

内 分 泌

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002705

肠道菌群—胆汁酸轴在非酒精性脂肪性肝病中的作用

杨 燕¹, 童南伟²

(1. 兰州大学第二医院内分泌科, 兰州 730030; 2. 四川大学华西医院内分泌科, 成都 610041)

【摘 要】非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是代谢综合征在肝脏的表现,目前尚无有效的治疗方案。胆汁酸(bile acids, BAs)作为肠道菌群代谢产物和信号分子,从不同层面参与 NAFLD 的发病。本文总结了肠道菌群-胆汁酸轴在 NAFLD 中的作用机制及相关药物治疗进展。

【关键词】非酒精性脂肪性肝病; 肠道菌群; 胆汁酸

【中图分类号】R575.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-03-18

Role of intestinal flora-bile acid axis in non-alcoholic fatty liver disease

Yang Yan¹, Tong Nanwei²

(1. Department of Endocrinology, The Second Hospital of Lanzhou University; 2. Department of Endocrinology, West China Hospital of Sichuan University)

【Abstract】Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the manifestation of the metabolic syndrome in the liver. Currently, there is no effective treatment program. Bile acids (BAs), as metabolites and signaling molecules of the intestinal flora, are involved in the pathogenesis of NAFLD from different levels. This article summarizes the mechanism of intestinal flora-bile acid axis in NAFLD and related drug treatment progress.

【Key words】non-alcoholic fatty liver disease; intestinal flora; bile acid

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是由单纯性脂肪变性(nonalcoholic simple fatty liver, NAFL)到非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH),最终可进展为肝硬化和肝细胞癌的一系列肝脏损害,与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、动脉硬化性心血管疾病及结直肠肿瘤等的高发密切相关。迄今为止,NAFLD的发病机制尚不明确,存在高度异质性。为了更好地理解超重/肥胖、T2DM或多项代谢紊乱相关的脂肪肝发病机制,并有助于对患者分层管理,2020年2月,国际脂肪肝病命名专家小组达成共识,以“代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)”取代“NAFLD”^[1]。因此,MAFLD是代谢综合征在肝脏的表现。但是这一命名尚不能

将NAFL和NASH具体区分。研究表明,肠道菌群及其合成或修饰的代谢产物可通过调节糖脂代谢、参与胰岛素抵抗、免疫和炎症等过程促进NAFLD的发生发展^[2-3]。本文就BAs与肠道菌群相互作用对NAFLD的影响进行综述,有助于发现新的非侵袭性NAFLD诊断方法和有效的治疗方案。

1 肠道菌群和 NAFLD

人体肠道菌群主要由厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门组成,其中厚壁菌门和拟杆菌门是2大优势类群。临床研究显示,肠道菌群失调和NAFLD的发生相关。与健康成人相比,NAFLD患者革兰阴性菌增加而革兰阳性菌减少,进一步分析发现,在“门”的水平,NAFLD患者拟杆菌门增加而厚壁菌门减少^[4]。在“属”水平上观察到NASH患者较NAFL患者粪便样本中拟杆菌属的丰度明显增加,而普氏菌的丰度明显降低^[5]。肠道菌群失调会引起肠道中有毒细菌成分和代谢产物积聚,使肠上皮屏障被破坏,导致这些肠道微生物源性介质通过门脉循环到达肝脏,促进肝脏炎症和NAFLD形成^[3]。沃氏嗜胆菌(*Bilophila wadsworthia*)是一种产生硫化氢的致病菌,健康人体肠道中丰度极低。Chen JZ等^[6]的研究发现,高脂

作者介绍:杨 燕, Email: yanzhi2004099@sina.com,

研究方向:胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝病。

通信作者:童南伟, Email: buddyyun@hotmail.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81960165);兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划资助项目(编号:CY2018-MS01);兰州大学第二医院2015年度院内引进人才科研专项资助项目(编号:ynyjrcyzyx205-3-09)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20201201.1700.004.html>
(2020-12-02)

