

胆汁酸与肠道菌群互作在胆汁淤积发病和治疗中的作用

唐银佩¹ 朱正望¹ 综述 朱平生¹, 蔡庆春², 王兵³ 审校(¹ 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450046; ² 河南中医药大学第三附属医院, 郑州 450003;³ 上海交通大学医学院附属第六人民医院, 上海 200240)

摘要 胆汁淤积可见于多种急慢性肝病, 若不及时干预, 持续胆汁淤积可进一步发展为肝纤维化、肝硬化、肝衰竭甚至死亡。胆汁淤积发病机制复杂, 目前缺乏有效的治疗药物。胆汁中主要成分胆汁酸(BAs)在肝脏中由胆固醇合成为初级胆汁酸, 通过肝肠循环进入肠道后由肠道菌群重塑为次级胆汁酸, BAs可直接或间接影响肠道菌群的组成和功能, 肠道菌群可调节BAs的合成及代谢, BAs与肠道菌群互作在胆汁淤积发病和治疗中具有重要作用。该文对BAs与肠道菌群间双向调控机制及其在胆汁淤积发病和治疗中的作用进行阐述, 为胆汁淤积相关疾病的基础研究及临床实践提供思路和参考。

关键词 胆汁淤积; 胆汁酸; 肠道菌群; 肝肠循环; 相互作用; 机制

中图分类号 R 257

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)03-0578-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.03.027

胆汁淤积发病人群涉及婴儿、儿童、成年人及孕妇, 如未得到有效治疗, 可发展为胆汁性肝纤维化、胆汁性肝硬化、终末期肝病甚至死亡^[1-3]。胆汁淤积发病机制复杂, 目前缺乏有效治疗措施, 深入探索胆汁淤积的发病机制, 有助于寻找新的治疗靶标。

胆汁中主要成分胆汁酸(bile acids, BAs)蓄积引起的细胞毒作用、氧化应激及炎症损伤是胆汁淤积主要致病机制^[4]。BAs由肝脏中的胆固醇合成, 通过肝肠循环进入肠道后由肠道菌群进行重塑, BAs可直接或间接影响肠道菌群的组成和功能, 肠道菌群可调节BAs的合成及代谢^[5]。BAs与肠道菌群的相互作用在胆汁淤积相关疾病的发病和治疗中具有重要作用, 该文以BAs与肠道菌群通讯为切入点, 探索其相互作用在胆汁淤积发病中的机制, 旨在为胆汁淤积相关疾病的基础研究及临床实践提供参考和借鉴。

1 BAs的合成与肝肠循环

BAs是由肝脏胆固醇合成的既有亲水性又有疏

水性的两性化合物, 主要储存于肝脏、胆囊及肠道中, 可通过肝肠循环及自身信号分子调控机体脂代谢、糖代谢及药物代谢等, 维持机体健康。根据结构不同, BAs分为游离型胆汁酸与结合型胆汁酸, 游离型胆汁酸与甘氨酸或牛磺酸结合形成结合型胆汁酸, 结合型胆汁酸亲水性增强, 毒性降低; 根据来源不同, BAs分为初级胆汁酸与次级胆汁酸。初级胆汁酸由经典途径和替代途径在肝脏经多级酶促反应合成^[6]。经典途径由胆固醇7 α -羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)和甾醇12 α -羟化酶(12 α -hydroxylase, CYP8B1)介导生成胆酸(cholic acid, CA)和鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA), 该途径是BAs合成的主要途径; 替代途径由胆固醇27 α -羟化酶(cholesterol 27 α -hydroxylase, CYP27A1)和氧固醇7 α -羟化酶(Oxysterol 7 α -hydroxylase, CYP7B1)催化生成CDCA^[7]。初级胆汁酸从肝脏合成后经肝细胞膜上的胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)、多药耐药相关蛋白2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)和多药耐药蛋白3(multidrug resistance protein 3, MDR3)转运至胆管并储存于胆囊中, 食物摄入后刺激胆囊收缩将初级胆汁酸经胆道系统排入十二指肠, 在肠道由肠道菌群经脱羟基、去结合及异构化作用将初级胆汁酸转化为次级胆汁酸, 主要包括脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和石胆酸(lithocholic acid, LCA)。进入肠道的BAs约有90%~95%在回肠末端的钠依赖性胆汁酸转运体(apical sodium-

