

综述

胆汁酸的代谢稳态调控作用综述

李 森¹, 贾子衡¹, 魏雪睿¹, 马 赛¹, 卢天成¹, 李婷婷², 顾燕云²

1. 上海交通大学医学院附属瑞金临床医学院, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科, 上海内分泌代谢病临床医学中心, 上海市内分泌代谢病研究所, 上海 200025

[摘要] 胆汁酸是肝脏中胆固醇降解的主要产物, 主要功能是促进肠道脂质吸收和运输。人体各组织器官中广泛分布着不同的胆汁酸受体, 主要包括法尼醇 X 受体和 G 蛋白偶联受体。这 2 种受体因特异表达的脏器所感应胆汁酸成分及细胞内激发下游信号的不同, 各自介导了胆汁酸的多种生物学功能, 包括胆汁酸自身的合成和运输、免疫调控以及糖脂代谢。研究发现, 胆汁酸池的组分及容量受宿主和肠道菌群的双重影响。因此, 胆汁酸信号可能是宿主和肠道共生菌群相互“对话”的重要途径, 协调机体代谢稳态和肠道菌群生态平衡。文章对胆汁酸调节领域的研究进展和胆汁酸信号通路维持代谢稳态的相关机制进行综述。

[关键词] 胆汁酸; 胆汁酸受体; 糖代谢; 炎症

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.08.021 **[中图分类号]** R589 **[文献标志码]** A

Role of bile acid on maintaining metabolic homeostasis

Li Sen¹, JIA Zi-heng¹, WEI Xue-rui¹, MA Sai¹, LU Tian-cheng¹, LI Ting-ting², GU Yan-yun²

1. Ruijin Clinical Medical College, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Clinical Medical Center for Endocrine and Metabolic Diseases, Shanghai Institute of Endocrine and Metabolic Diseases, Shanghai 200025, China

[Abstract] Bile acids are the main products of the cholesterol degradation in the liver. They promote the absorption and transportation of the intestinal lipids. Diverse bile acid receptors are widely distributed in human tissues and organs, including farnesoid X receptor (FXR) and Takeda G protein receptor (TGR5). The expression pattern of different bile acid receptors and their different affinities to various bile acids as their ligands determines their pleiotropic downstream effects, including regulating bile acid synthesis and transportation, immune and metabolism homeostasis. In addition, the bile acid pool includes components derived from both host and gut microbiota, which collaboratively contribute to the bile acid signaling activation in different compartments. Therefore, bile acid pool represents an information hub allowing the crosstalk between the host and gut microbiome and hereby modulating host metabolic homeostasis and gut microbiome symbiosis. This article reviews the recent advances in the field of bile acid regulation and the related mechanisms of bile acid signaling pathway to maintain metabolic homeostasis.

[Key words] bile acid; bile acid receptor; glucose metabolism; inflammation

胆汁酸是肝细胞中胆固醇代谢的主要产物。胆固醇降解为胆汁酸的过程涉及 2 个主要途径。2 种途径都产生初级胆汁酸, 即胆固醇的终产物。经典途径受胆固醇 7 α -羟化酶 (cholesterol 7 α -hydroxylase, Cyp7A1) 的调节, 产生胆酸 (cholic acid, CA) 和鹅脱氧胆酸 (chenodeoxycholic acid, CDCA)。替代途径由固醇-27-羟化酶 (sterol-27-hydroxylase, Cyp27A1) 催化, 主要产生 CDCA。随后, 初级胆汁酸与氨基酸缀合成结合胆汁酸。在肠道中, 初级胆汁酸在肠道菌群作用下形成次级胆汁酸, 其中 CA 转化为

脱氧胆酸 (deoxycholic acid, DOC), CDCA 转化成石胆酸 (lithocholic acid, LCA)。初级、次级胆汁酸均通过不同类型胆汁酸受体发挥作用。

研究^[1-3]表明, 胆汁酸信号通路在脂质和葡萄糖稳态、能量消耗、肠道活动性、炎症的发生、肠道菌群的组成及生长等多种病理生理过程中及血脂异常、脂肪肝、糖尿病、肥胖、动脉粥样硬化、胆汁淤积、胆结石和癌症等多种疾病的发生和发展过程中均发挥着重要的调控作用。本文就胆汁酸的代谢稳态调控作用的研究进展进行综述。

[基金项目] 上海交通大学医学院第 13 期大学生创新训练计划 (1319193); 国家自然科学基金 (81870555); 上海交通大学医学院高水平地方高校创新团队。

[作者简介] 李 森 (1997—), 男, 本科生; 电子信箱: lisen194@foxmail.com。

[通信作者] 顾燕云, 电子信箱: guanyun@sjtu.edu.cn。

[Funding Information] The 13th Undergraduate Training Program for Innovation of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (1319193); National Natural Science Foundation of China (81870555); Innovative Research Team of High-Level Local Universities in Shanghai.

