

综述

## 代谢性疾病中胆汁酸水平变化及相关治疗策略

况俊良, 郑晓皎, 赵爱华, 贾 伟

上海交通大学附属第六人民医院转化医学中心, 上海 200233

**[摘要]** 胆汁酸作为一种信号分子可以特异性地与胆汁酸受体 (如法尼醇 X 受体、G 蛋白偶联胆汁酸受体 1) 结合介导一系列生物调节反应。近年发现, 胆汁酸在调节糖代谢、脂质代谢和能量代谢中扮演着十分重要的角色。在代谢性疾病的发生发展过程中, 也常伴随着胆汁酸谱以及受体的改变。基于胆汁酸在代谢性疾病中的重要性, 未来其可能成为临床诊断、预测、评价治疗效果的潜在生物标志物。该文对胆汁酸与代谢性疾病关系以及基于调节胆汁酸代谢治疗代谢性疾病进行综述。

**[关键词]** 胆汁酸; 代谢性疾病; 法尼醇 X 受体; G 蛋白偶联胆汁酸受体 1; 生物标志物

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.06.019 **[中图分类号]** R589 **[文献标志码]** A

### Alterations in bile acid levels in metabolic diseases and related treatment strategies

KUANG Jun-liang, ZHENG Xiao-jiao, ZHAO Ai-hua, JIA Wei

Center for Translational Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

**[Abstract]** Bile acid as a signaling molecule can specifically bind to bile acid receptors (such as farnesoid X receptor and G-protein-coupled bile acid receptor) to mediate a series of biological regulation reactions. In recent years, it has been found that bile acids are widely involved in glucose metabolism, lipid metabolism and energy metabolism. The development of metabolic diseases is usually accompanied by the changes of bile acid profiles and receptors, and thus bile acids may be applied as potential biomarkers for clinical diagnosis, prediction, and evaluation of therapeutic effects. This article reviews the relationship between bile acids and metabolic diseases, and the treatment of metabolic diseases based on the regulation of bile acid metabolism.

**[Key words]** bile acid; metabolic disease; farnesoid X receptor (FXR); G-protein-coupled bile acid receptor 1; biomarker

胆汁酸作为胆固醇在肝脏代谢的终产物, 在肠道内可以起到促进脂质物质吸收、参与胆固醇代谢等作用<sup>[1]</sup>。近年来的研究发现胆汁酸在代谢性疾病的发生发展中起到了重要的作用, 它可以作为信号分子与胆汁酸受体, 如法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR)、G 蛋白偶联胆汁酸受体 1 (G-protein coupled bile acid receptor 1, GPBAR1, 又称 TGR5) 等结合, 广泛调节糖脂代谢、免疫功能和能量消耗, 改变肠道菌群<sup>[2]</sup>。近年来代谢组学、宏基因组学等技术的不断发展, 将胆汁酸与代谢性疾病的研究推向了新的高潮。更多潜在的机制被逐步挖掘和验证, 胆汁酸在临床转化方面也体现出其特有的价值, 有望成为代谢性疾病诊断、预测、治疗效果评估的重要生物标志物。本文系统性总结了近 5 年关于代谢性疾病 [主要包括肥胖、2 型糖尿病和非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)] 患者胆汁酸水平、疾病治疗后胆汁酸谱的相应变化及其对治疗效果的评价作用的研究, 汇总了

代谢性疾病预测和治疗效果评价的潜在生物标志物, 为胆汁酸的作用机制及临床转化提供新的思路。

### 1 胆汁酸代谢与肠肝循环

胆汁酸作为胆汁的重要组成部分, 通过肝脏由胆固醇转化而来。胆固醇生成初级胆汁酸, 其转化过程主要有经典和替代 2 种途径<sup>[1]</sup>: 前者为胆汁酸合成的主要途径, 胆固醇 7 $\alpha$  羟化酶 (cytochrome P450 family 7 subfamily A polypeptide 1, CYP7A1) 为经典途径的限速酶, 经过还原、羟化等一系列反应生成胆酸 (cholic acid, CA) 和鹅去氧胆酸 (chenodeoxycholic acid, CDCA); 替代途径由 CYP27A1 启动, 主要产生 CDCA, 约占人体合成总胆汁酸的 10%<sup>[2]</sup>。胆汁酸的合成存在物种间的差异: 与人不同, 在啮齿动物体内, 经 2 种途径生成的 CDCA 会转化为  $\alpha/\beta$  鼠胆酸 ( $\alpha/\beta$ -muricholic acid,  $\alpha/\beta$ -MCA)<sup>[2]</sup>。CA 和 CDCA

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (81772530) (National Natural Science Foundation of China, 81772530)。