2024-11-01 接收

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 82074340); 河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项项目(编号: HSRP-DF-CTCM-2023-4-49); 上海市2023年度“科学与创新行动计划”自然科学基金面上项目(编号: 23ZR1448400)

作者简介: 唐银佩, 女, 博士研究生;

朱平生, 男, 教授, 博士生导师, 通信作者, E-mail: zhupingsheng@126.com

dependent bile acid transporter, ASBT) 作用下被重吸收,然后在有机溶质转运蛋白 α/β (organic solute transporter α/β , OST α/β) 的作用下进入门静脉,结合型胆汁酸主要由钠离子-牛磺胆酸协同转运蛋白 (Na^+ -taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) 吸收到肝细胞中,游离型胆汁酸主要由有机阴离子转运蛋白 (organic anion-transporting polypeptide, OATP) 转移到肝细胞中,而另外 5% ~ 10% 的 BA 随粪便和尿液排出体外,从而形成 BA 的肝肠循环^[8]。此过程对维持 BA 内稳态具有重要意义(图 1)。

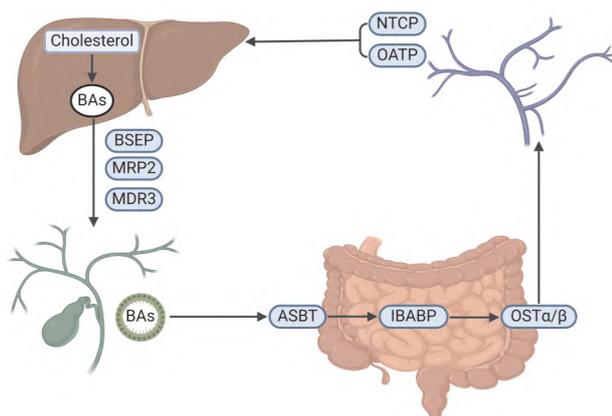


图 1 BA 的肝肠循环

Fig. 1 Hepato-enteric circulation of bile acids
(Created with BioRender.com)

2 BA 的分子调节机制

BA 自身作为信号分子可通过激活相关核受体或膜受体参与调节物质能量代谢。BA 核受体包括法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR)、孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR)、维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 和组成型雄甾烷受体 (constitutive androstane receptor, CAR) 等; BA 膜受体主要包括 G 蛋白偶联受体-1 (G-protein-coupled bile acid receptor-1, GPBAR-1; 或称 transmembrane G protein-coupled receptor 5, TGR5)^[4]。BA 主要通过 FXR 和 TGR5 调节 BA 代谢及机体能量稳态。

FXR 在肝脏、肾脏及肠道等富含 BA 的组织中高度表达,BA 是 FXR 的内源性配体,BA 浓度升高时,FXR 被激活,活化的 FXR 诱导小异源二聚体伴侣 (small heterodimer partner, SHP) 的表达,SHF 与肝脏核因子结合后抑制 BA 合成关键限速酶 CYP7A1 的转录^[9]。在 BA 转运方面,FXR 可上调

BSEP、MRP2 和 MDR3 的表达,促进 BA 从肝细胞外排至胆道。在 BA 重吸收方面,FXR 可下调 ASBT 表达,同时诱导回肠胆汁酸结合蛋白 (ileal bile acid binding protein, IBABP) 的表达,使其高效重吸收肠道中的 BA,FXR 上调 OST α/β 的表达,促进 BA 转运入血液,FXR 可抑制 NTCP、OATP 的表达,减少 BA 被肝细胞摄取^[10]。

PXR 和 CAR 在肝、肠中高度表达,可被高浓度 BA 激活,激活后的 PXR 和 CAR 通过诱导 I 相代谢酶和 II 相代谢酶的表达促进 BA 代谢,还可通过诱导 MRP2 等转运蛋白的表达促进 BA 转运^[11]。LCA 可激活肠道 VDR, VDR 通过调节 CYP7A1、ASBT 和 OST α/β 的表达促进 BA 合成及转运。