饮食下其丰度明显升高,促进肠道炎症反应、屏障功能障碍和 BAs 代谢异常(血浆中结合 BAs 明显增加),导致糖代谢障碍和肝脏脂肪变性。益生菌鼠李糖乳杆菌 CNCM I-3690 治疗可改善 *B. wadsworthia* 的致病作用。这些结果表明不同种类的细菌在肠道中发挥不同的功能,也提示修复微生物组可能成为 NAFLD 的一种治疗方法。

2 胆汁酸作为肠道菌群的代谢产物

2.1 胆汁酸代谢和肠肝循环

BAs 是由肝脏中的胆固醇(cholesterol, CHO)合成的双亲性分子,是胆汁的组成部分,贮存于胆囊中,餐后释放到小肠。BAs 的合成分为经典和替代途径。经典途径由细胞色素 P450 胆固醇 7 α 羟化酶(cytochrome P450 cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)为限速酶催化,产物为胆酸(colic acid, CA),约 75% 的 BAs 通过这条途径合成。替代途径由细胞色素 P450 27 α 羟化酶(cytochrome P450 27 α -hydroxylase, CYP27A1)起始催化,产物为鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)。在啮齿动物中,CDCA 在肝脏转化为 α -和 β -鼠胆酸(muricholic acid, MCA)。CA 和 CDCA 被称为初级 BAs,随后与甘氨酸或牛磺酸结合,由肝细胞胆管面的转运体胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)主动分泌到胆小管。当机体摄取富含脂肪的食物后,初级 BAs 被排泄到十二指肠,促进饮食中的脂质和脂溶性维生素吸收。大部分(>95%)结合 BAs 在回肠末端首先通过小肠刷状缘钠依赖性胆汁酸转运蛋白(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT)被肠上皮细胞主动重吸收,与细胞内结合蛋白相结合,通过基底外侧膜的有机溶质转运体(OST α 和 OST β)进入门静脉血流,随后通过肝细胞血窦面的牛磺胆酸钠共转运多肽(Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)主动转运至肝细胞,再从肝细胞胆管面的 BSEP 分泌入胆道,回到胆酸池中,即形成肠肝循环。其余 BAs 进入结肠,在肠道细菌作用下形成次级 BAs——去氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和石胆酸(lithocholic acid, LCA)。次级 BAs 可以被动地从结肠中重吸收而进入循环,另外还有部分逃逸的 BAs 进入门脉循环后,通过尿液排泄或通过体循环到达周围组织,可能对外周表达的 BAs 受体发挥信号作用^[3,7-8]。

2.2 肠道菌群对胆汁酸代谢的影响

肠道细菌对于 BAs 的转化是必不可少的。初级 BAs 在肝脏形成,肠道细菌酶对 BAs 进行解离、脱羟基、氧化、差向异构,促使初级 BAs 转化为次级 BAs。其中胆盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)是结合 BAs 发生解离的关键酶,在乳酸菌、双歧杆菌、梭菌和拟杆菌中活跃,水解产生游离 BAs,溶解肠道脂质,因此再吸收效率降低,粪便 BAs 流失增加。这一方面减少肠道对 CHO 的吸收,另一方面增加肝脏对血浆 CHO

的摄取,以合成新的 BAs,弥补粪便中 BAs 的流失,最终使肝脏脂质含量和体质量降低^[9],由此看来,肠道菌群在调节 BA 池大小和组成中发挥重要作用。有临床研究显示,NAFLD/NASH 患者的粪便中总 BAs 及甘氨酸和牛磺酸结合的 LCA 浓度较高,而且拟杆菌水平较低^[10],表明肠道菌群失调减弱了对 BAs 的解离和脱羟基的转化作用。BAs 的另一个主要生物转化是差向异构,如 CDCA 通过此作用转化成 UDCA,此过程改变了 BAs 的疏水性和毒性,保护肝脏免受更多毒性、疏水性 BAs 的侵害^[11]。