**[作者简介]** 况俊良 (1994—), 男, 硕士生; 电子信箱: sapphirekj1@163.com。

**[通信作者]** 贾 伟, 电子信箱: weijia@sjtu.edu.cn。



或  $\alpha/\beta$ -MCA 会与甘氨酸或牛磺酸结合生成结合型胆汁酸, 如牛磺鹅去氧胆酸 (taurine chenodeoxycholic acid, TCDCA)、甘氨酸鹅去氧胆酸 (glycine chenodeoxycholic acid, GCDCA)、牛磺胆酸 (taurocholic acid, TCA)、甘氨酸胆酸 (glycocholic acid, GCA) 等。这些胆汁酸在肝脏通过胆盐转泵 (bile salt export pump, BSEP) 分泌到胆小管中<sup>[2]</sup>, 暂时储存在胆囊中, 每次进食后随胆囊收缩排入肠道<sup>[3]</sup>, 起到乳化和促进脂质吸收的作用<sup>[4]</sup>。进入肠道的胆汁酸在肠道菌群的作用下, 进一步发生多级代谢。肠道菌群产生的胆盐水解酶 (bile salt hydrolase, BSH) 可以将结合型胆汁酸通过去结合作用转化为游离型胆汁酸<sup>[5]</sup>。肠道菌群进一步将初级胆汁酸 CA、CDCA, 转化为次级胆汁酸——脱氧胆酸 (deoxy-cholic acid, DCA)、石胆酸 (lithocholic acid, LCA)<sup>[2]</sup>。肠道中 90% ~ 95% 的胆汁酸会通过回肠末端的钠依赖性胆汁酸转运体 (apical sodium-dependent bile salt transporter, ASBT) 重吸收进入肠上皮细胞<sup>[2]</sup>, 然后经过肠上皮细胞基底外侧膜上的有机溶质转运体 (organic solute transporter  $\alpha/\beta$ , OST $\alpha/\beta$ ) 进入到肝门静脉中<sup>[2]</sup>, 继而重新被肝脏摄取利用, 构成了一个完整的胆汁酸肠肝循环。

在机体内, 胆汁酸的合成存在负反馈调节机制。当胆汁酸进入小肠后, 它会激活 FXR, 上调小鼠成纤维细胞生长因子 15 (fibroblast growth factor 15, FGF15) 或在人中的直系同源分子 FGF19 的表达, 进而与肝细胞成纤维细胞生长因子受体 4 (FGFR4) 结合, 抑制 *CYP7A1* 基因的表达, 从而抑制肝细胞中的胆汁酸合成<sup>[2]</sup>。胆汁酸代谢还同时受小分子异二聚体伴侣 (small heterodimer partner, SHP) 的调节, 肝脏 FXR 诱导 SHP 的表达, 而 SHP 介导 *CYP7A1* 基因的下调, 从而反馈性抑制胆汁酸的合成。

在正常的生理状态下, 胆汁酸可以促进脂类物质和脂溶性维生素在肠道内的消化吸收, 起到生理性调节剂的作用; 同时胆汁酸作为信号分子, 可以激活体内分布广泛的胆汁酸特异性受体如 FXR、TGR5 等, 从而影响并调节

肠道微生态、糖脂代谢和免疫系统<sup>[6]</sup>。当机体处于疾病状态, 比如肝炎、肝癌、结直肠癌等, 胆汁酸水平会相应地发生显著性改变。

## 2 代谢性疾病中的胆汁酸水平改变

肝脏合成的胆汁酸大部分进入肠道参与肠肝循环, 另一部分通过肝脏细胞中的 OST $\alpha/\beta$  和多药耐药相关蛋白 2/3 (multidrug resistance associated protein 2/3, MRP2/3) 进入循环系统。当肝脏和肠道出现代谢性异常时, 分布在肝脏和肠道上的胆汁酸转运受体会发生相应变化, 从而影响胆汁酸的代谢过程, 因此血及肝脏中的胆汁酸浓度可以反映肠道摄取胆汁酸以及肝脏合成胆汁酸的能力, 或许可以作为肝脏及肠道功能异常的生物标志物<sup>[7]</sup>。