TGR5 属于 G 蛋白偶联受体超家族的一员,在肝脏、肠道及肾脏等组织中表达。BA 可直接激活 TGR5 受体, TGR5 活化后可增加环磷酸腺苷水平,促进 ASBT 蛋白表达,加速 BA 重吸收。同时 TGR5 可促进胆管上皮细胞增殖,在调节能量代谢、抗炎及免疫调控等方面发挥重要作用^[12]。

3 BA 与肠道菌群的相互作用

BA 与肠道菌群通过肝肠循环双向通讯,二者相互影响、相互调节。BA 可直接或间接影响肠道菌群的数量及组成,肠道菌群也可通过重塑 BA 影响胆汁酸池的组成(图 2)。

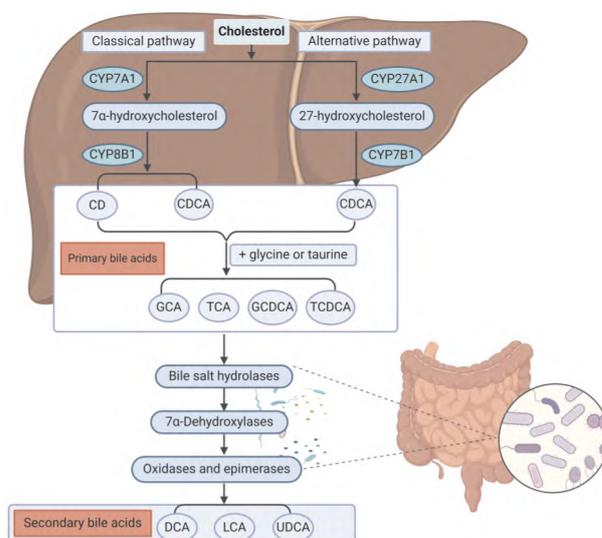


图 2 肝细胞内初级胆汁酸的合成和肠道内次级胆汁酸的代谢
Fig. 2 Synthesis of primary bile acids in hepatocytes and metabolism of secondary bile acids in the intestine
(Created with BioRender.com)

3.1 BAs 调节肠道菌群 BAs 及其受体对肠道细菌的生长可发挥促进或抑制的双重作用,从而保护肠屏障功能,抑制细菌移位,维持机体菌群稳态^[13]。有研究^[14]发现 FXR 受体激动剂可抑制肠道细菌过度生长,表明 BAs 浓度降低时可促进肠道细菌生长;进一步研究表明,初级胆汁酸可促进共生孢子萌发,促进肠道菌群生长。BAs 可通过以下机制直接抑制肠道菌群生长:① BAs 的疏水特性破坏磷脂双分子层,影响细胞内酸碱平衡导致膜电位消失,破坏细胞膜完整性;② 诱导细胞内蛋白质变性失活;③ 与菌体内外的亚铁离子、钙离子等螯合影响肠道细菌分裂、运动、基因表达及趋化功能等^[15]。此外,BAs 还可通过激活 FXR 诱导肠保护基因表达,CD-CA 还可通过激活 FXR、VDR 诱导内源性抑菌肽的表达,间接抑制肠道细菌生长,调节肠道菌群组成^[16]。

综上,BAs 可通过破坏肠黏膜屏障、破坏细菌细胞膜完整性或诱导细胞蛋白质变性影响肠道菌群的组成,通过与其受体结合促进抗菌肽分泌,调节机体抗菌性防御。BAs 的抗菌方式和效力,与其自身的结构组成及浓度相关。

3.2 肠道菌群重塑 BAs 肝脏中合成的初级胆汁酸在肠道由肠道菌群经去结合、脱羟基、脱硫等化学修饰作用重塑为次级胆汁酸,此过程对机体 BAs 代谢具有重要作用^[17]。肠道菌群对 BAs 的重塑有赖于肠道菌群中的胆盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH),BSH 主要由肠道厌氧细菌表达,不同的 BSH 可影响 BAs 的组成及其功能,BSH 可降解 BAs 分子中的 N-乙酰胺键,使牛磺酸或甘氨酸发生去结合,去结合后的游离胆汁酸进一步在肠道菌群 7 α -脱羟基作用下转化为次级胆汁酸^[18]。肠道菌群还可通过差向异构化作用生成多种种类的次级胆汁酸,改变 BAs 的疏水性,保护肝脏免受高浓度 BAs 的毒性损害^[19]。肠道菌群还可通过 TGR5 调节 BAs 的代谢,肠道中 DCA 和 LCA 是 TGR5 的强效激动剂,TGR5 被激活后在肠道菌群的作用下可影响次级胆汁酸的代谢。

