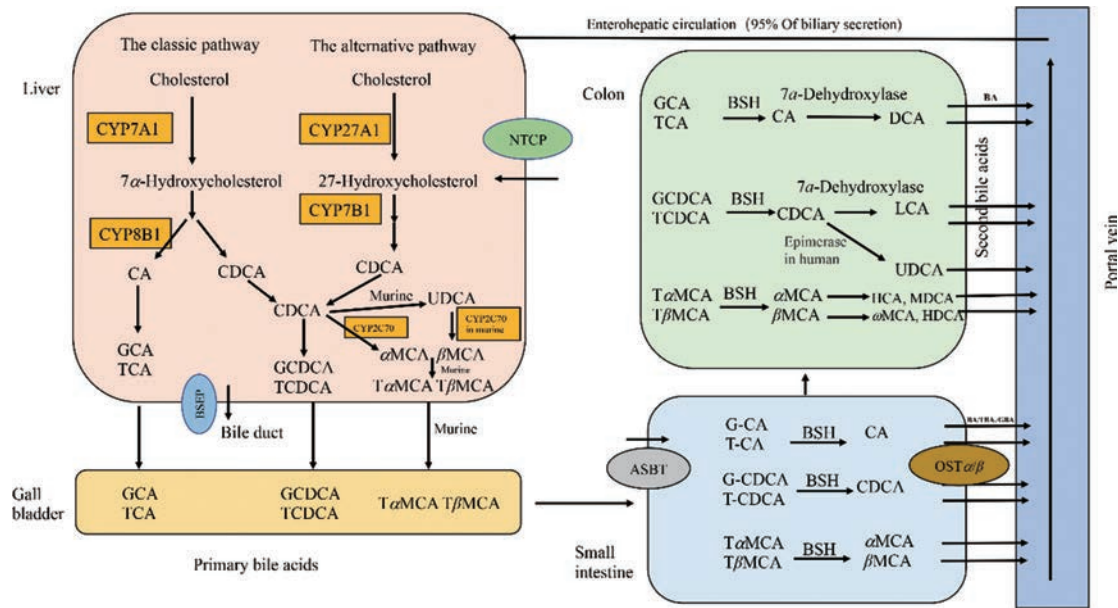
DCA 和 LCA。此外, BAs 按其是否与甘氨酸或牛磺酸结合分为结合型胆汁酸和游离型胆汁酸。肝脏中初级胆汁酸一旦合成即与甘氨酸和牛磺酸结合,排泄入胆汁,需要时输送到十二指肠,在人类主要与甘氨酸结合,在鼠类主要与牛磺酸结合<sup>[13-15]</sup>(图 1)。

### 1.2 胆汁酸循环

胆汁酸从肝细胞合成后,通过三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)依赖的胆汁酸盐输出蛋白(bile salt export pump, BSEP)<sup>[16]</sup>分泌入胆管。随后,胆汁酸与胆固醇、卵磷脂、钾、钠和钙等形成微胶粒,储存在胆囊中,进食刺激胆囊收缩排空胆汁进入十二指肠。在小肠中(主要是回肠末端), BAs 依赖胆汁酸转运蛋白(apical sodium dependent bile acid transporter, ASBT)被高效重吸收入肠上皮细胞。在肠上皮细胞基底侧,胆汁酸通过有机转运体(organic solute transporter  $\alpha/\beta$ , OST $\alpha/\beta$ )进入门静脉<sup>[17]</sup>,经过门脉循环回到肝脏,最终经肝细胞膜上钠牛磺胆酸共转运多肽(sodium taurocholate co-transporting polypeptide, NTCP, SLC10A1)转运入肝细胞<sup>[18]</sup>。游离胆汁酸在小肠和大肠被动扩散重吸收,初级结合胆汁酸在回肠末端高效主动重吸收(依赖 ASBT),经过门脉循环入肝转运进肝细胞然后再分泌入胆汁,这一过程称为肠肝循环<sup>[16]</sup>。人体 1 个胆汁酸池平均约有 2 g 胆汁酸,每天循环 10 次,肝肠每 24 h 可转运 20 g 胆汁酸。经过肠肝循环,95% 的胆汁酸被重新利用,只有 5% 的胆汁酸随粪便排出,人类每天的排泄量约为 0.6 g,这部分需要肝脏重新从胆固醇合成,以维持胆汁酸池的恒定<sup>[19]</sup>(图 1)。

## 2 胆汁酸代谢的调节

胆汁酸量主要受胆汁酸自身的调节,机体通过多种途径限制循环中胆汁酸的过多积聚。BAs 主要通过肝脏 FXR-小异源二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP)和回肠 FXR-成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF) 15/19 信号通路反馈性抑制肝脏 CYP7A1 表达,减少 BAs 含量<sup>[20]</sup>。在肝脏, BAs 激活 FXR,后者诱导靶基因 *Shp* 表达, SHP 与肝受体类似物 1 (liver receptor homolog-1, LRH-1) 结合,抑制 *Cyp7a1* 基因表达,减少 BAs 生成<sup>[21-23]</sup>。除了肝脏局部负反馈作用, BAs 还通过肠-肝途径远程负反馈调节肝脏 BAs 合成。在回肠末端, BAs 也可激活 FXR,后者诱导靶基因 *Fgf15* (人类为 *Fgf19*) 的表达。FGF15/19 通过门脉系统到达肝脏,与 FGF 受体 4 (FGF receptor 4, FGFR4)/ $\beta$ -Klotho 异质二聚体复合物结合,启动 c-Jun N 端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK) 1/2 和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1/2 级联反应,后者抑制 CYP7A1 表达,抑制 BAs 生成(图 2)。



**Figure 1** Synthesis and circulation of bile acids. The conversion of cholesterol into bile acids in the liver involves the classic (CA and CDCA) and alternative (CDCA) pathway. The initial products of the two pathways are the primary bile acids (CA and CDCA in humans and CA, CDCA, UDCA,  $\alpha$ MCA and  $\beta$ MCA in rodents). Primary bile acids are conjugated to either taurine or glycine, secreted into bile and stored in the gallbladder to be discharged into the intestinal lumen upon ingestion of a meal. In the colon, primary bile acids are converted into secondary bile acids (DCA, LCA, UDCA in humans and DCA, LCA, HCA, MDCA,  $\omega$ MCA, HDCA in murine). Bile acids were reabsorbed into the portal vein from the terminal ileum and colon, followed by hepatic uptake from the portal blood and resecretion into bile, as is enterohepatic circulation. CA: Cholic acid; CDCA: Chenodeoxycholic acid; UDCA: Ursodeoxycholic acid;  $\alpha$ MCA:  $\alpha$ -Muricholic acid;  $\beta$ MCA:  $\beta$ -Muricholic acid; DCA: Deoxycholic acid; LCA: Lithocholic acid; HCA: Hyocholic acid; MDCA: Murideoxycholic acid;  $\omega$ MCA:  $\omega$ -Muricholic acid; HDCA: Hyodeoxycholic acid; BSH: Bile acid salt hydrolysis enzyme; BSEP: Bile salt export protein; NTCP: Sodium taurocholate co-transporting polypeptide; ASBT: Apical sodium dependent bile acid transporter; OST $\alpha/\beta$ : Organic solute transporter  $\alpha/\beta$ ; BA: Bile acid; T: Taurine-conjugated species; G: Glycine-conjugated species