近年的研究<sup>[8-16]</sup>报道, 糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 等代谢性疾病中, 患者无论在空腹还是餐后, 血清总胆汁酸水平都会显著升高 (表 1)。2 型糖尿病患者的血清总胆汁酸与饮食中脂肪摄入量呈正相关<sup>[9]</sup>。除了血清总胆汁酸水平, 各种类型的胆汁酸在疾病中也有显著的变化。有研究<sup>[10]</sup>发现, 当患者胰岛素敏感性降低, 血清 12 $\alpha$  羟化胆汁酸和非 12 $\alpha$  羟化胆汁酸比值升高。动物研究<sup>[17]</sup>也显示, 当小鼠 *CYP8B1* 表达缺失造成 12 $\alpha$  羟化胆汁酸减少时, 糖耐量异常状况有所改善。因此提示, 12 $\alpha$  羟化胆汁酸可能在胰岛素信号转导过程中起到负性调控的作用<sup>[18]</sup>。对于结合型胆汁酸, 2 型糖尿病患者的甘氨酸结合型胆汁酸<sup>[11]</sup>和牛磺酸结合型胆汁酸均升高<sup>[12]</sup>。肥胖患者升高的胆汁酸谱中, 以 CA 水平上升较为显著, 且 CDCA 和 CA 与胰岛素抵抗呈正相关<sup>[19]</sup>。在 NASH 患者中, 血清总胆汁酸浓度上升<sup>[16]</sup>, 同时肝脏胆汁酸浓度上升<sup>[20]</sup>, 疏水性胆汁酸和细胞毒性次级胆汁酸增多<sup>[13]</sup>。NAFLD/NASH 患者空腹和餐后胆汁酸水平的升高与组织学证实的 NASH 严重程度相关<sup>[14]</sup>。肝脏纤维化的风险与血清结合型胆汁酸水平成正比<sup>[21]</sup>。

表 1 代谢性疾病中血清胆汁酸谱的改变  
Tab 1 Alterations in serum bile acids profile in metabolic diseases

机体代谢表型	对照组	摄食状态	血清胆汁酸浓度变化	参考文献
肥胖	15 例健康人	空腹	血清胆汁酸浓度与体质质量指数 (BMI) 呈正相关	[8]
2 型糖尿病	15 例健康人	空腹、餐后	空腹: 与对照组相比, 总胆汁酸 $\uparrow$ 餐后: 与对照组相比, 总胆汁酸 $\uparrow$ 、TCA $\uparrow$ 、TCDCA $\uparrow$ 、GCA $\uparrow$ 、DCA $\uparrow$ 、UDCA $\uparrow$	[9]
2 型糖尿病	200 例胰岛素抵抗患者	空腹	2 型糖尿病: 总胆汁酸 $\uparrow$ , 12 $\alpha$ 羟化胆汁酸 / 非 12 $\alpha$ 羟化胆汁酸无变化 胰岛素抵抗: 12 $\alpha$ 羟化胆汁酸 / 非 12 $\alpha$ 羟化胆汁酸 $\uparrow$	[10]
2 型糖尿病	12 例健康人	空腹、餐后	空腹: 与对照组相比, 血清总胆汁酸无改变 餐后: 与对照组相比, 血清总胆汁酸 $\uparrow$ 、甘氨酸结合型胆汁酸 $\uparrow$	[11]

(续表 1)

机体代谢表型	对照组	摄食状态	血清胆汁酸浓度变化	参考文献
2 型糖尿病	62 例健康人	空腹	与对照组相比, 牛磺酸结合型胆汁酸 ↑	[12]
NASH	15 例健康人	空腹、餐后	空腹和餐后: 与对照组相比, 血清总胆汁酸 ↑ 空腹: 结合型胆汁酸 ↑ 餐后: CDCA ↑、DCA ↑、UDCA ↑, 且具有统计学意义	[13]
NAFLD	105 例健康人	空腹	非纤维化: 总胆汁酸 ↓、甘氨酸结合型胆汁酸 ↓、牛磺酸结合型胆汁酸 ↑ 纤维化: 总胆汁酸 ↑	[14]
NASH	24 例健康人	空腹	初级胆汁酸 ↑、次级胆汁酸 ↓、结合型胆汁酸 (GCA、TCA、GCDCA、TCDCa) ↑	[15]
NASH	11 例健康人	空腹	与对照组相比, 总胆汁酸 ↑、次级胆汁酸 / 初级胆汁酸 ↑、CA ↑、CDCA ↑、DCA ↑、UDCA ↑	[16]

注: UDCA 为熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid)。

3 代谢性疾病中胆汁酸介导的调控机制

近些年的研究<sup>[15]</sup>发现在代谢性疾病(如糖尿病、肥胖、NAFLD)中, 血清胆汁酸谱发生显著改变, 变化的胆汁酸谱可以影响肠道、肝脏、胰腺等组织中 FXR 和 TGR5 的表达, 从而广泛影响机体能量代谢、糖代谢等生理过程。通过对胆汁酸代谢的调控, 激活 FXR 与 TGR5 介导的调节通路, 可以起到增加能量消耗、促进胰岛素分泌、缓解胰岛素抵抗的作用, 从而改善临床 2 型糖尿病和肥胖患者的代谢紊乱<sup>[6]</sup>。本课题组也发现在高脂饮食诱导的小鼠模型中, 胆汁酸是使肠道菌群谱和体内代谢物发生改变的主要因素<sup>[22]</sup>。