综上,肠道菌群通过去结合、脱羟基、脱硫及差向异构化等化学修饰作用重塑 BAs,可以改变 BAs 的成分和理化特性,还可通过影响 BAs 受体调节 BAs 的合成及代谢。

4 BAs 与肠道菌群互作在胆汁淤积发病中的作用

BAs 通过肝肠循环与肠道菌群密切联系,两者

相互作用在胆汁淤积的发病中具有重要作用,主要表现为肠道屏障功能破坏、炎症因子释放及免疫功能紊乱(图 3)。

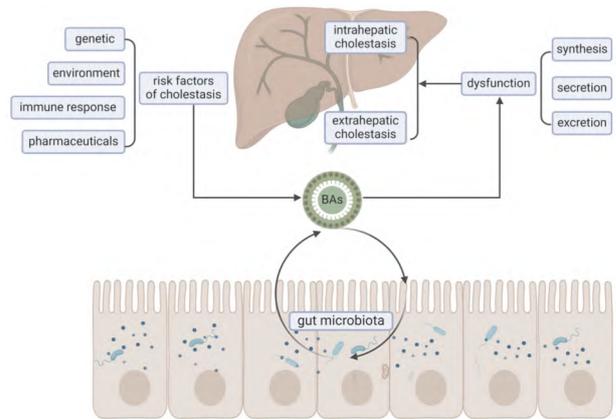


图 3 BAs 与肠道菌群互作在胆汁淤积发病中的作用

Fig. 3 Role of interaction between BAs and gut microbiota in the pathogenesis of cholestasis(Created with BioRender. com)

生理状态下,肠道细菌及少量内毒素透过肠黏膜屏障由门静脉进入肝脏,肝脏发挥解毒功能,内毒素不会对机体产生较大影响,同时 BAs 可调节肠道菌群的种类及数量,抑制肠道细菌生长和内毒素移位。当遗传、免疫、病毒及药物等各种损肝因素导致胆汁淤积时,BAs 进入肠道减少甚或不能进入肠道,肠道 BAs 水平降低,未消化的脂质在肠道中大量积累导致肠黏膜屏障功能障碍,使肠道细菌过度生长及肠道细菌移位,进一步促进内毒素分泌,引发全身炎症反应^[20]。肠道内环境损害后,肠道病原体相关分子模式和损伤相关分子模式通过肝肠循环向肝脏和体循环移位,当其超过肝脏的免疫防御能力时,会导致胆汁淤积相关疾病发生^[21]。艰难梭菌生长需依赖初级胆汁酸提供营养成分,次级胆汁酸如 CD-CA 等则能够抑制艰难梭菌的增殖,当 BAs 在肠道代谢紊乱,初级胆汁酸不能正常转化为次级胆汁酸,就可能发生艰难梭菌感染,引起炎症反应。FXR 可增加肠道菌群有益菌的数量和种类,有助于维持肠道屏障功能,防止有害菌进入血液循环。

宿主肠道健康有赖于肠道菌群平衡,肠道菌群的稳态与 BAs 平衡、紧密连接蛋白及酸碱度表达密切相关^[22]。胆汁淤积时,肠道 BAs 水平降低,肠道菌群种类及数量发生紊乱,炎症因子释放引起肠粘膜上皮紧密连接蛋白表达改变,导致细胞间间隙增大,通透性增加,内毒素及肠道细菌代谢物等诱发肝内免疫系统激活,进而引起并加重胆汁淤积,长期持