[Corresponding Author] GU Yan-yun, E-mail: guanyun@sjtu.edu.cn.

1 胆汁酸受体类型及其组织分布

胆汁酸在人体内发挥代谢调控作用需要与其特异性受体结合,而人体中存在多种胆汁酸受体,其中2种主要受体为核受体——法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR, 由 *NR1H4* 基因编码)^[4]和膜受体——G蛋白偶联受体(Takeda G protein receptor, TGR5)^[5]。FXR广泛分布在各组织器官中,包括肝脏、肠、肾脏、白色脂肪组织和心脏,结合和非结合胆汁酸都可与FXR结合,并在组织器官中发挥不同的生理功能。TGR5主要在肠、胆囊、棕色和白色脂肪组织、骨骼肌、脑、胰腺中表达,胆汁酸与之结合后产生环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)进而激活不同组织中的蛋白激酶A发挥作用^[6]。

除这2种主要受体外,还有其他胆汁酸受体,包括维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)、孕烷X受体(pregnenane X receptor, PXR)、鞘氨醇-1-磷酸受体2(sphingosine-1-phosphate receptor 2, S1PR2)、毒蕈碱M2受体、组成型雄固烷受体(constitutive androstane receptor, CAR)^[7-11]。这些受体被激活后也发挥着重要的生理作用。VDR是次级胆汁酸LCA的受体。实验证明,LCA或维生素D可激活VDR,在体内诱导细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)3A的表达,CYP3A在肝脏和肠中解毒LCA,降低结肠癌的发病风险^[7]。PXR受体可介导孕烯醇酮16 α -甲腈(pregnenolone 16 α -carbonitrile, PCN)的保肝作用,降低LCA对肝脏的毒副作用;PXR还可以被LCA及其3-酮代谢产物激活,参与LCA转运和代谢等相关基因的表达^[8]。在肝胆系统中,S1PR2在肝脏脂质代谢和肝胆疾病中起重要作用^[9],而CAR的激活可以防止胆固醇结石形成^[11]。

2 FXR 体内调控机制及其对糖代谢的影响

受胆汁酸刺激后,FXR与视黄酸X受体(retinoic acid X receptor, RXR)形成异二聚体,激活下游基因表达,其中包括胆汁酸对自身合成的负反馈调节机制。这个过程有2种途径:①胆汁酸激活肝脏FXR,上调其下游的靶基因表达小异二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP)从而抑制胆汁酸生物合成中限速酶Cyp7A1的表达,导致胆固醇向胆汁酸的转化减弱。②肠胆汁酸-FXR信号刺激成纤维细胞生长因子19(fibroblast growth factor 19, FGF19)表达,释放入血与肝脏FGF4/ β Klotho受体(FGF4/ β Klotho receptor)结合,抑制肝脏Cyp7A1和

Cyp8B1的表达^[12-13]。

此外,FXR尚受胆汁酸以外信号通路调控。FXR可以通过翻译后修饰调节其自身活性,从而影响进食和禁食状态下的脂质和葡萄糖感应,例如FXR葡萄糖刺激的O-GlcNAcy化可以增强FXR的基因表达和蛋白质稳定性^[14]。FXR的转录活性由蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)或单磷酸腺苷激活蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)介导的磷酸化调节,而胆汁酸-FXR的激活导致FXR磷酸化增强和FXR的蛋白酶体降解^[15]。FXR甲基化以及受p300和Sirtuin-1(SIRT1)调节的乙酰化均可调控其转录活性^[16-18]。在肥胖和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)小鼠模型中,FXR乙酰化增强且FXR乙酰化会加剧肝脏炎症和葡萄糖耐受不良^[17,19]。