2.3 胆汁酸对肠道菌群的影响

BAs 可以直接调节肠道菌群的组成,也可以通过促进小肠中相关基因(诱导型一氧化氮合酶、血管生成素等)的表达,抑制细菌过度生长和细菌易位,维持肠黏膜屏障功能及肠内环境稳定,延缓 NAFLD 的发生发展^[3,12-13]。一方面,有研究数据显示,肝硬化小鼠口服 BAs 可抑制由胆管梗阻引发的细菌过量增长和肠黏膜损伤^[12]。牛磺熊去氧胆酸治疗 NAFLD 小鼠,观察到拟杆菌门丰度增加而厚壁菌门丰度减少,深入分析后发现 2 个抗炎菌属(*Faecalibacterium* 和 *Akkermansia*)增加,而具有促炎作用的 2 个菌属(*Mucispirillum* 和 *Ruminococcus gnavus*)减少,推测牛磺熊去氧胆酸是通过调节肠道菌群组成,减轻肠道炎症,改善肠道屏障功能,减少肠道脂肪运输,从而改善 NAFLD^[10]。另一方面,BAs 的合成受空腹、进食和营养状态所控制而表现出很强的昼夜节律^[8],肠道菌群也受进食节律影响,其组成和功能呈现相应的日变化,进食节律受损则可能导致异常的微生物群日变化,产生菌群失调,引起小鼠糖代谢异常和肥胖,由此推测 BAs 代谢可能在调节肠道菌群的节律性改变中发挥重要作用,从而影响宿主的肝脏代谢^[14-15]。

3 胆汁酸在 NAFLD 中的作用

3.1 胆汁酸及其受体在糖脂代谢中的作用

BAs 也是调节多种代谢途径的信号分子,包括调节脂质代谢和维持能量平衡,这是通过结合法尼酯 X 受体(nuclear receptor farnesoid X receptor, FXR)和 G 蛋白偶联胆汁酸受体(Takeda G-protein-coupled receptor 5, TGR5)实现的。FXR 属于核激素受体,主要在肝脏、回肠、肾脏、肾上腺表达。作为 FXR 的配体,BAs 与 FXR 结合可以反馈抑制自身的合成,有助于维持体内 BAs 池的平衡。一个重要的途径是肝组织的 FXR 被 BAs 激活后可以上调小分子异源二聚体(small heterodimer partner, SHP)表达,抑制 BAs 合成的关键酶 CYP7A1 和 CYP8B1 表达,使 BAs 生成减少^[16]。另一条途径则是 BAs 激活回肠 FXR 后诱导人回肠细胞表达纤维母细胞生长因子 19(fibroblast growth factor 19, FGF19; FGF15-FGF19 的小鼠同源基因), FGF15/19 通过门静脉进入肝脏,使肝细胞表面的成纤维细胞

生长因子受体 4(fibroblast growth factor receptor 4, FGFR4) 磷酸化,通过 ERK 或 JNK 通路下调 CYP7A1 和 CYP8B1 的表达^[11]。此外,FXR 激活后也调节 BA 转运蛋白的表达,包括诱导 BSEP 和 OST α/β 的表达,抑制 NTCP 和 ASBT 的表达,从而增加 BA 的排泄,减少肝细胞重摄取 BA,防止 BA 在肝细胞内的积聚^[16]。