续的免疫紊乱和炎症反应最终会引起全身多系统、多器官功能损伤。

5 BAs 与肠道菌群互作在胆汁淤积治疗中的作用

BAs 的肝肠循环在严格的调控过程中进行, BAs 与肠道菌群互作通过一系列网状调控机制维持机体内稳态。在病理状态下, 这种调控机制出现异常可导致胆汁淤积相关疾病的发生发展。通过调节肠道菌群或改善胆汁流治疗胆汁淤积相关疾病具有广阔前景。

5.1 调节肠道菌群重塑 BAs 治疗胆汁淤积 基于肠道菌群对 BAs 的调节作用, 通过益生菌、抗生素及粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 等调节肠道菌群可重塑 BAs 以治疗胆汁淤积。不同的益生菌可水解特定的 BAs 底物, 通过补充益生菌可改善 BAs 合成及转运, 有效缓解胆汁淤积。江玲等^[23]设计随机对照实验, 对胆汁淤积性肝病患儿采用益生菌制剂治疗, 结果发现, 益生菌可改变肠道菌群中有益菌和有害菌比例, 降低 BAs 水平, 减少胆汁淤积性肝病相关并发症的发生。其他研究^[24]亦证实益生菌通过调节肠道菌群组成及比例, 促进胆汁淤积性肝病的恢复。抗生素可调节肠道菌群, 研究者采用雌激素诱导肝内胆汁淤积模型, 予庆大霉素干预后可降低大鼠肠道乳酸杆菌丰度, 促进初级胆汁酸排泄, 减少次级胆汁酸生成, 增加亲水性胆汁酸比例, 降低毒性胆汁酸对肝脏的损伤, 从而达到治疗作用^[25]。FMT 将健康宿主粪便中的功能菌群移植到疾病宿主肠道内, 从而重塑肠道微生态系统, 改善肠道菌群紊乱。研究者^[26]采用无菌仔猪作为研究对象, 结果发现 FMT 可增加肠道 BAs 含量, 促进 BAs 排泄, 提高了次级胆汁酸比例, 有助于促进 BAs 的肝肠循环, 进而缓解胆汁淤积。

5.2 调节 BAs 影响肠道菌群治疗胆汁淤积 BAs 可通过调节肠道菌群对组织细胞发挥保护作用。熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 从动物胆汁中提取而来, 含有天然胆汁和多种不同 BAs, 可通过恢复胆汁淤积患者的粪便总胆汁酸水平和肠道菌群谱达到治疗作用。在胆管结扎大鼠模型中, 采用牛磺鹅去氧胆酸 (taurochenodeoxycholic acid, TCDCA) 干预后, 大鼠肝脏胶原纤维沉积及纤维化指标水平下降, 表明 TCDCA 可缓解胆汁淤积性肝纤维化; 进一步研究发现, 其作用机制在于增加了肠道乳酸杆菌丰度, 使 BSH 表达增强, 促进 BAs 解离后排出; 另外, TCDCA 还可激活回肠 FXR, 减少 BAs 合成, 从而

恢复肝脏 BAs 稳态^[27]。田黄方由黄连和三七组成, 具有抗炎、抗氧化及调脂作用, 杨玲等^[28]予田黄方干预高血脂症小鼠, 结果发现小鼠肠道菌群中富含 BSH 的瘤胃球菌科、毛螺菌科丰度减少, BSH 活力减弱降低了对 BAs 的水解作用, 使结合型胆汁酸含量增加, 抑制肝脏和肠道中 FXR 信号通路, 促进 BAs 的合成达到降低肝脏胆固醇作用。三味干姜散由干姜、肉豆蔻及白豆蔻组成, 具有保肝、调节肠道菌群及调节免疫的作用^[29], 可上调 FXR、CYP7A1、BSEP、MRP2 的表达, 降低肠道内毒素及炎症因子的表达, 促进肠道黏膜修复, 缓解肝脏胆汁淤积。栀子多糖 (gardeniasminoides Ellis polysaccharide, GPS) 是从栀子中提取的活性成分, 方溯^[30]采用 α -萘异硫氰酸酯诱导急性胆汁淤积性肝损伤小鼠模型, 运用 GPS 干预后小鼠肝脏核受体 FXR、PXR 及其下游代谢酶表达增强, 促进 BAs 外排, 同时肠道菌群的组成及结构发生改变, 缓解胆汁淤积状态, 表明 GPS 通过影响 BAs 稳态调节肠道菌群达到治疗胆汁淤积的作用。