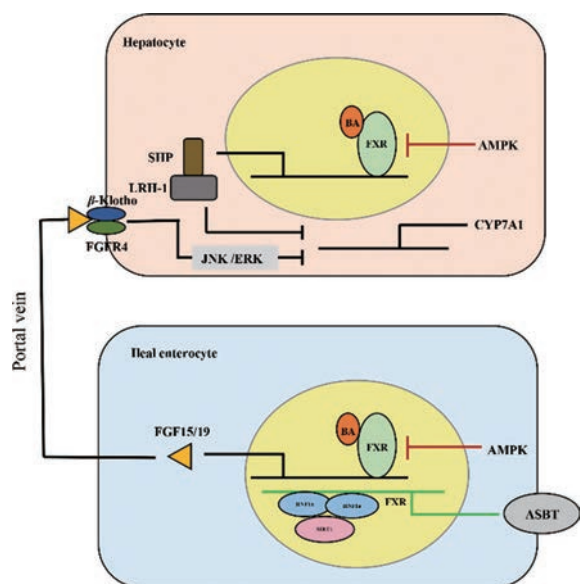
此外,腺苷酸活化的蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 和去乙酰化酶 (sirtuin 1, SIRT1) 通过调节肝脏和肠道 FXR 从而调节胆汁酸量。在体外培养的人和小鼠肝细胞和肠上皮细胞中,激活 AMPK 抑制了 FXR 的转录活性,并阻止了 FXR 共激活因子对 FXR 靶基因启动子的招募;在小鼠肝内胆汁淤积模型中,二甲双胍 (AMPK 激动剂) 诱导 FXR 磷酸化,抑制 FXR 的转录活性,扰乱胆汁酸稳态,加重胆汁淤积状态下的肝损伤<sup>[24]</sup>。SIRT1 是最保守的哺乳动物氧化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性蛋白去乙酰化酶,是许多组织中重要的代谢传感器。动物实验表明, SIRT1 可以使肝细胞核因子 1 $\alpha$  二聚化辅因子 (dimerization cofactor of hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ , DcoH2) 去乙酰化,促进其与肝细胞核因子 1 $\alpha$  (hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ , HNF-1 $\alpha$ ) 的相互作用,并诱导 HNF-1 $\alpha$  与 DNA 结合;肠道上皮细胞 SIRT1 敲除 (SIRT1<sup>ΔIE</sup>) 小鼠通过 HNF-1 $\alpha$  降低肠道 FXR 表达,从而降低 BAs 转运基因 *Asbt* 的表达和回肠 BAs 的重吸收,进而通过肠肝循环到达肝脏的 BAs 减少,肝脏胆汁酸的生物合成

代偿性地增加,肝脏胆汁酸的积聚减少,并保护动物免受高胆汁酸饮食的肝脏损害;提示,肠道 SIRT1 作为关键的营养传感器,通过调节 HNF-1 $\alpha$ -FXR-ASBT 信号通路,调节小鼠回肠胆汁酸吸收和维持全身胆汁酸稳态<sup>[25]</sup> (图 2)。

### 3 胆汁酸通过肝脏 FXR 影响糖脂代谢

FXR 属于核受体超家族,高表达于肝脏和肠道组织,BA 是其天然配体。与结合型胆汁酸相比,游离型胆汁酸激活 FXR 能力更强,激活强度顺序为 CDCA > DCA > LCA > CA<sup>[26]</sup>。最近研究发现,牛磺酸结合  $\alpha$  鼠胆酸 (tauro- $\alpha$ -muricholic acid, TaMCA)、牛磺酸结合  $\beta$  鼠胆酸 (tauro- $\beta$ -muricholic acid, T $\beta$ MCA) 和 UDCA 对 FXR 具有明显的拮抗作用<sup>[27]</sup>。各类胆汁酸作用于 FXR 后,通过不同的代谢通路调节糖脂代谢。

**3.1 胆汁酸通过肝脏 FXR 减少肝脏脂质** CA 可激动肝脏 FXR,后者诱导靶基因 *Shp* 表达增加,SHP 抑制转录因子固醇调节因子结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP-1c) 及其下游肝脏脂质合成基因表达,减少肝脏脂质合成<sup>[28]</sup>。人体内



**Figure 2** The self-regulation of bile acids metabolism. Bile acid synthesis is regulated by negative feedback pathway (FXR-SHP in the liver and FXR-FGF15/19 in the ileum). Furthermore, AMPK and SIRT1 regulate BAs amount by liver and intestinal FXR. FXR: Farnesoid X receptor; FGF15/19: Fibroblast growth factor 15/19; SHP: Small heterodimer partner; LRH-1: Liver receptor homolog-1; FGFR4: Fibroblast growth factor receptor 4; JNK: c-Jun N-terminal kinase; ERK: Extracellular signal-regulated kinase; AMPK: Adenosine monophosphate activated protein kinase; SIRT1: Sirtuin 1

CDCA 也可激动 FXR, 诱导脂肪酸代谢主要调节子核受体过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ) 表达, 增加脂肪酸氧化<sup>[29]</sup>。因此, 激活肝脏 FXR 可以导致脂类分解, 脂质合成减少, 脂肪酸氧化增加, 肝脏脂质水平降低<sup>[30]</sup>。

**3.2 胆汁酸通过肝脏 FXR 减少肝脏葡萄糖** 除上述通路, CA 通过 FXR 诱导 SHP 表达后, SHP 还可与肝细胞核因子 4 $\alpha$  (hepatocyte nuclear factor-4  $\alpha$ , HNF4 $\alpha$ ) 和叉头盒蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FOXO1) 相互作用, 抑制 HNF4 $\alpha$  靶基因如磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, *Pepck*) 和果糖二磷酸酶-1 (fructose 1,6-bis phosphatase, *Fbp1*), 以及 FOXO1 靶基因如葡萄糖 6 磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, *G6p*) 启动子活性, 减少肝脏糖异生<sup>[31]</sup>。

#### 4 胆汁酸通过抑制肠道 FXR 影响糖脂代谢

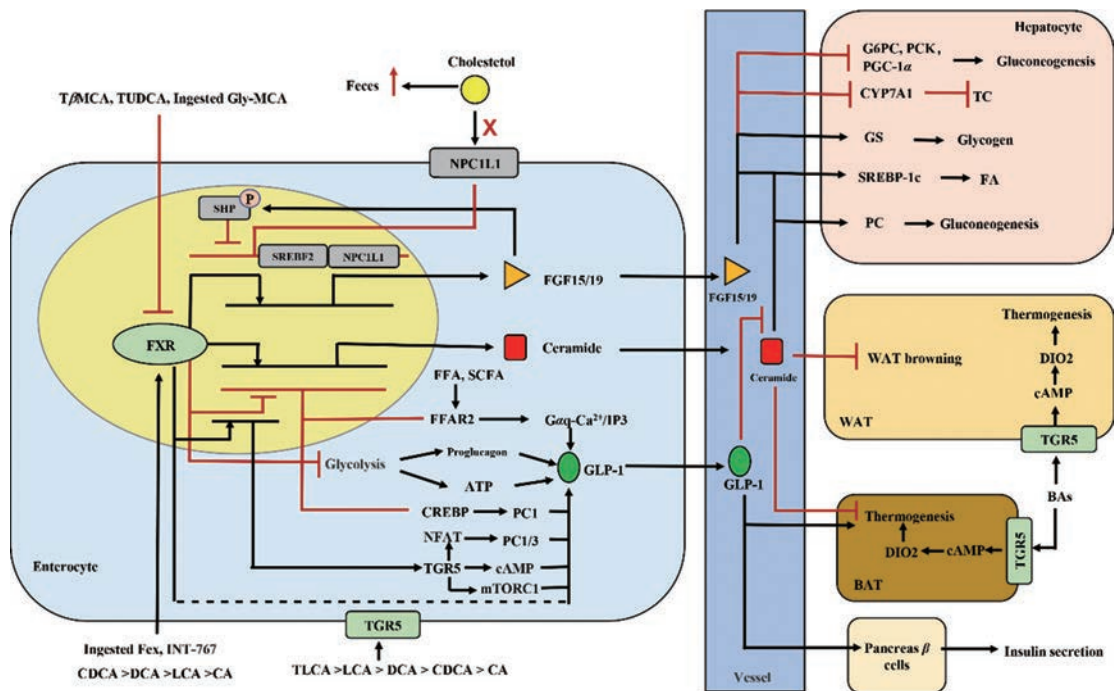
**4.1 肠道 FXR-SHP/FGF15/19 代谢通路** 高脂喂养 (high fat diet, HFD) 后, 与野生型小鼠相比, 肠道特异性 *Fxr* 敲除 (*Fxr*<sup>ΔE</sup>) 小鼠显示出较低的肥胖和胰岛素抵抗水平, 同时肠道脂肪酸  $\beta$ -氧化相关基因的表达水平

也显著增加。与对照组相比, 给予四甲基哌啶 (tempol) 的小鼠肠道菌群组成改变, T $\beta$ MCA 增加, 肠道 FXR 信号传导减弱, 通过肠肝循环到达肝脏的 SHP 和 FGF15 减少, CYP7A1 表达增加; 相应的, 肝脏胆固醇减少, 肥胖和胰岛素抵抗改善<sup>[32]</sup>。研究显示, 口服二甲双胍可改变肠道菌群, 增加牛磺酸结合熊去氧胆酸 (tauro-sodeoxycholic acid, TUDCA) 水平, 抑制肠道 FXR 信号通路, 从而改善高血糖等代谢紊乱<sup>[33]</sup>。另有研究表明, 给予 HFD 仓鼠抗生素处理, 消除其肠道菌群后, 其肝脏 CYP7B1 上调, 通过替代途径合成的 CDCA 增加, 进而肠道 T $\beta$ MCA 增加, 肠道 FXR-SHP/FGF19 信号通路被抑制, 肝脏脂质合成相关基因 *Srebp1c*、脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, *Fas*)、硬脂酸 CoA 去饱和酶 1 (stearoyl coenzyme A desaturase-1, *Scd-1*)、乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl CoA carboxylase, *Acc*) 水平下降, 肝脏脂质合成降低, 整体糖耐量、脂肪肝改善<sup>[34]</sup> (图 3)。