激活 FXR 有助于体内 CHO 和甘油三酯(triglyceride, TG)平衡。与野生型小鼠相比,FXR 基因敲除小鼠血清中 BA 升高,同时血清和肝脏中的 CHO 和 TG 均升高^[16],而 FXR 激动剂则可以在 NASH 小鼠模型中降低血清 CHO、TG、游离脂肪酸的水平,改善肝脏脂肪变性^[17]。BA 的调脂机制具体体现在:①FXR 诱导 SHP 或者过氧化物酶体增殖激活受体 α 而抑制固醇调控元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c)的表达,从而减少 TG 和极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的合成,促进脂肪酸氧化^[7,14];②FXR 上调肝脏 VLDL 受体的表达,此外,还增加脂蛋白脂肪酶激活剂 APOCII 的表达,并减少脂蛋白脂肪酶抑制剂 APOCIII 的表达,从而促进 VLDL 和 TG 清除^[14];③通过 FGF15/19 抑制脂肪生成的酶,如乙酰辅酶 A 羧化酶 2 和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1,也可以抑制 SREBP1c 的活性,减少脂肪合成^[17];④FXR 可使肝外 CHO 逆向转运到肝脏并促进其分泌到胆汁及粪便中,血清 CHO 浓度降低^[16];⑤FXR 的激动剂 CDCA 通过调节人肝细胞微小 RNAs(microRNAs)如 miR-1260a 和 miRNA-98 影响载脂蛋白、脂肪酸结合蛋白及参与 CHO 和脂肪酸合成和代谢相关基因(*CPT1A*、*HMGCS2*、*FASN*、*ACAT1* 和 *LDLR*)的表达,从而维持脂质稳态^[18]。

TGR5 是膜受体,广泛表达于胆囊、肝脏(枯否细胞和肝窦内皮细胞)、回肠、结肠、棕色脂肪等组织,在调节机体葡萄糖和能量代谢中发挥重要作用。BA 激活小鼠棕色脂肪细胞上的 TGR5,上调 2 型脱碘酶的表达,促进 T4 转化为生物活性更高的 T3,进而加速脂肪组织的代谢率^[14]。TGR5 被激活也可促进肠上皮细胞分泌 GLP-1 和多肽酪氨酸,改善糖耐量^[14]。动物实验表明,垂直袖状胃切除术改变小鼠 BA 水平和组成,激活回肠和棕色脂肪组织中 TGR5 途径,增加能量消耗,改善血糖控制和肝脏脂肪变性^[19]。另外,激活 TGR5 也可抑制 LPS 诱导的小鼠肝脏枯否细胞 NF- κ B 促炎信号途径,提示 TGR5 在肝脏具有抗炎作用^[14]。

3.2 胆汁酸和 NAFLD

BA 是连接肠道和肝脏的关键信号分子,影响肝脏脂质积聚和纤维化,BA 稳态及其相关信号通路的失调与 NAFLD 的发生有关。在 NAFLD/NASH 动物模型和患者中,总 BA 水平和组成均发生了改变。代谢组学分析显示,高脂喂养的大鼠肝脏中 CA/CDCA 的比值降低,甘氨酸结合的 BA/牛磺酸结合的 BA 比值升高,CDCA 的异构体 UDCA 含量较低,这些改变促进了肝组织炎症、脂肪变性及纤维化等

损伤^[20]。采用 CA 和 UDCA 治疗 ob/ob 小鼠可降低肝内 TG,改善肝脏脂肪浸润^[7]。与健康对照组相比,NAFLD 患者血清中的总 BA 升高(对照组的 3 倍),FGF19 水平降低,FXR 拮抗剂 DCA 升高(对照组的 4 倍),而激动剂 CDCA 降低,代谢牛磺酸和甘氨酸的肠道细菌增多,提示次级 BA 生成增加,至少部分解释了 FXR/FGF19 介导的肝信号途径的抑制^[21]。有研究数据显示,血浆 BA 中特定成分的增加与 NASH 患者脂肪变性(牛磺胆酸)、肝小叶炎症(甘胆酸盐)、门静脉炎症(牛磺石胆酸)、肝细胞气球样变(牛磺胆酸)的严重程度相关^[22],提示 BA 中不同的成分影响 NASH 的特定方面。相比之下,过多的疏水性 BA 如 LCA 会破坏细胞膜,促进活性氧产生,直接激活肝细胞死亡受体,引起肝细胞凋亡和坏死,最终导致 NASH 进展^[3]。最近一项研究发现,与 NAFLD 患者相比,NASH 患者的 FXR、SHP 和 NTCP 蛋白水平降低,这表明 FXR 在 NAFL 向 NASH 进展过程中起保护作用^[23]。由此可见,FXR 的激活可能改善 NAFLD,因为它通过抑制脂肪生成来减少脂肪变性,减少大鼠的肝脏炎症和纤维化,维持肠道屏障的完整性,从而保护肝脏不受内毒素血症的影响。