6 总结及展望

BAs 与肠道菌群相互作用在维持机体代谢稳态中发挥重要作用, 与胆汁淤积发病及治疗密切相关, 对二者关系的深入研究有助于理解胆汁淤积相关疾病的发病机制。BAs 是胆汁的主要成分, 通过肝肠循环与肠道菌群存在双向调控关系。BAs 在肝脏中由胆固醇转化为初级胆汁酸, 进入肠道后由肠道菌群将其重塑为次级胆汁酸。BAs 可通过自身及相关受体直接或间接调节肠道菌群的组成及数量, 反之, 肠道菌群数量及组成的变化可直接影响 BAs 的合成及代谢, 或通过激活胆汁酸受体 FXR、TGR5 等调节 BAs。BAs 与肠道菌群的相互作用不仅体现在其自身的生理功能上, 而且还可通过调节炎症反应、免疫反应及能量代谢等影响胆汁淤积相关疾病的发生发展。肠道菌群紊乱可影响 BAs 的重塑过程, 破坏 BAs 的合成及代谢, 进一步破坏肠道黏膜屏障, 通过肝肠循环导致胆汁淤积的发生发展, 其互动关系为研究胆汁淤积相关疾病的治疗奠定了基础。随着对 BAs 与肠道菌群关系研究的深入, 益生菌、抗生素、FMT 及中药有望成为治疗胆汁淤积的新靶点, 但实现其临床转化还需进一步系统深入的探索。

值得注意的是, 不同物种间 BAs 的组成谱及不同组织部位上受体作用途径具有差异性, 且 BAs、肠道菌群及胆汁淤积之间如何共存、如何互相作用的

机制仍不明晰,未来可结合肠道宏基因组、肠道培养组学等技术进一步挖掘不同状态下肠道菌群与BAs之间的双向调控关系。在后续的研究中还可从肠道菌群代谢物的角度出发,系统探究影响肠道菌群和BAs组成的遗传因素,为胆汁淤积相关疾病的治疗提供新视角。