**4.2 肠道 FXR-神经酰胺代谢通路** 神经酰胺 (ceramide) 是鞘脂家族的成员, 由神经鞘氨醇长链碱基与脂肪酸组成。动物实验表明, 血清和组织中神经酰胺水平的增高, 可诱发胰岛素抵抗, 损害糖耐量, 进而发展成糖尿病或 NAFLD 等疾病<sup>[35]</sup>。肠道 *Fxr* 敲除的小鼠血浆神经酰胺水平降低, 可抵抗高脂饮食诱导的代谢性疾病<sup>[36]</sup>。

高脂喂养后, 与野生型小鼠相比, *Fxr*<sup>ΔE</sup> 小鼠肝脏重量、肝脏/体重比例及肝甘油三酯含量显著降低。当给予肥胖小鼠抗氧化剂 tempol 或抗生素后, 其肠道 BSH 活性减弱, T $\beta$ MCA 水平增加, 肠道 FXR 活性被抑制, 肠道和血中神经酰胺水平降低。降低的神经酰胺一方面通过 SREBP-1c 抑制肝脏脂质从头合成<sup>[37]</sup>; 另一方面增强了白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 棕色化和棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 产热能力<sup>[38]</sup>。肠道 FXR 特异性抑制剂甘氨酸结合鼠胆酸 (glycine- $\beta$ -muricholic acid, Gly-MCA) 同样可改善小鼠肥胖和糖脂代谢<sup>[38]</sup>。研究显示, *CYP8B1* 敲除的小鼠 CA 和 DCA 减少, FXR-ceramide-SREBP-1c 通路信号减弱, 肝脏脂质合成减弱, 血脂紊乱改善, 减少 CA 可能是改善血脂紊乱和 NAFLD 的一个潜在靶点<sup>[39]</sup> (图 3)。

咖啡酸苯乙酯 (caffeic acid phenethyl ester, CAPE) 可预防 HFD 小鼠体重增加, 降低空腹血糖和血胰岛素水平, 改善 2 型糖尿病<sup>[40]</sup>, 但是对 *Fxr*<sup>ΔE</sup> 小鼠的上述有益作用均消失; 其机制与 tempol 类似, CAPE 通过 BSH-T $\beta$ MCA-FXR 通路减少肠道和血中神经酰胺, 进而降低内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激、内质网-线粒体偶联和 Ca<sup>2+</sup> 超载, 抑制肝脏线粒体乙酰辅



**Figure 3** Bile acids regulate glucose and lipid metabolism through intestinal FXR and TGR5. Bile acids activate or inhibit the intestinal FXR, further regulate the expression of FGF15/19, ceramide, GLP-1, NPC1L1, and affect glucolipid metabolism. Moreover, bile acids can activate the pathways of TGR5-GLP-1 in the intestine and TGR5-DIO2 in the WAT and BAT, and improve the glucose and lipid metabolism. T $\beta$ MCA: Tauro-beta-muricholic acid; TUDCA: Tauro-ursodeoxycholic acid; Gly-MCA: Glycine- $\beta$ -muricholic acid; TGR5: Transmembrane G protein-coupled receptor 5; TLCA: Tauroolithocholic acid; SREBF2: Sterol regulatory element-binding factor 2; NPC1L1: NPC1-like intracellular cholesterol transporter; FFA: Free fatty acids; SCFA: Short-chain fatty acids; FFAR2: SCFA receptor 2; IP3: Inositol tri-phosphate; ATP: Adenosine triphosphate; GLP-1: Glucagon-like peptide-1; cAMP: Cyclic adenosine monophosphate; CREBP: cAMP response element-binding protein; PC1: Prohormone convertases subtilisin/kexin type 1; NFAT: Nuclear factor of activated T cells; PC1/3: Prohormone convertases 1/3; mTORC1: Mechanistic target of rapamycin complex 1; G6PC: Glucose-6-phosphatase catalytic; PCK: Phosphoenolpyruvate carboxykinase; PGC-1 $\alpha$ : Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ ; CYP7A1: Cytochrome P450 family 7 subfamily A member 1; TC: Total cholesterol; GS: Glycogen synthase; SREBP-1c: Sterol regulatory element-binding protein 1c; FA: Fatty acid; PC: Pyruvate carboxylase; WAT: White adipose tissue; BAT: Brown adipose tissue; DIO2: Deiodinase 2

酶A和丙酮酸羧化酶(pyruvate carboxylase, PC)活性,减少肝糖异生,这一机制即为FXR-ceramide-PC通路<sup>[41]</sup>(图3)。

**4.3 肠道FXR-糖酵解-GLP-1代谢通路** 胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)是一种多功能肽类激素,主要由肠黏膜上皮L细胞合成和分泌,可促进餐后胰岛素的分泌,抑制食欲,促进胰岛 $\beta$ 细胞增殖等,从而改善肥胖和胰岛素抵抗<sup>[42]</sup>。GLP-1是前胰高血糖素原基因(preproglucagon gene, *Gcg*)编码的胰高血糖素原肽(proglucagon peptide)的产物,由胰高血糖素原肽经激素原转化酶1/3(prohormone convertases 1/3, PC 1/3)<sup>[42]</sup>加工修饰而成,其分泌受激素、神经、营养刺激和肠道菌群等多种因素的影响<sup>[43]</sup>。Trabelsi等<sup>[44]</sup>表明L细胞也表达FXR, *Fxr*敲除导致葡萄糖刺激的GLP-1表达和分泌增加,小鼠糖代谢改善。其机制是FXR被激活后,糖酵解减弱,一方面通过降低L细胞转

录因子碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate responsive element-binding protein, ChREBP)表达,减少胰高血糖素原转录和GLP-1生成;另一方面通过抑制细胞内ATP产生,减少GLP-1分泌<sup>[44]</sup>(图3)。

**4.4 肠道FXR-FFAR2-GLP1代谢通路** 菊粉型果聚糖(inulin-type fructans, ITF)可增加微生物发酵产生的短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA,如乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐)并改善能量稳态<sup>[45,46]</sup>。研究报道,小鼠HFD喂养同时给予ITF,与野生型小鼠相比, *Fxr*<sup>-/-</sup>小鼠血清GLP-1水平显著升高,其机制是 *Fxr*敲除后结肠短链脂肪酸受体2(SCFA receptor 2, *Ffar2*)基因上调,其下游的G $\alpha$ q-Ca<sup>2+</sup>/三磷酸肌醇(inositol tri-phosphate, IP3)被激活,引起SCFA刺激的GLP-1分泌增加<sup>[47]</sup>。*CYP8b1*<sup>-/-</sup>敲除小鼠CA及衍生物完全缺乏,肠道脂肪吸收减少,到达回肠L细胞的游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)增加,导致GLP-1分泌增加<sup>[48]</sup>。这一

过程可能与肠道菌群改变致回肠 T $\beta$ MCA 增加, 抑制 FXR 活性, 继而激活 FFAR2-GLP1 通路有关。在体外, 给予 STC-1 细胞 FXR 激动剂 GW4064, FXR 与环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 反应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein, CREBP) 结合后抑制 CREBP 转录活性, 降低蛋白原转化酶 1 型 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 1) 水平, 最终导致 GLP-1 分泌减少<sup>[49]</sup> (图 3)。

**4.5 肠道 FXR-SCFA-脂质从头合成代谢通路** 研究报告, HFD 小鼠口服肠道 FXR 抑制剂 Gly-MCA 显著降低厚壁菌/拟杆菌 (Firmicutes/Bacteroidetes, F/B) 比例, 从而降低 SCFA (肝脏脂质合成原料) 产生, 减少肝脏脂质从头合成, 改善肥胖等代谢综合征, 而在 *Fxr*<sup>ΔE</sup> 小鼠中, 上述代谢改善的作用消失<sup>[50]</sup> (图 3)。