肝脏胆汁酸-FXR信号转导通过减少肝脏糖异生调节餐后葡萄糖水平,同时诱导肝糖原合成来降血糖。对小鼠的研究^[20-21]表明,进食刺激诱导胆汁酸分泌可导致肝脏中胆汁酸-FXR信号转导,从而使糖原贮存、肝糖酵解以及脂肪生成基因表达受到抑制,如影响碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate responsive element-binding protein, ChREBP)和固醇响应元件结合蛋白1(sterol responsive element-binding protein 1, SREBP1c)的表达。对小鼠的进一步研究^[22]表明,肝脏中的FXR信号转导可导致肝脏糖异生相关酶的抑制,包括磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)和葡萄糖6-磷酸酶(glucose 6-phosphatase, G6Pase)。一项较早研究^[23]表明外源性胆汁酸类似物激活肝脏FXR,可显著改善瘦素受体敲除糖尿病小鼠模型db/db的代谢表型。Kim等^[24]研究报道,*Fxr*和*Shp*的肝脏双敲除可以改善老年小鼠的葡萄糖耐量和脂肪酸代谢,逆转了肥胖增加和葡萄糖感知受损的衰老表型。当然,脂肪和骨骼肌等组织中FXR信号转导可能也参与外周胰岛素敏感性调节^[25]。肝脏FXR作为代谢靶标的研究还需要进一步探索,尤其是针对年龄、性别、饮食相关的FXR活性与代谢稳态均呈现比较复杂的调控关系。

作为FXR下游信号之一,FGF19主要在肠道中表达,胆汁酸刺激后诱导其分泌,使循环浓度增加,通过作用于肝FGFR4/ β Klotho信号途径,促进肝糖原合成及降低血糖。肥胖和糖尿病小鼠静脉注射FGF19可以诱导抗糖尿病作用^[26]。*Fgf15*缺陷小鼠表现为高血糖和肝糖原合成受损,通过皮下注射外源性FGF19,症状可得到改善,进一步证实FGF15/19对能量和葡萄糖代谢的有益作用^[27]。血FGF19水平与胰岛素敏感性改善呈正相关,T2DM患

者通过 Roux-en-Y 胃旁路手术 (Roux-en-Y gastric bypass, RYGB) 可使 FGF19 水平升高, 血糖恢复正常^[28]。目前, 一些研究提出 FGF15/19 可能通过参与调节 G6Pase 和 PEPCK 抑制肝脏糖异生从而改善代谢。Morton 等^[29]对 FGF19 的相关作用机制也进行了研究, 向瘦蛋白基因缺陷的 ob/ob 小鼠和对照组小鼠的脑中注射 FGF19。结果显示, 与对照组相比, ob/ob 小鼠的血浆乳酸水平升高, 而胰岛素水平没有明显变化; 这提示 FGF19 可以通过刺激中枢以胰岛非依赖性糖酵解的方式来改善葡萄糖代谢, 也进一步证明中枢 FGF19 的降糖作用至少部分通过黑皮质素非依赖性机制介导。Ryan 等^[30]证实了脑中 FGF19 的功能, 即向小鼠脑室内注射 FGF19, 可以抑制小鼠食欲, 减轻体质量和改善葡萄糖代谢, 这些作用可被 FGF19 拮抗剂抵消, 表明 FXR-FGF19 (FGF15) 信号轴在中枢食欲调节中的作用。此外, Picard 等^[31]的研究揭示 FGF15 在下丘脑中的表达负向调节背侧迷走神经复合体神经元活动, 最终导致胰腺 α 细胞的胰高血糖素分泌降低; 相反, 背内侧下丘脑中沉默 FGF15 的表达增加了中枢低血糖反应诱导的胰高血糖素分泌, 保证了在低血糖情况下通过胰高血糖素增加血糖水平来确保中枢的能量供应。虽然有研究^[32]发现在胰岛 β 细胞中也有 FXR 的表达, 并可能参与调解葡萄糖诱导的胰岛素的转录和分泌, 但 FXR 下游信号分子, 如 SHP 或 FGF15/19 的表达如何参与这一过程并不清楚。