4 研究结果不一致的原因分析

基于以上数据发现,FXR 激活在 NAFLD 中发挥有利作用。值得注意的是,在一些研究中发现了不一致的结果。例如,有研究表明 FXR 可以改变肥胖小鼠肠道菌群的结构,从而改变血浆及肠道内 BA 的组成,肠道菌群以 FXR 依赖的途径促进体质量增加和肝脂肪变性^[13],由此推测抑制肠道 FXR 信号可能会改善脂肪肝。高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠中,抗氧化剂可以减少肠道乳酸菌及其 BSH 活性,从而增加肠道 FXR 拮抗剂 T- β -MCA 的数量,抑制肠道 FXR 信号途径,减少回肠及血浆中的神经酰胺水平,降低肝内 TG 的积聚^[24]。另外,有报道发现 NAFLD 患者血浆 BA 的水平较健康人更低^[25],而且 NAFLD 患者或者动物模型血浆中 BA 的组成不尽相同在多项研究中得以验证^[20,22,26]。本研究分析存在这些相互矛盾观察结果的原因如下:

(1)迄今为止,关于 BA、肠道菌群和代谢性疾病之间相互作用的数据主要来自啮齿动物模型,然而啮齿类动物和人类的 BA 组成不完全相同。因此,在将临床前小鼠模型的数据转译给人类时应谨慎,需要考虑人类和小鼠 BA 池组成的差异。

(2)BA/FXR 在肠肝循环中的作用复杂,涉及许多影响因素。例如,FGF19 分泌不足;人源性 FGF19 和鼠源性 FGF15 的差异;FGFR4 信号在肝细胞中传递异常;BSEP、NTCP 等转导分子功能异常等,最终可导致肠道 BA 排泄和吸收异常,因此对 BA 的产生有很大影响。

(3)由研究方法(如菌群测序工具)、致病因素(高脂抑或

高糖)、病程病期和用药等因素造成一定的差异。

(4)在人类,LCA 和 DCA 是 TGR5 最有效的内源性激动剂,CDCA 是 FXR 最有效的内源性激动剂,而 LCA 和 DCA 是 FXR 的拮抗剂。NAFLD 患者血浆中次级 BAs 增加更多^[7],而且,FXR 和 TGR5 似乎对肠道 GLP-1 信号通路有相反的作用:激活 TGR5 刺激 L 细胞分泌 GLP-1,FXR 的激活则抑制 GLP-1 的合成^[2]。这样看来,BAs 组成的改变可抑制肠道 FXR 信号,而激活 TGR5 信号,从而对糖脂、能量代谢及炎症反应等方面产生错综复杂的影响。

(5)目前对肠道菌群代谢物的功能研究主要集中在单个代谢物。然而,诱发 NAFLD 的条件如高脂饮食,可以彻底改变微生物组,导致多种合成或者修饰的代谢产物水平同时发生变化。因此,氧化三甲胺等其他代谢产物从肠腔转移到宿主组织过程中,是否和 BAs 的代谢及作用途径产生协同反应,还是会相互竞争或者干扰,仍有待阐明。

5 治 疗

迄今为止,NAFLD 还没有有效的治疗药物。肠道菌群-胆汁酸可能通过调节多种 NAFLD 相关的通路发挥作用,因此针对 NAFLD 有多个治疗靶点。

NAFLD 的严重程度与肠道菌群的失调及其代谢功能的改变有关,因此粪便菌群移植可作为 NAFLD/NASH 患者的治疗方案之一^[27]。Wang K 等^[28]发现狄氏副拟杆菌能够水解多种结合型 BAs,转化为 LCA 和 UDCA,通过激活肠道 FXR 信号通路,修复肠道屏障,改善脂代谢紊乱,有望成为潜在、新型治疗 NAFLD 的益生菌。