## 5 胆汁酸通过激动肠道 FXR 影响糖脂代谢

**5.1 肠道 FXR-FGF15/19 通路** Fang 等<sup>[51]</sup> 的研究表明, 给予 HFD 小鼠肠道特异性 FXR 激动剂非沙明 (fexaramine, FEX) 后, 肠道 *Fgf15* 基因表达上调, BAT 能量消耗增加, WAT 棕色化, 如解耦联蛋白 (uncoupling protein-1, *Ucp-1*) 基因表达上调, 肝糖异生基因如葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase catalytic, *G6pc*)、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, *Pck*) 和脂质合成基因如 *Srebp1c*、*Fas* 和 *Scd-1* 表达下调, 肥胖和炎症等代谢综合征改善。另有研究表明, 静脉给予小鼠 FGF15 可激活 ERK, 继而抑制糖原合成酶激酶 3 (glycogen synthase kinase 3, GSK3), 激活肝脏糖原合成酶 (glycogen synthase, GS), 促进肝糖原合成<sup>[52]</sup>。FGF15 也可使肝脏转录因子 CREB 去磷酸化而失活, 继而抑制过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 表达及下游糖异生相关靶基因表达, 减少肝糖产生<sup>[53]</sup> (图 3)。

**5.2 肠道 FXR-TGR5-GLP1 通路** 与野生型小鼠相比, *Fxr*<sup>-/-</sup> 或者 *Tgr5*<sup>-/-</sup> 小鼠葡萄糖诱导的血浆 GLP-1 水平下降约 40%<sup>[54]</sup>。*Tgr5*<sup>-/-</sup> 小鼠中 FXR 表达正常, 当给予 FXR 和 TGR5 双激动剂 INT-767 后, GLP-1 分泌显著增加; *Fxr*<sup>-/-</sup> 小鼠中 *Tgr5* 表达则显著下降, INT-767 刺激后 GLP-1 分泌未见显著增加, 说明 FXR 和 TGR5 都参与 GLP-1 分泌, 并且 FXR 起着更关键的作用<sup>[54]</sup>。研究表明, *Tgr5* 基因启动子上含有 FXR 反应元件 (FXR-responsive element, FXRE), FXR 被 INT-767 激活后可与 FXRE 结合, 诱导 *Tgr5* 基因表达, L 细胞内 Ca<sup>2+</sup> 水平增加, cAMP 活性增加, 进而刺激 GLP-1 分泌, 改善 HFD 小鼠的肝脏糖脂代谢<sup>[54]</sup>。在基因诱导的 *db/db* 小

鼠中, FEX 也可激活肠道 FXR, 导致肠道菌群重整, 胆汁酸成分比例改变, LCA 和牛磺酸结合石胆酸 (tauro-lithocholic acid, TLCA) 增加, TGR5 被激活, GLP-1 分泌增加, 肝糖和胰岛素敏感性得到改善<sup>[55]</sup>。可见, FXR 和 TGR5 在促进 L 细胞分泌 GLP-1 调节糖脂代谢方面可能具有交叉作用 (图 3)。

**5.3 肠道 FXR-cAMP-GLP1 通路** 胃旁路手术 (Roux-en-Y gastric bypass, RYGB) 通过切断胃形成一个小的垂直胃袋 (30 mL), 然后将胃袋重新吻合到空肠, 重塑消化道; 再通过空肠吻合术恢复肠的连续性。新形成的消化道绕过胃的大部分、十二指肠和近端空肠, 导致食物摄入量和营养吸收减少。RYGB 之后, 胆汁和胰腺分泌物通过前肠排出, 并通过新创建的空肠空肠造口汇合入空肠中远端<sup>[56]</sup>。临床研究表明, RYGB 术后 15 个月肥胖患者体重指数显著下降, 空腹血糖降低, 伴随空腹血浆总胆汁酸和 GLP-1 水平的增加<sup>[57]</sup>, 但其具体机制尚不清楚。在肥胖小鼠上, 胆汁酸分流手术 (bile diversion to the ileum, GB-IL) 和 RYGB 具有相似的代谢改善作用。研究表明, GB-IL 可降低 HFD 喂养的 *Tgr5*<sup>-/-</sup> 小鼠体重, 改善葡萄糖耐量, 而 *Fxr*<sup>ΔE</sup> 小鼠或 *GLP-1R*<sup>-/-</sup> 小鼠则无上述改善作用, 说明 GB-IL 可改变肠道胆汁酸生物利用度, 激活 FXR-GLP-1 轴, 从而改善糖耐量和体重<sup>[58]</sup>, 提示小鼠术后代谢的改善依赖于肠道 FXR 介导的胆汁酸信号通路 (图 3)。

**5.4 肠道 FXR-FGF19/15-SHP-SREBF2-NPC1L1 通路** NPC 样细胞内胆固醇转运蛋白 (NPC1-like intracellular cholesterol transporter, NPC1L1) 高表达于空肠和回肠<sup>[59]</sup>, 是肠腔细胞表达的跨膜转运蛋白, 负责饮食和胆汁中胆固醇的限速转运, 同时也是降脂药物依折麦布的靶点<sup>[60-62]</sup>。正常小鼠先禁食再给予饮食后, 其肠道 NPC1L1 表达降低, *Shp*<sup>-/-</sup> 或 *Fgf15*<sup>-/-</sup> 小鼠并无此变化。给小鼠注射 FGF19 使 SHP (Thr-55) 磷酸化, 进而抑制固醇调节因子结合因子 2 (sterol regulatory element-binding factor 2, SREBF2) 活性, 减少肠道 NPC1L1 表达, 最终肠道胆固醇吸收减少, 高胆固醇血症减轻<sup>[63]</sup>。研究表明, 摄食大麦可以显著降低 HFD 喂养小鼠血浆总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 浓度, 增加粪便胆固醇排泄量, 其机制是摄食大麦诱导肠道 FXR 高表达, 继而后者抑制肠道 NPC1L1 表达, 减少饮食中胆固醇的摄取<sup>[64]</sup> (图 3)。

## 6 抑制或激动肠道 FXR 对糖脂代谢的差异性分析

前文提到抑制或激动肠道 FXR 均可通过 FXR-FGF15/19 通路改善 HFD 喂养肥胖小鼠的糖脂代谢。具体情况是, 一方面, 灌胃给予 HFD 诱导的肥胖小鼠

tempol 或二甲双胍后, 其肠道菌群改变, BSH 活性降低, 肠道胆汁酸组成改变, T $\beta$ MCA 或 TUDCA 增加, 抑制肠道 FXR, 肠道和循环 FGF15 含量降低, 反馈性引起肝脏 CYP7A1 表达或活性增加, 继而其底物胆固醇含量减少, 肥胖和胰岛素抵抗改善<sup>[32,33]</sup>; 或者灌胃给予 HFD 仓鼠抗生素, 其肝脏 CYP7B1 表达水平上调, CDCA 合成增加, 肠道 GCA 减少, T $\beta$ MCA 增加, 抑制肠道 FXR-FGF15/19, 肝脏脂质合成减少, 皮下脂肪组织 (subcutaneous white adipose tissue, sWAT) 产热增加<sup>[34]</sup>, 也可改善肥胖及胰岛素敏感性。另一方面, 灌胃给予 HFD 小鼠 FEX, 回肠 FXR 被激活, 回肠和血中 FGF15 水平增加, 进而肝脏 CYP7A1 表达水平下降, CYP7B1 表达水平上升, 肝脏 CDCA 合成增多, 血循环 TCA 减少, LCA 增加, BAT 能量消耗增加, WAT 棕色化, 肝脏糖脂减少<sup>[51]</sup>。经分析造成这种差异的原因可能有以下 3 个: ① 影响胆汁酸组成变化的发生部位不同 (肠道与肝脏), 激活分子顺序不同 (BA-FXR-FGF15 与 FXR-FGF15-BA), 即 BAs 既可以通过 FXR 调节糖脂代谢, 也可以被 FXR 调节其合成。给予 tempol、二甲双胍或抗生素, 首先影响肠道菌群, 进而影响肠道胆汁酸组成, 从而抑制 FXR-FGF15, 改善糖脂代谢<sup>[32-34]</sup>; 给予 FEX, 首先激动 FXR-FGF15, 进而影响肝脏胆汁酸合成, 增加 LCA 水平, 通过 FGF15 或 LCA 影响糖脂代谢<sup>[51]</sup>; ② 肠道菌群因素, 研究表明多种肠道微生物来源的酶参与胆汁酸的修饰, 包括去结合、转运和 7 $\alpha$ -去羟基化<sup>[65]</sup>。口服抗生素和 FEX 均可上调肝脏 CYP7B1, CDCA 合成增加<sup>[34,51]</sup>, 但是口服抗生素使肠道 T $\beta$ MCA 增加<sup>[34]</sup>, 口服 FEX 使肠道 LCA 增加<sup>[51]</sup>, 肠道菌群差异可能起着重要作用; ③ 多因素参与调节, Sun 等<sup>[33]</sup>提到 TUDCA 可以促进 GLP-1 分泌, Fang 等<sup>[51]</sup>提到 FGF15 只是一个因素, LCA-TGR5 或者其他未知信号通路对 FEX 引起的糖脂改善作用不能排除。