3.1 胆汁酸—FXR 信号途径

胆汁酸与 FXR 共同介导的信号途径广泛参与糖脂代谢与能量代谢。激活肠道内分泌 L 细胞中的 FXR 会抑制糖酵解和碳水化合物反应元件结合蛋白活性, 从而抑制前胰高血糖素基因表达和胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 的分泌<sup>[23]</sup>。在胰岛 β 细胞中, 激活 FXR 可以促进胰岛素的分泌, 从而调节血糖<sup>[24]</sup>; 且肝脏糖代谢紊乱会通过改变胆汁酸的合成过程, 进而影响 FXR 介导的胰岛 β 细胞胰岛素分泌<sup>[25]</sup>。在能量代谢方面, FXR 可以通过促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisomal proliferators-activated receptor γ, PPAR-γ) 活性和干扰 Wnt/β-catenin 途径来调节脂肪细胞分化和功能<sup>[26]</sup>。脂质代谢过程中, FXR 激动后会显著降低血清胆固醇和三酰甘油水平, 这与抑制肝脏从头合成脂肪并刺激脂肪酸 β 氧化, 抑制甾醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element binding protein 1c, SREBP-1c) 以及 FXR 依赖性诱导的 PPAR-γ 产生有关, 从而减少脂质在肝脏的积累<sup>[27-28]</sup>。还有实验<sup>[29]</sup>表明, 激活 FXR 可以通过抑制脂肪生成、减少化学诱导的肝脏炎症和纤维化来减少脂肪变性, 从而减少 NAFLD 的产生。

3.2 胆汁酸—TGR5 信号途径

TGR5 在人体的多个器官中均有表达, 尤其是脂肪组织、肠道和胰腺。在棕色脂肪中, 激动 TGR5 可以诱导 2 型脱碘酶基因的表达, 后者可以激活甲状腺素受体, 使线粒体氧化磷酸化脱耦联, 进而增加能量消耗调节代谢<sup>[30]</sup>。激活肠内分泌细胞上的 TGR5 可以诱导 GLP-1 的分泌<sup>[31]</sup>。除此之外, 胰腺 α 细胞中的 TGR5 活化可以诱导前转化酶-1 表达, 将胰高血糖素原转变为 GLP-1, 从而以旁分泌方式提高胰岛 β 细胞的质量并增强其功能<sup>[32]</sup>。有研究<sup>[33]</sup>表明, TGR5 还存在于肝脏的库普弗细胞和巨噬细胞, 激活后通过抑制核因子 κB 的核转位和细胞因子的产生而发挥抗炎作用; 与此同时, TGR5 可以调节脂肪组织和肝脏中的巨噬细胞趋化和浸润, 从而减少代谢性炎症的产生。

综上, 胆汁酸作为信号分子介导的调控机制在代谢性疾病中扮演着十分重要的角色。

4 调节胆汁酸代谢与治疗代谢性疾病

4.1 奥贝胆酸

奥贝胆酸 (obeticholic acid, OCA) 是胆汁酸半合成衍生物, 是 FXR 受体的强激动剂, 它在治疗 NASH 上已经进入 III 期临床试验。NASH 伴 2 型糖尿病患者使用 OCA 治疗 6 周, 可以显著提高患者胰岛素敏感性并减轻体重<sup>[34]</sup>。然而, 一些研究又提出 OCA 治疗后出现胰岛素敏感性以及脂质代谢异常 (主要是低密度脂蛋白升高、高密度脂蛋白降低)<sup>[34-35]</sup>。潜在的机制可能有 2 种: ①抑制胆汁酸的合成会增加肝脏中胆固醇的含量, 进而会降低低密度脂蛋白受体的表达, 最终导致循环系统中低密度脂蛋白胆固醇增多。②降低载脂蛋白 A1、增加清道夫受体 B1 和胆固醇酯转移蛋白的表达而导致循环高密度脂蛋白胆固醇降低。除了调节胆固醇代谢外, 如前文所述, OCA 会通过 FXR、SREBP-1c 和 FGF15/19 参与三酰甘油的代谢<sup>[36]</sup>。