FXR 和 TGR5 可能减少肝脏脂质积累和改善胰岛素敏感性的证据是其激动剂用于 NAFLD 治疗的理论基础,为此,目前已开发了许多 FXR 和 TGR5 激动剂。CDCA 的衍生物奥贝胆酸(obeticholic acid,OCA)是 FXR 的激动剂,为期 6 周的 II 期临床试验结果发现,口服 OCA 增加 NAFLD 合并 2 型糖尿病患者的胰岛素敏感性,通过 FXR/FGF19 途径改善了肝脏炎症和纤维化^[29]。近来的一项 III 期临床试验中期分析结果显示,治疗 18 个月后,相比于安慰剂组,每日服用 25 mg OCA 可明显改善 NASH 患者的肝纤维化及 NASH 疾病活动度的关键指标,而 2 组之间的不良事件发生率相似,预示此药明显的临床获益和安全性^[30]。TC-100 是一个亲水的半合成 BAs 衍生物,特异性结合 FXR 并调节其靶因子,如 CYP7A1、BSEP 和 OST α ,促进肝脏 BAs 排泄而降低 BAs 的毒性^[31]。UDCA 是亲水性的 BAs,Namisaki T 等^[32]的动物实验发现,UDCA 与血管紧张素受体阻滞剂——洛沙坦联合治疗通过抑制肝星状细胞活化,减少促炎细胞因子表达,降低肠道通透性,减少了 NASH 大鼠的脂肪肝活动度评分和肝纤维化。然而,部分临床试验显示,与安慰剂或维生素 E 相比,服用 UDCA 的

NAFLD/NASH 患者血清 ALT 和肝脏纤维化等组织学变化无明显改善^[7]。因此,还需要进行更多的研究证实。另外,FXR/TGR5 双激动剂 INT-767 可以刺激 GLP-1 分泌,改善糖代谢,减轻 NAFLD 小鼠肝脏的脂质积累、炎症和纤维化,目前正处于 NASH 的 I 期临床试验^[14]。

目前,一些含有天然三萜成分的植物,包括桦木酸、齐墩果酸和熊果酸,被认为是选择性 TGR5 激动剂,而含有三萜烯的南蛇藤提取物是选择性 FXR 激动剂,具有降低肝脏炎症反应、改善代谢等功能^[33-34]。因此,这些植物将来可能用于 NAFLD 的治疗。

综上所述,肠道菌群是 NAFLD 的致病因素之一,其代谢产物 BAs 作为一个重要的信号分子,在肝脏和肠道组织调节糖脂代谢、能量平衡及炎症反应,通过肠肝循环参与 NAFLD 的发病机制。尽管人类肠道菌群、BAs 和 NAFLD 之间的关系复杂、影响因素众多、尚需深入研究,但目前在识别肠道菌群及衍生的生物活性代谢物 BAs 和了解它们在肠-肝轴中的作用方面取得的重大进展,有力地表明了它们作为 NAFLD 治疗靶点的潜力。