总之, 以上研究结果表明 FXR 介导的胆汁酸信号参与了肠道、胰腺、肝脏、中枢神经元信号网络调控, 以维持正常血糖水平或控制 T2DM 患者血糖反应。

3 胆汁酸膜受体 TGR5 参与糖代谢稳态调控的相关机制

相比 FXR, 亦有不少研究支持胆汁酸/TGR5 信号转导通路可在肠道、胰腺、骨骼或全身发挥对血糖的调控作用。

首先, 胆汁酸激活肠道 TGR5 后, 可以促进肠 L 细胞分泌胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1), 作用于胰腺 β 细胞刺激胰岛素分泌^[5]。在肠道 L 细胞中, TGR5-cAMP 信号通路增强线粒体氧化磷酸化, 使 ATP/ADP 比例上升, 随后 ATP 依赖性钾通道 (KATP) 关闭, 导致质膜去极化, 钙电压门控通道 (CaV) 打开, 细胞内钙动员增强, 从而分泌 GLP-1 调节血糖^[33]。而 FXR 激活后抑制肠 L 细胞产生 GLP-1。FXR 是通过抑制胰高血糖素原基因表达和 GLP-1 分泌, 对肠道 L 细胞的 GLP-1 分泌产生负调节作用。可以说, 在肠 L 细胞中, 胆汁酸激活 TGR5

和 FXR 对 GLP-1 的分泌产生相反作用。但是, 肠 L 细胞中的 TGR5 激活可在食物摄入后迅速发生, 而 FXR 需要在转录后得到激活^[34]。猜测这种差异导致餐后胆汁酸-TGR5 信号对 GLP-1 分泌的促进作用与胆汁酸-FXR 对 GLP-1 的抑制作用之间产生一定的时间差。目前已有研究表明, 肥胖和胰岛素抵抗小鼠使用肠道特异性 TGR5 激动剂后, 小鼠 GLP-1 的水平显著升高, 葡萄糖耐量也明显改善^[35]。

胆汁酸还可以激活胰腺 β 细胞 TGR5, 通过增加细胞内钙浓度来促进胰岛素分泌^[36]。研究^[37]还发现, 胰腺 α 细胞也表达 TGR5。胆汁酸对 TGR5 的激活将 α 细胞分泌的胰高血糖素转换为 GLP-1, 以旁分泌形成促进 β 细胞胰岛素分泌。

此外, TGR5 可以增加 cAMP 依赖性甲状腺激素激活 2 型碘甲状腺原氨酸脱碘酶 (iodine thyronine deiodinase II, D2) 的活性和消耗量, 使棕色脂肪细胞和骨骼肌细胞对胆固醇、葡萄糖等摄取代谢活动增强, 能量消耗增加。D2 可以将活性小的四碘甲状腺原氨酸转化为活性大的三碘甲状腺原氨酸来增强代谢^[38]。

4 胆汁酸信号与炎症反应

胆汁酸亦能通过炎症影响血糖稳态。目前认为, 全身慢性低度炎症与血糖调节之间有一定的关系^[39]。炎症小体 (inflammasomes) 是由病原体和内源性组织损伤相关信号激活的细胞质先天免疫蛋白复合物^[40], 并且在调节肥胖和血糖反应中起关键作用。TGR5 可抑制 NLRP3 炎症小体的形成, 从而改善胰岛素敏感性和葡萄糖耐量^[41]。这表明先天免疫细胞中胆汁酸-TGR5 信号通路可能通过慢性炎症参与胆汁酸对血糖稳态的调节。

通过移植 *Tgr5*^{-/-} 小鼠骨髓实验证明, 骨髓起源的巨噬细胞的 *Tgr5* 可通过抑制 IkB α 磷酸化、p65 易位、NF- κ B 的结合转录活性等, 减少全身炎症反应和脂肪组织巨噬细胞的浸润, 进而改善肥胖个体的糖耐量和胰岛素敏感性^[42-43]。其他研究^[44]也证明, TGR5 激活抑制 LPS 诱导的促炎细胞因子和 NF- κ B 磷酸化及信号转导, 而这一现象在 *Tgr5*^{-/-} 小鼠中未出现。因此, TGR5 可通过抑制全身炎症和脂肪组织中巨噬细胞浸润, 减轻慢性炎症, 改善胰岛素抵抗。FXR 的翻译后修饰也有助于 FXR 激活抑制肝脏炎症因子的表达, 改善非酒精性脂肪肝^[17-19]。

5 胆汁酸与肠道菌群

肠道微生物组在胆汁酸的合成、修饰和信号转导中起

关键作用, 它们可以通过其胆汁酸盐水解酶将结合胆汁酸水解成游离胆汁酸 (例如去除甘氨酸或牛磺酸), 并将宿主肝脏产生的初级胆汁酸转化为次级胆汁酸。其中, 大部分次级胆汁酸随粪便排出, 仅有很少一部分被吸收入循环。同时, 胆汁酸也会对肠道微生物的组成产生影响。