同样, 前文提到抑制或激动肠道 FXR 均可促进 GLP-1 增加, 分析差异其原因可能有以下 3 个: ① 肠道激动剂不同, 小鼠口服非特异性 FXR 激动剂 GW4064, 通过降低糖酵解, 一方面降低转录因子 ChREBP 表达, 减少 GLP-1 产生, 同时降低 ATP 产生, 减少 GLP-1 分泌<sup>[44]</sup>; 口服肠道特异性 FXR 激动剂 FEX, 激活肠道 FXR, 肠道菌群改变, 肠道胆汁酸组成改变, LCA 和 TLCA 增加, 进而通过激活 TGR5 促进 GLP-1 分泌<sup>[55]</sup>。给予小鼠口服 FXR 和 TGR5 双激动剂 INT-767, 激活的 FXR 诱导 TGR5 基因表达, cAMP 增加, GLP-1 分泌增加<sup>[54]</sup>。非特异性 FXR 激动剂通过直接激动 FXR, 减少 GLP-1 的合成和分泌, 肠道 FXR 特异性激动剂, FXR 和 TGR5 双激动剂通过间接激动 TGR5, 增加 GLP-1 分泌;

② 体内外实验差别, 体外给予 STC-1 细胞 GW4064, FXR 激活, CREBP 转录活性被抑制, PC 水平降低, GLP-1 分泌减少<sup>[49]</sup>; 给予小鼠口服 FEX 或者手术分流胆汁酸至回肠, 激动肠道 FXR, 肠道菌群和胆汁酸改变, GLP-1 分泌增加<sup>[55,58]</sup>。体外实验是单一刺激对单一细胞内的变化, 体内实验有多因素参与调节, 因此引起结果可能不同; ③ 实验条件不同, HFD 喂养同时给予 ITF, *Fxr* 敲除引起结肠 *Ffar2* 基因上调, 下游 Ca<sup>2+</sup>/IP3 激活, SCFA 刺激的 GLP-1 分泌增加, 特定条件 ITF 可能引起 FXR-FFAR2-Ca<sup>2+</sup>/IP3-GLP-1 这条通路激活<sup>[47]</sup>; 给予小鼠口服 INT-767 或 FEX, FXR 的激活直接或间接激活 TGR5, 增加 GLP-1 分泌<sup>[54,55]</sup>。

## 7 胆汁酸通过 TGR5 影响糖脂代谢

TGR5 为膜结合 G 蛋白偶联 BA 受体, 存在于许多器官和组织, 高表达于小肠、胃、肝脏、肺、胎盘和脾脏<sup>[66,67]</sup>。胆汁酸是目前已知的 TGR5 的唯一内源性配体, 次级胆汁酸比初级胆汁酸具有更高的 TGR5 亲和力, BAs 激活 TGR5 能力顺序为 TLCA > LCA > DCA > CDCA > CA<sup>[68]</sup>。

### 7.1 胆汁酸通过激动 TGR5-cAMP-DIO2 影响糖脂代谢

*Tgr5*<sup>-/-</sup> 小鼠表现出严重代谢综合征, 如肥胖、胰岛素抵抗和糖脂代谢紊乱等<sup>[69]</sup>。研究报道, CA 喂养可以逆转 HFD 小鼠的肥胖, 其机制不仅仅依赖 FXR, 还通过 TGR5 激活 BAT 的产热和甲状腺素信号通路进而加强能量消耗<sup>[70]</sup>。在 BAT 中, TGR5 激活启动 cAMP 信号通路, 诱导甲状腺激素脱碘酶 2 (deiodinase 2, *Dio2*) 基因表达, 后者促使甲状腺素 (T4) 转化为三碘甲状腺氨酸 (T3) 增多, 能量消耗增加。除了 *Dio2*, 参与产热的基因 *Pgc1 $\alpha$* 、*Pgc1 $\beta$* 、解偶联蛋白 1 (uncoupling protein-1, *Ucp1*)、*Ucp3* 和直链酰基辅酶 A 氧化酶 1 (straight-chain acyl-CoA oxidase 1) 均显著上调, 而 *Dio2*<sup>-/-</sup> 的小鼠并无此变化<sup>[70]</sup>。小鼠胆汁酸分流模型 (bile diversion, BD) 将胆囊吻合到远端空肠, 是用来测定 BA 调节糖脂代谢的模型。肥胖小鼠进行 BD 手术后代谢表型得到改善, 能量消耗增加, 伴随附睾和腹股沟 WAT 的 *Tgr5*、*Dio2* 和产热基因 *Ucp1*、PR 结构域 (PR domain-containing 16, *Prdm16*)、*Pgc-1 $\alpha$* 、*Pgc-1 $\beta$*  和血小板衍生生长因子受体  $\alpha$  (alpha-type platelet-derived growth factor receptor, *Pdgfra*) 表达增加, 肠道菌群 F/B 比例降低<sup>[71]</sup>。可见, BA 可通过激动 TGR5-cAMP-DIO2 信号通路控制能量代谢 (图 3)。

### 7.2 胆汁酸通过激动肠道 TGR5-cAMP-GLP1 影响糖脂代谢

在 HFD 诱导的肥胖小鼠中, 给予 TGR5 特异性激动剂 INT-777 (CDCA 衍生物), 可增加 GLP-1 分泌, 改善肝脂肪变性和肥胖, 改进胰岛素敏感性, 而

*Tgr5*<sup>-/-</sup>小鼠 GLP-1 水平无显著增加<sup>[72]</sup>。在 STC-1 细胞中, 胆汁酸处理能够激活 TGR5, 启动 cAMP 信号通路, Ca<sup>2+</sup> 内流增加, 刺激肠道 L 细胞 GLP-1 分泌<sup>[72]</sup>。研究表明, 与 *Tgr5*<sup>-/-</sup> 小鼠相比, 野生型小鼠给予胆汁酸结合树脂 (bile acid binding resins, BABRs) 考来替泊后血清 GLP-1 水平增加, 糖耐量改善, 同时肠道 *PC1/3* 基因表达增加<sup>[73]</sup>。BABRs 使肠道 BAs 组成改变, 如 TGR5 激动剂 TCA 显著增加, 肠道 TGR5 活性增加, 经过 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NFAT) 介导, NFAT 与肠道 *PC1/3* 启动子区域结合, 促进 *PC1/3* 的表达, 继而促进 GLP-1 的释放, 葡萄糖耐量显著改善; cAMP-PKA-Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白-钙调磷酸酶-NFAT-*PC1/3* 信号通路可能参与了 TGR5 激动剂引起的 GLP-1 释放<sup>[73]</sup> (图 3)。

**7.3 胆汁酸通过激动肠道 TGR5-mTORC1-GLP-1 影响糖脂代谢** 雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶, 其下游靶蛋白包括核糖体蛋白 S6 激酶 (S6 kinases, S6Ks)、S6 和真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (4E binding protein 1, 4EBP1)<sup>[74-76]</sup>。mTOR 信号通路具有促进物质代谢、参与细胞凋亡和自噬的作用, 其异常激活与糖尿病、肥胖和癌症相关<sup>[76,77]</sup>。mTOR 包括两种复合体, 分别为 mTOR 复合体 1 (mTOR complex 1, mTORC1) 和 mTORC2, 其中 mTORC1 发挥着更为重要的作用, 主要负责营养感知<sup>[75]</sup>。动物实验和细胞实验表明, 肠道 mTORC1 参与调节 L 细胞 GLP-1 的合成<sup>[78]</sup>。小鼠和人 RYGB 术后, 循环 BAs 增加, 回肠 TGR5 和 mTORC1 信号通路激活, GLP-1 产生和分泌增加<sup>[79]</sup>。体外实验提示, DCA 使 STC-1 细胞内 TGR5-mTORC1 信号显著增强, mTOR、S6K 和 S6 磷酸化增加, GLP-1 合成和分泌增加; 敲低 TGR5 或 mTORC1 后, DCA 诱导的 GLP-1 合成增加作用消失<sup>[79]</sup> (图 3)。