## 4.2 二甲双胍

二甲双胍是糖尿病治疗的常用药物, 主要通过 AMP 依赖的蛋白激酶 [adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK] 途径抑制肝脏糖异生起到降血糖效果。最近研究<sup>[37]</sup>表明, 二甲双胍通过改变肠道菌群调节肠道胆汁酸谱。动物实验<sup>[38]</sup>发现, 在高脂饮食诱导小鼠肥胖模型中, 二甲双胍在改善代谢紊乱的标志物 (包括血糖水平、体质量和血清总胆固醇) 水平的基础上, 还显著增加肠道菌群 *Akkermansia muciniphila* 和 *Clostridium cocleatum* 的丰度, 肠道微生物群中 18 种京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 中的代谢途径 (包括鞘脂和脂肪酸代谢途径) 在二甲双胍干预后显著上调。Sun 等<sup>[39]</sup>对新诊断为 2 型糖尿病的患者进行了为期 3 d 的二甲双胍治疗, 并对患者的粪便样本进行了基因组和代谢组学分析, 结果显示患者肠道内脆弱拟杆菌减少, 甘氨酸去氧胆酸 (glycoursodeoxycholic acid, GUDCA) 增加, 而 GUDCA 可以抑制肠道 FXR 的表达从而介导一系列的生理变化。这些研究为后续探索和开发治疗代谢性疾病的新靶点提供了很好的思路。

## 4.3 胆汁酸螯合剂

胆汁酸螯合剂 (如考来维仑) 属于树脂类, 口服但不被人体吸收, 无全身毒性, 已被用于治疗血脂异常<sup>[40]</sup>。令人惊喜的是, 胆汁酸螯合剂可以提高 2 型糖尿病患者的胰岛素敏感性<sup>[41]</sup>, 且用考来维仑治疗肥胖和糖尿病小鼠, 血糖出现明显改善。可能机制如下: ① TGR5 介导的肠道 L 细胞分泌 GLP-1。② 肠道胰高血糖素原的表达<sup>[23]</sup>。上述 2 种机制均是通过 FXR 介导的信号途径来实现的。因此, 胆汁酸螯合剂在未来可能成为治疗 2 型糖尿病的新药物。

## 4.4 顶端钠依赖性胆盐转运体抑制剂

顶端钠依赖性胆盐转运体抑制剂 (apical sodium-dependent bile salt transporter inhibitor, ASBT-I) 可以减少胆汁酸在回肠重吸收从而促进胆汁酸从粪便中排出。回肠中, ASBT-I 可以通过减少 FGF15 的表达来促进肝脏中胆汁酸合成酶 CYP7A1、CYP8B1 的表达, 从而使胆汁酸生成增多<sup>[42]</sup>。还有研究<sup>[35]</sup>表明在糖尿病肥胖动物模型中, 应用 ASBT-I 可以提高胰岛素敏感性, 降低血糖并升高肠促胰岛素水平。动物 NAFLD 模型显示, ASBT 可以增加肝脏胆汁酸合成基因的 mRNA 表达, 并降低回肠内胆汁酸合成负反馈调节因子 FGF15 的水平, 胆汁酸谱发生明

显改变, 拮抗 FXR 的亲水性胆汁酸减少, 激动 FXR 的胆汁酸增加<sup>[38]</sup>。除此之外, ASBT-I 可恢复糖耐量, 降低肝脏三酰甘油和总胆固醇水平, 并改善小鼠的 NAFLD 活性评分<sup>[42]</sup>。综上, 应用 ASBT-I 治疗糖尿病和 NAFLD 具有不可忽视的潜在临床价值。

## 4.5 UDCA 及其衍生物

UDCA 作为一种胆汁酸, 因其具有免疫调节、抗氧化和抗细胞凋亡的特性, 被用于治疗肝脏疾病, 现被认为是治疗 NASH 的潜在方法<sup>[43]</sup>。尽管已经在动物和临床进行了广泛的研究, 但其临床效果仍存在矛盾之处<sup>[28]</sup>。最近一项针对病态肥胖患者的研究<sup>[44]</sup>显示, 在减肥手术前 3 周给予患者 UDCA [20 mg/(kg · d)] 治疗, 结果发现患者血液循环 FGF19 的水平有所降低, 这提示 UDCA 可能在体内起到了拮抗 FXR 的作用。值得注意的是, UDCA 的衍生物 24-去甲熊去氧胆酸 (norUDCA) 具有独特的代谢特性, 已被证明 norUDCA 治疗后 NASH 小鼠可得到明显改善<sup>[45]</sup>。