实验^[45]证明, 肠道微生物群对胆汁酸多样性的影响是通过 FXR 依赖的方式介导的, 并且通过调节 FGF15 和 CYP7A1 的表达以及胆汁酸的结合和吸收来影响初级胆汁酸的合成。

正常情况下, 肠腔内容物的次级胆汁酸浓度较高, 因而是调控肠道胆汁酸信号的主要因子; 而高浓度的次级胆汁酸又被视作为肝癌和肠道肿瘤的诱发因素。次级胆汁酸主要刺激 TGR5, 而对 FXR 刺激作用较弱。本课题组研究发现, 降糖药物阿卡波糖可能通过抑制 2 个肠道共生菌的胆汁酸代谢的主要步骤对宿主的胆汁酸池组分造成显著影响, 改变了宿主的胆汁酸信号, 从而减轻胰岛素抵抗及改善血脂谱等^[46]。而 *Fxr* 敲除的无菌小鼠证明, 肠道共生菌很有可能借由胆汁酸信号途径对宿主代谢进行调控, 从而导致宿主的肥胖和代谢异常^[47]。

另一方面, 胆汁酸可能直接影响细菌组成。细菌的耐胆属性以及胆汁酸代谢能力决定了它们在肠腔内的分布, 可使胆汁酸和肠道微生物组成和功能之间维持动态平衡^[48-49]。研究^[47, 50]表明, 减肥手术后的患者体质量减轻和血糖改善依赖 FXR, 同时因肠道共生菌导致的肥胖也被认为与胆汁酸信号有关。

6 胆汁酸在糖尿病诊疗中的临床意义

通过以上机制研究结果可以看出, 胆汁酸受体 FXR 和 TGR5 在代谢相关以及免疫相关器官和细胞中发挥重要调控作用, 提示胆汁酸信号无论在 T1DM (自身免疫功能紊乱) 还是 T2DM (代谢功能紊乱) 的发生和发展中均可成为糖尿病治疗的候选靶点。

在 T1DM 的小鼠模型中, 其血清、肠道和胆囊中的总胆汁酸水平较正常小鼠显著上升, 但次级胆汁酸在胆囊、粪便中水平下降^[39]。临床研究发现, 与健康儿童相比, T1DM 患儿的尿液和血清中的胆汁酸水平也有所变化^[51]; 而与健康成年人相比, T1DM 成年患者 (无论血糖控制情况如何) 的循环胆汁酸也有所改变^[52]。因此, 胆汁酸谱改变可能与 T1DM 的进展存在关联, 这种关联是否是因果关系及其潜在具体机制尚需进一步研究。

另一方面, 已有多组临床研究证明, 使用胆汁酸结合剂、减肥手术的患者显示出良好代谢获益。FXR 激动剂治疗非酒精性脂肪肝的临床研究结果提示, 治疗后肝脏病理学指标得以明显恢复^[53-54]。另一种治疗高血糖和 T2DM 的治疗方法涉及抑制顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白 (apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT)。ASBT 在远端回肠中表达, 调控小肠腔中的胆汁酸重吸收。与胆汁酸结合剂原理类似, ASBT 抑制剂可能通过减少回肠胆汁酸吸收并增加粪便中胆汁酸的排泄, 从而提高胰岛素敏感性, 降低糖尿病啮齿动物模型中的血糖水平^[55]。本课题组已发表的临床研究^[56]发现, 空腹 UDCA/LCA 比值与 T2DM 患者的胰岛 β 细胞 1 相快速分泌能力呈正相关, 可用于 T2DM 患者 β 细胞功能储备及用药后 β 细胞功能恢复的预测。