## 8 胆汁酸通过其他机制影响糖脂代谢

**8.1 改变肝脏胰岛素敏感性** 野生型小鼠颈静脉灌注 DCA 后, 血浆 BAs 水平急性升高, 升高的血浆 BAs 通过阻断胰岛素抑制肝糖产生的作用, 损坏肝胰岛素敏感性; *Tgr5*<sup>-/-</sup> 小鼠上述现象同样存在; 但是门静脉灌注 DCA 并不损坏肝胰岛素敏感性, 说明循环中急性升高的 BAs 可不依赖 TGR5 信号通路间接损害肝胰岛素敏感性<sup>[80]</sup>。临床研究表明, TUDCA 改善肥胖患者肝脏和肌肉的胰岛素敏感性, 增加肌肉胰岛素信号传导<sup>[81]</sup>。

**8.2 促进脂肪细胞和肝细胞 GLUT4 表达** 葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 专一表达于胰岛素靶组织, 如 BAT、WAT、骨骼肌和心肌, 在维持全

身葡萄糖稳态方面具有重要作用<sup>[82,83]</sup>。体外实验表明, FXR 和 FXR 激动剂 CDCA 可诱导 3T3-L1 和 HepG2 细胞 GLUT4 转录, 其机制是 FXR 与 GLUT4 启动子区域 FXRE 结合诱导 GLUT4 表达, 参与调节葡萄糖稳态<sup>[84]</sup>。

**8.3 促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素** TCDCA 激活小鼠胰岛  $\beta$  细胞 FXR, 抑制 ATP 敏感性 K<sup>+</sup> 通道 (ATP-sensitive potassium channel, K<sub>ATP</sub>) 的亚单位磺脲类受体 1 (sulphonylurea receptor 1, SUR1) 活性, K<sup>+</sup> 外流减少, 细胞质 Ca<sup>2+</sup> 浓度增加, 胰岛素分泌增加, TCDCA 并不能改变 *Sur1*<sup>-/-</sup> 或 *Fxr*<sup>-/-</sup> 小鼠胰岛  $\beta$  细胞的胰岛素分泌<sup>[85]</sup>。

**8.4 调节炎症调节因子 NF- $\kappa$ B 和 IKK $\beta$**  研究表明, CDCA 能够纠正棕榈酸盐处理的 3T3-L1 细胞和 HFD 小鼠脂肪组织的脂肪因子分泌紊乱, 其机制是 CDCA 通过抑制炎症调节因子如核转录因子 (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 和抑制性  $\kappa$ B 激酶 (inhibitory kappa B kinase, IKK $\beta$ ) 磷酸化抑制其活化, 进而抑制了促炎脂肪因子如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 等的分泌, 增加了抗炎脂肪因子如脂联素 (adiponectin) 和瘦素 (leptin) 的分泌, 从而缓解了胰岛素抵抗<sup>[86]</sup>。

**8.5 减少细胞内氧化应激** 研究报道, 棕榈酸盐诱导 HepG2 细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平增加, 显著抑制胰岛素诱导的 HepG2 细胞 AKT 磷酸化; UDCA 联合胰岛素处理可以降低细胞内 ROS 水平, UDCA 处理部分恢复被棕榈酸盐抑制的 PI3K/AKT 磷酸化<sup>[87]</sup>。UDCA 可以改善果糖所致大鼠的糖脂代谢紊乱, 降低尿酸水平, 改善胰岛素抵抗, 减少血管组织的氧化应激<sup>[88]</sup>。

**8.6 抑制内质网应激, 恢复自噬** 内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ER stress) 是肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的一个关键连接。TUDCA 可以缓解肥胖和 2 型糖尿病小鼠的内质网应激, 改善高血糖和胰岛素抵抗, 增强胰岛素在肝脏、肌肉和脂肪组织的作用<sup>[89]</sup>。UDCA 可抑制 *db/db* 小鼠内质网应激, 恢复自噬, 改善糖尿病肾病的生化指标<sup>[90]</sup>。

**8.7 缓解肠道炎症, 改善肠道屏障, 减少肠道脂质吸收转运** TUDCA 可以缓解 HFD 小鼠肝脂肪变性、炎症反应、肥胖和胰岛素抵抗; TUDCA 还可缓解肠道炎症反应, 改善肠道屏障功能, 降低肠道脂质转运相关基因水平, 如脂肪酸移位酶分化簇 36 (cluster of differentiation 36, Cd36)、脂肪酸结合蛋白 (fatty acid-binding protein, FABP)、脂肪酸转运蛋白 4 (fatty acid transport protein 4, FATP4) 和脂肪酸受体 3 (fatty acid receptor

3, FAR3), 继而缓解高脂诱导的NAFLD<sup>[91]</sup>。最近有研究表明, 正常饮食条件下, 与野生型小鼠相比, *Cyp8b1*<sup>-/-</sup>小鼠合成及分泌入近端小肠肠腔的12 $\alpha$ -OH BAs减少, 继而乳化脂质的能力减弱, 近端小肠肠腔甘油三酯水解和水解产物吸收减少, 导致运送到远端小肠的甘油三酯及水解产物FFA和2-单酰基甘油(2-monoacylglycerol, 2-MAG)增多; 在远端小肠肠腔2-MAG通过激动GPR119诱导GLP-1的分泌, 后者通过减缓胃排空和食物摄入, 降低体重及改善血糖<sup>[92]</sup>。

**8.8 减少肠道BAs重吸收, 改善肥胖和脂肪肝变性与野生型小鼠相比, *Asbt*<sup>-/-</sup>小鼠可以抵抗短期HFD诱导的脂肪肝变性。**给予HFD诱导的肥胖小鼠口服ASBT抑制剂(ASBTi), 其回肠BAs重吸收减少, 粪便BAs排泄增加, 回肠*Fgf15*基因表达减少, 肝脏亲水性胆汁酸(FXR拮抗剂)减少, FXR激动型BAs增加, 脂质合成基因如*Srebp1*表达减少, 糖耐量恢复, 肝脏甘油三酯和总胆固醇含量降低, NAFLD改善<sup>[93]</sup>。与野生型小鼠相比, *Ntcp*<sup>-/-</sup>小鼠HFD喂养后其血浆BAs水平增加, 肥胖和脂肪肝变性改善, 血浆胆固醇水平降低, 这些变化与肠道脂质吸收减少、粪便脂质排泄增加、BAT产热增加和能量消耗增加有关<sup>[94]</sup>。胆汁酸重吸收转运蛋白ASBT和NTCP有望成为肥胖和NAFLD的一个治疗靶点<sup>[95]</sup>。

**8.9 调节外周T细胞平衡, 维持肠道免疫稳态** 体外研究表明, CA、CDCA、DCA、LCA和 $\omega$ MCA在或高于其临界胶束浓度(约2.5~10 mmol·L<sup>-1</sup>)时对野生型T细胞具有细胞毒性, 可以抑制多药耐药蛋白1(multi-drug resistance protein 1, MDR1, 一种膜相关的、ATP依赖的外排泵, 用于将化疗药物转运出肿瘤细胞)介导的异型物质外排, 胆汁酸螯合剂消胆胺可以恢复*Mdr1*缺陷T细胞小鼠的肠道稳态<sup>[96]</sup>。体内外实验共同表明, 3-羟基脱氧胆酸(3 $\beta$ -hydroxydeoxycholic acid, isoDCA)通过降低树突状细胞的免疫刺激特性, 增加对转录因子叉头蛋白3(forkhead box P3, FOXP3)的诱导, 进而增加外周调节性T(regulatory T, Treg)细胞的增殖, 维持结肠免疫稳态<sup>[97]</sup>。

## 9 结语

BAs作为信号分子调节糖脂代谢引起人们广泛关注, 本文综述了BAs的合成、循环和调节, 以及其激动肝脏FXR、抑制或激动肠道FXR和TGR5对糖脂代谢的影响, 进一步从SHP、FGF15/19、神经酰胺和GLP-1等相关信号通路阐述了BAs调节糖脂代谢的分子机制, 为后续基础及临床研究提供了一定的参考价值。不同胆汁酸作用的部位不同, 激活的受体不同, 激动的下游信号通路不同, 引起的效果可能不同, 最终结果可