参 考 文 献

- [1] Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999-2014.e1.
- [2] Ding YF, Yanagi K, Cheng C, et al. Interactions between gut microbiota and non-alcoholic liver disease: the role of microbiota-derived metabolites[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 141: 521-529.
- [3] Aragonès G, González-García S, Aguilar C, et al. Gut microbiota-derived mediators as potential markers in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 8507583.
- [4] Wang BH, Jiang XY, Cao M, et al. Altered fecal microbiota correlates with liver biochemistry in nonobese patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32002.
- [5] Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota[J]. *Hepatology*, 2016, 63(3): 764-775.
- [6] Chen JZ, Thomsen M, Vitetta L. Interaction of gut microbiota with dysregulation of bile acids in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications of probiotics[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 2713-2720.
- [7] Chow MD, Lee YH, Guo GL. The role of bile acids in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Mol Aspects Med*, 2017, 56: 34-44.
- [8] 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.
- [9] 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 USA*, 2014, 111(20):7421–7426.
- [10] Wang WJ, Zhao JF, Gui WF, et al. Tauroursodeoxycholic acid inhibits intestinal inflammation and barrier disruption in mice with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(3):469–484.
- [11] Li Y, Tang RQ, Leung PSC, et al. Bile acids and intestinal microbiota in autoimmune cholestatic liver diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(9):885–896.
- [12] Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(10):3920–3925.
- [13] Parséus A, Sommer N, Sommer F, et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor[J]. *Gut*, 2017, 66(3):429–437.
- [14] Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acid receptors FXR and TGR5 signaling in fatty liver diseases and therapy[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318(3):G554–G573.
- [15] Thaïss CA, Zeevi D, Levy M, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis[J]. *Cell*, 2014, 159(3):514–529.
- [16] 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(6):731–744.
- [17] 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.
- [18] Krattinger R, Boström A, Lee SML, et al. Chenodeoxycholic acid significantly impacts the expression of miRNAs and genes involved in lipid, bile acid and drug metabolism in human hepatocytes[J]. *Life Sci*, 2016, 156:47–56.
- [19] Ding LL, Sousa KM, Jin LH, et al. Vertical sleeve gastrectomy activates GPBAR-1/TGR5 to sustain weight loss, improve fatty liver, and remit insulin resistance in mice[J]. *Hepatology*, 2016, 64(3):760–773.
- [20] Jia XF, Suzuki Y, Naito H, et al. A possible role of chenodeoxycholic acid and glycine-conjugated bile acids in fibrotic steatohepatitis in a dietary rat model[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(7):1490–1501.
- [21] Jiao N, Baker SS, Chapa-Rodríguez 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.
- [22] Puri P, Daita K, Joyce A, et al. The presence and severity of non-alcoholic steatohepatitis is associated with specific changes in circulating bile acids[J]. *Hepatology*, 2018, 67(2):534–548.
- [23] Aguilar-Olivos NE, Carrillo-Córdova D, Oria-Hernández J, et al. The nuclear receptor FXR, but not LXR, up-regulates bile acid transporter expression in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Ann Hepatol*, 2015, 14(4):487–493.
- [24] Jiang CT, Xie C, Li F, et al. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1):386–402.
- [25] Jahnel 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.
- [26] Lu LP, Wan YP, Xun PC, et al. Serum bile acid level and fatty acid composition in Chinese children with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Dig Dis*, 2017, 18(8):461–471.
- [27] Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier[J]. *Gut*, 2016, 65(2):330–339.
- [28] Wang K, Liao MF, Zhou N, et al. Parabacteroides distasonis alleviates obesity and metabolic dysfunctions via production of succinate and secondary bile acids[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(1):222–235.e5.
- [29] 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.
- [30] Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10215):2184–2196.
- [31] Pellicciari R, Passeri D, De Franco F, et al. Discovery of 3 α , 7 α , 11 β -trihydroxy-6 α -ethyl-5 β -cholan-24-oic acid (TC-100), a novel bile acid as potent and highly selective FXR agonist for enterohepatic disorders[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(19):9201–9214.
- [32] Namisaki T, Noguchi R, Moriya K, et al. Beneficial effects of combined ursodeoxycholic acid and angiotensin- II type 1 receptor blocker on hepatic fibrogenesis in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(2):162–172.
- [33] Chianese G, Golin-Pacheco SD, Taglialatela-Scafati O, et al. Bioactive triterpenoids from the caffeine-rich plants guayusa and maté [J]. *Food Res Int*, 2019, 115:504–510.
- [34] Lu Y, Zheng WL, Lin SC, et al. Identification of an oleanane-type triterpene hedragonic acid as a novel farnesoid X receptor ligand with liver protective effects and anti-inflammatory activity[J]. *Mol Pharmacol*, 2018, 93(2):63–72.

(责任编辑:唐秋姗)