7 总结与展望

综上所述, 在啮齿动物和人类中, FXR 和 TGR5 信号在不同组织器官细胞中调节不同的下游信号, 对葡萄糖代谢的调节起重要作用。在多数研究中, 肠道细胞的 TGR5 激活有利于血糖降低、代谢改善; 但肠道 FXR 激活是否有利于代谢, 目前仍有争议。因此, FXR、TGR5 的时空特异的精细调节、肠道微生物次级胆汁酸的调节、胆汁酸信号和免疫细胞之间的相互作用等, 都可以作为研发糖尿病治疗新靶点的方向。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Kuipers F, Stroeve JH, Caron S, et al. Bile acids, farnesoid X receptor, atherosclerosis and metabolic control[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2007, 18(3): 289-297.
- [2] Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, et al. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(27): 3329-3340.
- [3] Li TG, Chiang JY. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy[J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(4): 948-983.
- [4] 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.
- [5] Katsuma S, Hirasawa A, Tsujimoto G. Bile acids promote glucagon-like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 329(1): 386-390.
- [6] Shapiro H, Kolodziejczyk AA, Halstuch D, et al. Bile acids in glucose metabolism in health and disease[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(2): 383-396.
- [7] Makishima M, Lu TT, Xie W, et al. Vitamin D receptor as an intestinal bile acid sensor[J]. *Science*, 2002, 296(5571): 1313-1316.
- [8] Staudinger JL, Goodwin B, Jones SA, et al. The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(6): 3369-3374.
- [9] Nagahashi M, Yuza K, Hirose Y, et al. The roles of bile acids and sphingosine-1-phosphate signaling in the hepatobiliary diseases[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(9): 1-12.