## 5 基于胆汁酸水平的临床疾病生物标志物

胆汁酸在代谢性疾病的发生发展中起着重要的作用, 近年大量的研究试图探讨血清胆汁酸水平与肥胖及其并发症相关的不同代谢表型之间的关系, 本课题组也总结了减肥手术及药物治疗后血清胆汁酸谱的改变<sup>[10, 33, 37, 46-53]</sup> (表 1、表 2) 以寻找血清生物标志物用于疾病预测。Lei 等<sup>[54]</sup>利用靶向代谢组学技术检测血清胆汁酸及游离脂肪酸水平, 发现血清 DCA 水平与二高- $\gamma$ -亚麻酸 (dihigh- $\gamma$ -linolenic acid, DGLA) 呈负相关, 而且确定血清 DCA 水平能够区分肥胖糖尿病和非糖尿病患者, 最终提出 DGLA 和 DCA 的比值可能成为发现肥胖患者代谢异常的生物标志物。除此之外, 胆汁酸水平可以作为评价和预测减肥手术后疗效的手段, 目前临床上的评价指标包括术后 BMI、空腹 C 肽、糖化血红蛋白 (HbA1c) 等。有研究发现肥胖伴 2 型糖尿病患者血清 CDCA% (血清 CDCA 在总胆汁酸中所占比例) 高于正常对照组, 且那些在手术前有较高血清 CDCA 水平的患者更有可能在 Roux-en-Y 胃旁路术 (Roux-en-Y gastric bypass, RYGB), 术后 2 年达到缓解<sup>[55]</sup>, 因此, CDCA% 可能成为 RYGB 术后新的预后标志。综上, 胆汁酸在不久的将来可能成为肥胖代谢性并发症以及减肥手术预后的一种生物标志物, 如果能应用于临床, 将可以提前预测与判断患者的疾病状态, 从而更好地指导临床决策与干预。



表 2 代谢性疾病治疗后血清胆汁酸谱改变  
Tab 2 Alterations in serum bile acids profile after treatment of metabolic diseases

机体代谢表型	治疗方式	摄食状态	治疗后时间	血清胆汁酸浓度变化	数据来源
2 型糖尿病	RYGB	空腹	1 年	2 型糖尿病缓解患者: 总胆汁酸 ↑	[46]
肥胖	RYGB	空腹	1 个月、6 个月、1 年、2 年	1 个月: 总胆汁酸 ↑, 主要是 UDCA、TUDCA 和 GUDCA 6 个月: 总胆汁酸 ↑, 主要是 CA、CDCA、GDCA 和 HCA 1 年: 总胆汁酸无变化	[10]
肥胖	RYGB	空腹	1 周、3 个月、1 年	1 周、3 个月: 总胆汁酸无变化 1 年: 总胆汁酸 ↑、CA ↑、CDCA ↑、DCA ↑	[47]
2 型糖尿病	RYGB	空腹、餐后	1 个月、2 年	1 个月: 空腹、餐后总胆汁酸无变化 2 年: 空腹、餐后总胆汁酸 ↑、12α 羟化胆汁酸 / 非 12α 羟化胆汁酸 ↓	[48]
2 型糖尿病	RYGB	饮食测试	1 周、3 个月、1 年	3 个月、1 年: 糖尿病总胆汁酸均 ↑ 1 年: 初级和次级胆汁酸 ↑, 结合型和非结合型胆汁酸 ↑	[49]
肥胖伴 2 型糖尿病	RYGB	空腹	7 d	总胆汁酸 ↑, 结合型胆汁酸 ↑ 为主	[50]
BMI 介于 50 ~ 60 kg/m <sup>2</sup>	RYGB	空腹	5 年	总胆汁酸 ↑, 主要是初级胆汁酸 ↑, 其中 CA 和 CDCA 的结合和非结合形式占大部分	[51]
肥胖	VSG	空腹、饮食测试	1 周、3 个月、1 年	空腹: 1 周和 3 个月无变化, 1 年总胆汁酸 ↑ 餐后: 总胆汁酸无变化	[47]
BMI>50 kg/m <sup>2</sup>	VSG	空腹、餐后	1 个月、3 个月	空腹、餐后总胆汁酸均 ↑, 空腹 DCA 比例 ↓, 餐后 CDCA 比例 ↑	[52]
BMI>60 kg/m <sup>2</sup>	VSG	空腹	6 个月	总胆汁酸没有变化, 初级结合型胆汁酸 ↓、胆酸 ↓、次级胆汁酸 ↑、甘氨酸去氧胆酸 ↑	[53]
2 型糖尿病伴 NAFLD	DCA	—	6 周	血清胆汁酸 ↓	[33]
2 型糖尿病	二甲双胍	—	4 个月	总胆汁酸 ↑、初级胆汁酸 ↑、次级胆汁酸 ↑、非结合胆汁酸 ↑	[37]

注: VSG 为垂直套胃切除术 (vertical sleeve gastrectomy); HCA 为猪胆酸 (hyocholic acid); “—” 指该文献未提及摄食状态。

6 总结

胆汁酸由胆固醇在肝脏中经过肠道菌群的代谢而产生, 对于维持健康的肠道微生物群、平衡糖脂代谢、调节胰岛素敏感性和先天免疫均有至关重要的作用。近些年的研究显示, 胆汁酸作为信号分子介导肥胖、2 型糖尿病、NASH 等代谢性疾病的发生发展以及治疗后代谢