能是特定环境因素下几条不同信号通路竞争的结果。有关BAs调节糖脂代谢的分子机制仍需进一步的研究。

**作者贡献:** 于恒彩负责文献搜索、分析及整理, 手稿撰写及修改; 侯少聪负责文献搜索策略制定, 文献分析, 手稿修改; 崔冰负责思路指导, 图片制作指导, 手稿修改; 李平平负责主题制定, 思路指导, 手稿修改。

**利益冲突:** 所有作者之间无利益冲突, 所有作者与这项研究没有任何潜在的利益冲突。

## References

- [1] Grundy SM. Metabolic syndrome update [J]. Trends Cardiovasc Med, 2016, 26: 364-373.
- [2] Dumaswala R, Berkowitz D, Heubi JE. Adaptive response of the enterohepatic circulation of bile acids to extrahepatic cholestasis [J]. Hepatology, 1996, 23: 623-629.
- [3] Wang H, Chen J, Hollister K, et al. Endogenous bile acids are ligands for the nuclear receptor FXR/BAR [J]. Mol Cell, 1999, 3: 543-553.
- [4] Parks DJ, Blanchard SG, Bledsoe RK, et al. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor [J]. Science, 1999, 284: 1365-1368.
- [5] Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids [J]. Science, 1999, 284: 1362-1365.
- [6] Jadhav K, Xu Y, Xu Y, et al. Reversal of metabolic disorders by pharmacological activation of bile acid receptors TGR5 and FXR [J]. Mol Metab, 2018, 9: 131-140.
- [7] Molinaro A, Wahlström A, Marschall HU. Role of bile acids in metabolic control [J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29: 31-41.
- [8] Schaap FG, Trauner M, Jansen PL. Bile acid receptors as targets for drug development [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11: 55-67.
- [9] Kuipers F, Bloks VW, Groen AK. Beyond intestinal soap-bile acids in metabolic control [J]. Nat Rev Endocrinol, 2014, 10: 488-498.
- [10] Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acid metabolism in liver pathobiology [J]. Gene Expr, 2018, 18: 71-87.
- [11] Li-Hawkins J, Gåfvels M, Olin M, et al. Cholic acid mediates negative feedback regulation of bile acid synthesis in mice [J]. J Clin Invest, 2002, 110: 1191-1200.
- [12] Hardwick JP. Cytochrome P450 function and pharmacological roles in inflammation and cancer. Preface [J]. Adv Pharmacol, 2015, 74: xv-xxxi.
- [13] Falany CN, Fortinberry H, Leiter EH, et al. Cloning, expression, and chromosomal localization of mouse liver bile acid CoA: amino acid N-acyltransferase [J]. J Lipid Res, 1997, 38: 1139-1148.
- [14] Falany CN, Johnson MR, Barnes S, et al. Glycine and taurine

- conjugation of bile acids by a single enzyme. Molecular cloning and expression of human liver bile acid CoA: amino acid N-acyl-transferase [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269: 19375-19379.
- [15] Vessey DA. The biochemical basis for the conjugation of bile acids with either glycine or taurine [J]. *Biochem J*, 1978, 174: 621-626.
- [16] Alrefai WA, Gill RK. Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications [J]. *Pharm Res*, 2007, 24: 1803-1823.
- [17] Dawson PA, Hubbert ML, Rao A. Getting the mOST from OST: role of organic solute transporter, OSTalpha-OSTbeta, in bile acid and steroid metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1801: 994-1004.
- [18] Doring B, Lutteke T, Geyer J, et al. The SLC10 carrier family: transport functions and molecular structure [J]. *Curr Top Membr*, 2012, 70: 105-168.
- [19] Brufau G, Groen AK, Kuipers F. Reverse cholesterol transport revisited: contribution of biliary *versus* intestinal cholesterol excretion [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31: 1726-1733.
- [20] Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, et al. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis [J]. *Cell*, 2000, 102: 731-744.
- [21] Teodoro JS, Rolo AP, Palmeira CM. Hepatic FXR: key regulator of whole-body energy metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2011, 22: 458-466.
- [22] Goodwin B, Jones SA, Price RR, et al. A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 represses bile acid biosynthesis [J]. *Mol Cell*, 2000, 6: 517-526.
- [23] Lu TT, Makishima M, Repa JJ, et al. Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors [J]. *Mol Cell*, 2000, 6: 507-515.
- [24] Lien F, Berthier A, Bouchaert E, et al. Metformin interferes with bile acid homeostasis through AMPK-FXR crosstalk [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124: 1037-1051.
- [25] Kazgan N, Metukuri MR, Purushotham A, et al. Intestine-specific deletion of SIRT1 in mice impairs DCoH2-HNF-1alpha-FXR signaling and alters systemic bile acid homeostasis [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146: 1006-1016.
- [26] Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15: 111-128.
- [27] Sanz Y, DiMarzio M, Rusconi B, et al. Identification of a mouse *Lactobacillus johnsonii* strain with deconjugase activity against the FXR antagonist T- $\beta$ -MCA [J]. *PLoS One*, 2017, 12: e0183564.
- [28] Watanabe M, Houten SM, Wang L, et al. Bile acids lower triglyceride levels *via* a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113: 1408-1418.
- [29] Pineda Torra I, Claudel T, Duval C, et al. Bile acids induce the expression of the human peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  gene *via* activation of the farnesoid X receptor [J]. *Mol Endocrinol*, 2003, 17: 259-272.
- [30] Ferrebee CB, Dawson PA. Metabolic effects of intestinal absorption and enterohepatic cycling of bile acids [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5: 129-134.
- [31] Yamagata K, Daitoku H, Shimamoto Y, et al. Bile acids regulate gluconeogenic gene expression *via* small heterodimer partner-mediated repression of hepatocyte nuclear factor 4 and foxo1 [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 23158-23165.
- [32] Li F, Jiang C, Krausz KW, et al. Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2384.
- [33] Sun L, Xie C, Wang G, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin [J]. *Nat Med*, 2018, 24: 1919-1929.
- [34] Sun L, Pang Y, Wang X, et al. Ablation of gut microbiota alleviates obesity-induced hepatic steatosis and glucose intolerance by modulating bile acid metabolism in hamsters [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9: 702-710.
- [35] Turpin SM, Nicholls HT, Willmes DM, et al. Obesity-induced CerS6-dependent C16:0 ceramide production promotes weight gain and glucose intolerance [J]. *Cell Metab*, 2014, 20: 678-686.
- [36] Gonzalez FJ, Jiang C, Patterson AD. An intestinal microbiota-farnesoid X receptor axis modulates metabolic disease [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151: 845-859.
- [37] Jiang C, Xie C, Li F, et al. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125: 386-402.
- [38] Jiang C, Xie C, Lv Y, et al. Intestine-selective farnesoid X receptor inhibition improves obesity-related metabolic dysfunction [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 10166.
- [39] Pathak P, Chiang JYL. Sterol 12alpha-hydroxylase aggravates dyslipidemia by activating the ceramide/mTORC1/SREBP-1c pathway *via* FGF21 and FGF15 [J]. *Gene Expr*, 2019, 19: 161-173.
- [40] Bezerra RM, Veiga LF, Caetano AC, et al. Caffeic acid phenethyl ester reduces the activation of the nuclear factor kappaB pathway by high-fat diet-induced obesity in mice [J]. *Metabolism*, 2012, 61: 1606-1614.
- [41] Xie C, Jiang C, Shi J, et al. An intestinal farnesoid X receptor-ceramide signaling axis modulates hepatic gluconeogenesis in mice [J]. *Diabetes*, 2017, 66: 613-626.
- [42] González-García I, Milbank E, Diéguez C, et al. Glucagon, GLP-1 and thermogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 3445.
- [43] Tian L, Jin T. The incretin hormone GLP-1 and mechanisms underlying its secretion [J]. *J Diabetes*, 2016, 8: 753-765.
- [44] Trabelsi MS, Daoudi M, Prawitt J, et al. Farnesoid X receptor inhibits glucagon-like peptide-1 production by enteroendocrine L cells [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7629.
- [45] Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic

- target [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130: 202-212.
- [46] Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits [J]. *Br J Nutr*, 2010, 104 Suppl 2: S1-S63.
- [47] Ducastel S, Touche V, Trabelsi MS, et al. The nuclear receptor FXR inhibits glucagon-like peptide-1 secretion in response to microbiota-derived short-chain fatty acids [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 174.
- [48] Kaur A, Patankar JV, de Haan W, et al. Loss of Cyp8b1 improves glucose homeostasis by increasing GLP-1 [J]. *Diabetes*, 2015, 64: 1168-1179.
- [49] Li P, Zhu L, Yang X, et al. Farnesoid X receptor interacts with cAMP response element binding protein to modulate glucagon-like peptide-1 (7-36) amide secretion by intestinal L cell [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 12839-12846.
- [50] Zhang L, Xie C, Nichols RG, et al. Farnesoid X receptor signaling shapes the gut microbiota and controls hepatic lipid metabolism [J]. *mSystems*, 2016, 1: e00070-16.
- [51] Fang S, Suh JM, Reilly SM, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance [J]. *Nat Med*, 2015, 21: 159-165.
- [52] Kir S, Beddow SA, Samuel VT, et al. FGF19 as a postprandial, insulin-independent activator of hepatic protein and glycogen synthesis [J]. *Science*, 2011, 331: 1621-1624.
- [53] Potthoff Matthew J, Boney-Montoya J, Choi M, et al. FGF15/19 regulates hepatic glucose metabolism by inhibiting the CREB-PGC-1 $\alpha$  pathway [J]. *Cell Metab*, 2011, 13: 729-738.
- [54] Pathak P, Liu H, Boehme S, et al. Farnesoid X receptor induces Takeda G-protein receptor 5 cross-talk to regulate bile acid synthesis and hepatic metabolism [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292: 11055-11069.
- [55] Pathak P, Xie C, Nichols RG, et al. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism [J]. *Hepatology*, 2018, 68: 1574-1588.
- [56] Flynn CR, Albaugh VL, Abumrad NN. Metabolic effects of bile acids: potential role in bariatric surgery [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 8: 235-246.
- [57] Werling M, Vincent RP, Cross GF, et al. Enhanced fasting and post-prandial plasma bile acid responses after Roux-en-Y gastric bypass surgery [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48: 1257-1264.
- [58] Albaugh VL, Banan B, Antoun J, et al. Role of bile acids and GLP-1 in mediating the metabolic improvements of bariatric surgery [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156: 1041-1051.e4.
- [59] Xie C, Zhou ZS, Li N, et al. Ezetimibe blocks the internalization of NPC1L1 and cholesterol in mouse small intestine [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53: 2092-2101.
- [60] Dawson PA, Karpen SJ. Intestinal transport and metabolism of bile acids [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56: 1085-1099.
- [61] Degirolamo C, Sabba C, Moschetta A. Intestinal nuclear receptors in HDL cholesterol metabolism [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56: 1262-1270.
- [62] Wang DQ. Regulation of intestinal cholesterol absorption [J]. *Annu Rev Physiol*, 2007, 69: 221-248.
- [63] Kim YC, Byun S, Seok S, et al. Small heterodimer partner and fibroblast growth factor 19 inhibit expression of NPC1L1 in mouse intestine and cholesterol absorption [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156: 1052-1065.
- [64] Hoang MH, Houg SJ, Jun HJ, et al. Barley intake induces bile acid excretion by reduced expression of intestinal ASBT and NPC1L1 in C57BL/6J mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59: 6798-6805.
- [65] Gu Y, Wang X, Li J, et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 1785.
- [66] Tiwari A, Maiti P. TGR5: an emerging bile acid G-protein-coupled receptor target for the potential treatment of metabolic disorders [J]. *Drug Discov Today*, 2009, 14: 523-530.
- [67] Keitel V, Reinehr R, Gatsios P, et al. The G-protein coupled bile salt receptor TGR5 is expressed in liver sinusoidal endothelial cells [J]. *Hepatology*, 2007, 45: 695-704.
- [68] Guo C, Chen WD, Wang YD. TGR5, not only a metabolic regulator [J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 646.
- [69] Velazquez-Villegas LA, Perino A, Lemos V, et al. TGR5 signaling promotes mitochondrial fission and beige remodeling of white adipose tissue [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 245.
- [70] Watanabe M, Houten SM, Matakai C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation [J]. *Nature*, 2006, 439: 484-489.
- [71] Pierre JF, Martinez KB, Ye H, et al. Activation of bile acid signaling improves metabolic phenotypes in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311: G286-G304.
- [72] Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis [J]. *Cell Metab*, 2009, 10: 167-177.
- [73] Morimoto K, Watanabe M, Sugizaki T, et al. Intestinal bile acid composition modulates prohormone convertase 1/3 (PC1/3) expression and consequent GLP-1 production in male mice [J]. *Endocrinology*, 2016, 157: 1071-1081.
- [74] Dennis PB, Jaeschke A, Saitoh M, et al. Mammalian TOR: a homeostatic ATP sensor [J]. *Science*, 2001, 294: 1102-1105.
- [75] Yang Q, Guan KL. Expanding mTOR signaling [J]. *Cell Res*, 2007, 17: 666-681.
- [76] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease [J]. *Cell*, 2017, 168: 960-976.
- [77] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease [J]. *Cell*, 2012, 149: 274-293.
- [78] Xu G, Li Z, Ding L, et al. Intestinal mTOR regulates GLP-1 production in mouse L cells [J]. *Diabetologia*, 2015, 58: 1887-

- 1897.
- [79] Zhai H, Li Z, Peng M, et al. Takeda G protein-coupled receptor 5-mechanistic target of rapamycin complex 1 signaling contributes to the increment of glucagon-like peptide-1 production after Roux-en-Y gastric bypass [J]. *EBioMedicine*, 2018, 32: 201-214.
- [80] Syring KE, Cyphert TJ, Beck TC, et al. Systemic bile acids induce insulin resistance in a TGR5-independent manner [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316: E782-E793.
- [81] Kars M, Yang L, Gregor MF, et al. Tauroursodeoxycholic acid may improve liver and muscle but not adipose tissue insulin sensitivity in obese men and women [J]. *Diabetes*, 2010, 59: 1899-1905.
- [82] Kahn BB. Lilly lecture 1995. Glucose transport: pivotal step in insulin action [J]. *Diabetes*, 1996, 45: 1644-1654.
- [83] Stephens JM, Pilch PF. The metabolic regulation and vesicular transport of GLUT4, the major insulin-responsive glucose transporter [J]. *Endocr Rev*, 1995, 16: 529-546.
- [84] Shen H, Zhang Y, Ding H, et al. Farnesoid X receptor induces GLUT4 expression through FXR response element in the GLUT4 promoter [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2008, 22: 1-14.
- [85] Dufer M, Horth K, Wagner R, et al. Bile acids acutely stimulate insulin secretion of mouse beta-cells *via* farnesoid X receptor activation and K(ATP) channel inhibition [J]. *Diabetes*, 2012, 61: 1479-1489.
- [86] Shihabudeen MS, Roy D, James J, et al. Chenodeoxycholic acid, an endogenous FXR ligand alters adipokines and reverses insulin resistance [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 414: 19-28.
- [87] Yokoyama K, Tatsumi Y, Hayashi K, et al. Effects of ursodeoxycholic acid and insulin on palmitate-induced ROS production and down-regulation of PI3K/Akt signaling activity [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40: 2001-2004.
- [88] Mahmoud AA, Elshazly SM. Ursodeoxycholic acid ameliorates fructose-induced metabolic syndrome in rats [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e106993.
- [89] Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes [J]. *Science*, 2006, 313: 1137-1140.
- [90] Cao AL, Wang L, Chen X, et al. Ursodeoxycholic acid and 4-phenylbutyrate prevent endoplasmic reticulum stress-induced podocyte apoptosis in diabetic nephropathy [J]. *Lab Invest*, 2016, 96: 610-622.
- [91] Wang W, Zhao J, Gui W, et al. Tauroursodeoxycholic acid inhibits intestinal inflammation and barrier disruption in mice with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175: 469-484.
- [92] Higuchi S, Ahmad TR, Argueta DA, et al. Bile acid composition regulates GPR119-dependent intestinal lipid sensing and food intake regulation in mice [J]. *Gut*, 2020. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319693.
- [93] Rao A, Kusters A, Mells JE, et al. Inhibition of ileal bile acid uptake protects against nonalcoholic fatty liver disease in high-fat diet-fed mice [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8: 357ra122.
- [94] Donkers JM, Kooijman S, Slijepcevic D, et al. NTCP deficiency in mice protects against obesity and hepatosteatosis [J]. *JCI Insight*, 2019, 5: e127197.
- [95] Slijepcevic D, van de Graaf SF. Bile acid uptake transporters as targets for therapy [J]. *Dig Dis*, 2017, 35: 251-258.
- [96] Cao W, Kayama H, Chen ML, et al. The xenobiotic transporter Mdr1 enforces T cell homeostasis in the presence of intestinal bile acids [J]. *Immunity*, 2017, 47: 1182-1196.e10.
- [97] Campbell C, McKenney PT, Konstantinovskiy D, et al. Bacterial metabolism of bile acids promotes generation of peripheral regulatory T cells [J]. *Nature*, 2020, 581: 475-479.