- 1636-1643.
- [10] Sheikh Abdul Kadir SH, Miragoli M, Abu-Hayyeh S, et al. Bile acid-induced arrhythmia is mediated by muscarinic M2 receptors in neonatal rat cardiomyocytes[J]. *PLoS One*, 2010, 5(3): e9689.
- [11] Cheng SH, Zou M, Liu QH, et al. Activation of constitutive androstane receptor prevents cholesterol gallstone formation[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(4): 808-818.
- [12] 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(3): 517-526.
- [13] Inagaki T, Choi M, Moschetta A, et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2005, 2(4): 217-225.
- [14] Berrabah W, Aumercier P, Gheeraert C, et al. Glucose sensing O-GlcNAcylation pathway regulates the nuclear bile acid receptor farnesoid X receptor (FXR)[J]. *Hepatology*, 2014, 59(5): 2022-2033.
- [15] Hashiguchi T, Arakawa S, Takahashi S, et al. Phosphorylation of farnesoid X receptor at serine 154 links ligand activation with degradation[J]. *Mol Endocrinol*, 2016, 30(10): 1070-1080.
- [16] Balasubramanian N, Ananthanarayanan M, Suchy FJ. Direct methylation of FXR by Set7/9, a lysine methyltransferase, regulates the expression of FXR target genes[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(9): G937-G947.
- [17] Kemper JK, Xiao Z, Ponugoti B, et al. FXR acetylation is normally dynamically regulated by p300 and SIRT1 but constitutively elevated in metabolic disease states[J]. *Cell Metab*, 2009, 10(5): 392-404.
- [18] Kemper JK. Regulation of FXR transcriptional activity in health and disease: emerging roles of FXR cofactors and post-translational modifications[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(8): 842-850.
- [19] Kim DH, Xiao Z, Kwon S, et al. A dysregulated acetyl/SUMO switch of FXR promotes hepatic inflammation in obesity[J]. *EMBO J*, 2015, 34(2): 184-199.
- [20] 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(10): 1408-1418.
- [21] Duran-Sandoval D, Cariou B, Percevault F, et al. The farnesoid X receptor modulates hepatic carbohydrate metabolism during the fasting-refeeding transition[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(33): 29971-29979.
- [22] Potthoff MJ, Boney-Montoya J, Choi M, et al. FGF15/19 regulates hepatic glucose metabolism by inhibiting the CREB-PGC-1 α pathway[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(6): 729-738.
- [23] Zhang YQ, Lee FY, Barrera G, et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(4): 1006-1011.
- [24] Kim KH, Choi S, Zhou Y, et al. Hepatic FXR/SHP axis modulates systemic glucose and fatty acid homeostasis in aged mice[J]. *Hepatology*, 2017, 66(2): 498-509.
- [25] Ma K, Saha PK, Chan L, et al. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(4): 1102-1109.
- [26] Fu L, John LM, Adams SH, et al. Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(6): 2594-2603.
- [27] 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(6024): 1621-1624.
- [28] Sachdev S, Wang Q, Billington C, et al. FGF 19 and bile acids increase following Roux-en-Y gastric bypass but not after medical management in patients with type 2 diabetes[J]. *Obes Surg*, 2016, 26(5): 957-965.
- [29] Morton GJ, Matsen ME, Bracy DP, et al. FGF19 action in the brain induces insulin-independent glucose lowering[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(11): 4799-4808.
- [30] Ryan KK, Kohli R, Gutierrez-Aguilar R, et al. Fibroblast growth factor-19 action in the brain reduces food intake and body weight and improves glucose tolerance in male rats[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(1): 9-15.
- [31] Picard A, Soyer J, Berney X, et al. A genetic screen identifies hypothalamic fgf15 as a regulator of glucagon secretion[J]. *Cell Rep*, 2016, 17(7): 1795-1806.
- [32] Renga B, Mencarelli A, Vavassori P, et al. The bile acid sensor FXR regulates insulin transcription and secretion[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(3): 363-372.
- [33] Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2009, 10(3): 167-177.
- [34] 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.
- [35] Lasalle M, Hoguet V, Hennuyer N, et al. Topical intestinal aminoimidazole agonists of G-protein-coupled bile acid receptor 1 promote glucagon like peptide-1 secretion and improve glucose tolerance[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(10): 4185-4211.
- [36] Kumar DP, Rajagopal S, Mahavadi S, et al. Activation of transmembrane bile acid receptor TGR5 stimulates insulin secretion in pancreatic β cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427(3): 600-605.
- [37] Kumar DP, Asgharpour A, Mirshahi F, et al. Activation of transmembrane bile acid receptor TGR5 modulates pancreatic islet α cells to promote glucose homeostasis[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(13): 6626-6640.
- [38] 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.
- [39] Li TG, Francel JM, Boehme S, et al. Glucose and insulin induction of bile acid synthesis: mechanisms and implication in diabetes and obesity[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(3): 1861-1873.
- [40] Rathinam VA, Fitzgerald KA. Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions[J]. *Cell*, 2016, 165(4): 792-800.
- [41] Guo CS, Xie SJ, Chi ZX, et al. Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. *Immunity*, 2016, 45(4): 944.
- [42] Liu HL, Pathak P, Boehme S, et al. Cholesterol 7 α -hydroxylase protects the liver from inflammation and fibrosis by maintaining cholesterol homeostasis[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(10): 1831-1844.
- [43] Perfino A, Pols TW, Nomura M, et al. TGR5 reduces macrophage migration through mTOR-induced C/EBP β differential translation[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(12): 5424-5436.
- [44] Su J, Zhang QQ, Qi H, et al. The G-protein-coupled bile acid receptor Gpbar1 (TGR5) protects against renal inflammation and renal cancer cell proliferation and migration through antagonizing NF- κ B and STAT3 signaling pathways[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(33): 54378-54387.
- [45] Sayin Sama I, Wahlström A, Felin J, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(2): 225-235.
- [46] Gu YY, Wang XK, Li JH, et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1785.
- [47] Parséus A, Sommer N, Sommer F, et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor[J]. *Gut*, 2017, 66(3): 429-437.
- [48] Islam KB, Fukiya S, Hagio M, et al. Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1773-1781.
- [49] Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(5): 949-955.
- [50] Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy[J]. *Nature*, 2014, 509(7499): 183-188.
- [51] Balderas C, Rupérez FJ, Ibañez E, et al. Plasma and urine metabolic fingerprinting of type 1 diabetic children[J]. *Electrophoresis*, 2013, 34(19): 2882-2890.
- [52] Dutta T, Kudva YC, Persson XM, et al. Impact of long-term poor and good glycemic control on metabolomics alterations in type 1 diabetic people[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3): 1023-1033.
- [53] 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.
- [54] Neuschwander-Tetri BA, Van Natta ML, Tonascia J, et al. Trials of obeticholic acid for non-alcoholic steatohepatitis: authors' reply[J]. *Lancet*, 2015, 386(9988): 28-29.
- [55] Chen LH, Yao XZ, Young A, et al. Inhibition of apical sodium-dependent bile acid transporter as a novel treatment for diabetes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302(1): E68-E76.
- [56] Wang SJ, Deng YY, Xie XY, et al. Plasma bile acid changes in type 2 diabetes correlated with insulin secretion in two-step hyperglycemic clamp[J]. *J Diabetes*, 2018, 10(11): 874-885.

[收稿日期] 2019-10-16

[本文编辑] 吴 洋