状况的改善。因此, 改变机体胆汁酸谱为改善和治疗代谢性疾病提供了新的思路。但整个调节网络尤其是治疗后患者代谢功能恢复背后的分子机制并不是非常清楚, 有待进一步的探究。希望未来能够发现更多更具敏感性和特异性的代谢性疾病早期诊断以及治疗后效果评估的临床标志物, 以实现疾病的早期预防、早期干预。

参·考·文·献

[1] Axelson M, Ellis E, Mork B, et al. Bile acid synthesis in cultured human hepatocytes: support for an alternative biosynthetic pathway to cholic acid[J]. Hepatology, 2000, 31(6): 1305-1312.

[2] 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.

[3] Lemoy MJ, Westworth DR, Ardeshir A, et al. Reference intervals for preprandial and postprandial serum bile acid in adult rhesus macaques (*Macaca mulatta*)[J]. J Am Assoc Lab Anim Sci, 2013, 52(4): 444-447.

[4] Holm R, Müllertz A, Mu H. Bile salts and their importance for drug absorption[J]. Int J Pharm, 2013, 453(1): 44-55.

[5] Joyce SA, MacSharry J, Casey PG, et al. Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(20): 7421-7426.

[6] de Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism[J]. Cell Metab, 2013, 17(5): 657-669.

[7] Shi Y, Gao Y, Parys MV, et al. Definitive profiling of plasma bile acids as potential biomarkers for human liver diseases using UPLC-HRMS[J]. Bioanalysis, 2018, 10(12): 917-932.

[8] Prinz P, Hofmann T, Ahnis A, et al. Plasma bile acids show a positive correlation with body mass index and are negatively associated with cognitive restraint of eating in obese patients[J]. Front Neurosci, 2015, 9: 199.

[9] Sonne DP, van Nierop FS, Kulik W, et al. Postprandial plasma concentrations of individual bile acids and FGF-19 in patients with type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(8): 3002-3009.

[10] Albaugh VL, Flynn CR, Cai S, et al. Early increases in bile acids post Roux-en-Y gastric bypass are driven by insulin-sensitizing, secondary bile acids[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(9): E1225-E1233.

[11] Vincent RP, Omar S, Ghozlan S, et al. Higher circulating bile acid concentrations in obese patients with type 2 diabetes[J]. Ann Clin Biochem, 2013, 50(Pt 4): 360-364.

[12] Wewalka M, Patti ME, Barbato C, et al. Fasting serum taurine-conjugated bile acids are elevated in type 2 diabetes and do not change with intensification of insulin[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(4): 1442-1451.

- [13] Ferslew BC, Xie G, Johnston CK, et al. Altered bile acid metabolome in patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(11): 3318-3328.
- [14] Jähnel J, Zöhrer E, Alisi A, et al. Serum bile acid levels in children with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 61(1): 85-90.
- [15] Puri P, Daita K, Joyce A, et al. The presence and severity of nonalcoholic steatohepatitis is associated with specific changes in circulating bile acids[J]. *Hepatology*, 2017. DOI: 10.1002/hep.29359.
- [16] Jiao N, Baker SS, Chapa-Rodriguez A, et al. Suppressed hepatic bile acid signalling despite elevated production of primary and secondary bile acids in NAFLD[J]. *Gut*, 2018, 67(10): 1881-1891.
- [17] Kaur A, Patankar JV, de Haan W, et al. Loss of *Cyp8b1* improves glucose homeostasis by increasing GLP-1[J]. *Diabetes*, 2015, 64(4): 1168-1179.
- [18] Haeusler RA, Pratt-Hyatt M, Welch CL, et al. Impaired generation of 12-hydroxylated bile acids links hepatic insulin signaling with dyslipidemia[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(1): 65-74.
- [19] Cariou B, Chetiveaux M, Zaïr Y, et al. Fasting plasma chenodeoxycholic acid and cholic acid concentrations are inversely correlated with insulin sensitivity in adults[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2011, 8(1): 48.
- [20] Mouzaki M, Wang AY, Bandsma R, et al. Bile acids and dysbiosis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0151829.
- [21] Gottlieb A, Bechmann L, Canbay A. The presence and severity of nonalcoholic steatohepatitis is associated with specific changes in circulating bile acids[J]. *Ann Hepatol*, 2018, 17(3): 340-341.
- [22] Zheng X, Huang F, Zhao A, et al. Bile acid is a significant host factor shaping the gut microbiome of diet-induced obese mice[J]. *BMC Biol*, 2017, 15(1): 120.
- [23] 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.
- [24] Iuliana Ristea P, Audrey HC, Anthony L, et al. The nuclear receptor FXR is expressed in pancreatic  $\beta$ -cells and protects human islets from lipotoxicity[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(13): 2845-2851.
- [25] Seyer P, Vallois D, Poitry-Yamate C, et al. Hepatic glucose sensing is required to preserve  $\beta$  cell glucose competence[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(4): 1662-1676.
- [26] Abdelkarim M, Caron S, Duhem C, et al. The farnesoid X receptor regulates adipocyte differentiation and function by promoting peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  and interfering with the Wnt/ $\beta$ -catenin pathways[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(47): 36759-36767.
- [27] Carr RM, Reid AE. FXR agonists as therapeutic agents for non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17(4): 500.
- [28] Fuchs CD, Traussnigg SA, Trauner M. Nuclear receptor modulation for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2016, 36(1): 69-86.
- [29] Verbeke L, Mannaerts I, Schierwagen R, et al. FXR agonist obeticholic acid reduces hepatic inflammation and fibrosis in a rat model of toxic cirrhosis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33453.
- [30] Watanabe M, Houten SM, Matak C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation[J]. *Nature*, 2006, 439(7075): 484-489.
- [31] Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2009, 10(3): 167-177.
- [32] Kumar DP, Asgharpour A, Mirshahi F, et al. Activation of transmembrane bile acid receptor TGR5 modulates pancreatic islet  $\alpha$  cells to promote glucose homeostasis[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(13): 6626-6640.
- [33] Perino A, Schoonjans K. TGR5 and immunometabolism: insights from physiology and pharmacology[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(12): 847-857.
- [34] Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(3): 574-582.e1.
- [35] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 956-965.
- [36] Chávez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, et al. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(7): 1679-1694.e3.
- [37] Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug[J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 850-858.
- [38] Lee H, Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2014, 80(19): 5935-5943.
- [39] Sun L, Xie C, Wang G, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1919-1929.
- [40] Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(5): 384-392.
- [41] Hansen M, Sonne DP, Mikkelsen KH, et al. Bile acid sequestrants for glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(5): 918-927.
- [42] Rao A, Koters 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(357): 357ra122.
- [43] Gawrieh S, Chalasani N. Pharmacotherapy for nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2015, 35(3): 338-348.
- [44] Mueller M, Thorell A, Claudel T, et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(6): 1398-1404.
- [45] Naiara B, Lisa OZ, Haksier E, et al. Nor-ursodeoxycholic acid reverses hepatocyte-specific nemo-dependent steatohepatitis[J]. *Gut*, 2011, 60(3): 387-396.
- [46] Gerhard GS, Styer AM, Wood GC, et al. A role for fibroblast growth factor 19 and bile acids in diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(7): 1859-1864.
- [47] Steinert RE, Peterli R, Keller S, et al. Bile acids and gut peptide secretion after bariatric surgery: a 1-year prospective randomized pilot trial[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(12): E660-E668.
- [48] Dutia R, Embrey M, O'Brien CS, et al. Temporal changes in bile acid levels and 12 $\alpha$ -hydroxylation after Roux-en-Y gastric bypass surgery in type 2 diabetes[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39(5): 806-813.
- [49] Jorgensen NB, Dirksen C, Bojsen-Møller KN, et al. Improvements in glucose metabolism early after gastric bypass surgery are not explained by increases in total bile acids and fibroblast growth factor 19 concentrations[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(3): E396-E406.
- [50] Jahansouz C, Xu H, Hertz AV, et al. Bile acids increase independently from hypocaloric restriction after bariatric surgery[J]. *Ann Surg*, 2016, 264(6): 1022-1028.
- [51] Riststad H, Kristinsson JA, Fagerland MW, et al. Bile acid profiles over 5 years after gastric bypass and duodenal switch: results from a randomized clinical trial[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2017, 13(9): 1544-1553.
- [52] Khan FH, Shaw L, Zhang W, et al. Fibroblast growth factor 21 correlates with weight loss after vertical sleeve gastrectomy in adolescents[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2016, 24(11): 2377-2383.
- [53] Belgaumkar AP, Vincent RP, Carswell KA, et al. Changes in bile acid profile after laparoscopic sleeve gastrectomy are associated with improvements in metabolic profile and fatty liver disease[J]. *Obes Surg*, 2016, 26(6): 1195-1202.
- [54] Lei S, Huang F, Zhao A, et al. The ratio of dihomogamma-linolenic acid to deoxycholic acid species is a potential biomarker for the metabolic abnormalities in obesity[J]. *FASEB J*, 2017, 31(9): 3904-3912.
- [55] Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, et al. Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(2): 228-238.

[收稿日期] 2019-01-02

[本文编辑] 邵碧云