参考文献

- [1] 陆伦根,蔡晓波,王建设,等. 胆汁淤积性肝病管理指南(2021)[J]. 临床肝胆病杂志,2022,38(1): 62-9.
- [1] Lu L G, Cai X B, Wang J S, et al. Guideline on the management of cholestasis liver diseases(2021)[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(1): 62-9.
- [2] 汪佩文,董育玮. 胆汁淤积的定义、病因及分类[J]. 内科理论与实践,2022,17(1): 15-23. doi: 10.16138/j.1673-6087.2022.01.004.
- [2] Wang P W, Dong Y W. Definition, etiology and classification of cholestasis[J]. *J Intern Med Concepts Pract*, 2022, 17(1): 15-23. doi: 10.16138/j.1673-6087.2022.01.004.
- [3] Rini S S, Wibawa I D N. Evaluation and management of chronic cholestatic liver diseases[J]. *Middle East J Dig Dis*, 2023, 15(3): 148-55. doi: 10.34172/mejdd.2023.336.
- [4] Fuchs C D, Trauner M. Role of bile acids and their receptors in gastrointestinal and hepatic pathophysiology[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(7): 432-50. doi: 10.1038/s41575-021-00566-7.
- [5] Collins S L, Stine J G, Bisanz J E, et al. Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(4): 236-47. doi: 10.1038/s41579-022-00805-x.
- [6] Perino A, Schoonjans K. Metabolic messengers: bile acids[J]. *Nat Metab*, 2022, 4(4): 416-23. doi: 10.1038/s42255-022-00559-z.
- [7] Jia W, Wei M, Rajani C, et al. Targeting the alternative bile acid synthetic pathway for metabolic diseases[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(5): 411-25. doi: 10.1007/s13238-020-00804-9.
- [8] Jia W, Li Y, Cheung K C P, et al. Bile acid signaling in the regulation of whole body metabolic and immunological homeostasis[J]. *Sci China Life Sci*, 2024, 67(5): 865-78. doi: 10.1007/s11427-023-2353-0.
- [9] Ding C, Wang Z, Dou X, et al. Farnesoid X receptor: from structure to function and its pharmacology in liver fibrosis[J]. *Aging Dis*, 2024, 15(4): 1508-36. doi: 10.14336/AD.2023.0830.
- [10] Molinaro A, Marschall H U. Bile acid metabolism and FXR-mediated effects in human cholestatic liver disorders[J]. *Biochem Soc Trans*, 2022, 50(1): 361-73. doi: 10.1042/BST20210658.
- [11] Poudel S, Huber A D, Chen T. Regulation of nuclear receptors PXR and CAR by small molecules and signal crosstalk: roles in drug metabolism and beyond[J]. *Drug Metab Dispos*, 2023, 51(2): 228-36. doi: 10.1124/dmd.122.000858.
- [12] Keitel V, Häussinger D. Role of TGR5 (GPBAR1) in liver disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2018, 38(4): 333-9. doi: 10.1055/s-0038-1669940.
- [13] Fogelson K A, Dorrestein P C, Zarrinpar A, et al. The gut microbial bile acid modulation and its relevance to digestive health and diseases[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(7): 1069-85. doi: 10.1053/j.gastro.2023.02.022.
- [14] Deng X, Xiao L, Luo M, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota in irritable bowel syndrome[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 38(7): 1072-82. doi: 10.1111/jgh.16159.
- [15] Zhang Y, Gao X, Gao S, et al. Effect of gut flora mediated-bile acid metabolism on intestinal immune microenvironment[J]. *Immunology*, 2023, 170(3): 301-18. doi: 10.1111/imm.13672.
- [16] Liu T, Song X, Khan S, et al. The gut microbiota at the intersection of bile acids and intestinal carcinogenesis: an old story, yet mesmerizing[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(7): 1780-90. doi: 10.1002/ijc.32563.
- [17] Winston J A, Theriot C M. Diversification of host bile acids by members of the gut microbiota[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(2): 158-71. doi: 10.1080/19490976.2019.1674124.
- [18] Yang Y, Wu C. Targeting gut microbial bile salt hydrolase (BSH) by diet supplements: new insights into dietary modulation of human health[J]. *Food Funct*, 2022, 13(14): 7409-22. doi: 10.1039/d2fo01252a.
- [19] Kriaa A, Bourgin M, Potiron A, et al. Microbial impact on cholesterol and bile acid metabolism: current status and future prospects[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(2): 323-32. doi: 10.1194/jlr.R088989.
- [20] Thibaut M M, Bindels L B. Crosstalk between bile acid-activated receptors and microbiome in entero-hepatic inflammation[J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(3): 223-36. doi: 10.1016/j.molmed.2021.12.006.
- [21] Schneider K M, Kummel M, Trivedi P J, et al. Role of microbiome in autoimmune liver diseases[J]. *Hepatology*, 2024, 80(4): 965-87. doi: 10.1097/HEP.0000000000000506.
- [22] Arenas-Gómez C M, Garcia-Gutierrez E, Escobar J S, et al. Human gut homeostasis and regeneration: the role of the gut microbiota and its metabolites[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2023, 49(6): 764-85. doi: 10.1080/1040841X.2022.2142088.
- [23] 江玲,单庆文,王琳琳,等. 益生菌治疗对婴儿胆汁淤积性肝病肠道菌群及相关细胞因子的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(12): 945-8. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.12.017.
- [23] Jiang L, Shan Q W, Wang L L, et al. Effect of probiotics on intestinal flora and related cytokines in infants with cholestatic liver disease[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2015, 30(12): 945-8. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.12.017.
- [24] 何刘媛,张彬,张和平,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症大鼠肝损伤及其肠道菌群结构的研究[J]. 安徽医科大学学报,2023,58(5): 824-9. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.05.020.
- [24] He L Y, Zhang B, Zhang H P, et al. Liver injuries and alterations

- of gut microbiota in intrahepatic cholestasis in pregnancy of rats [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2023, 58(5): 824–9. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.05.020.
- [25] 王欢. 庆大霉素对大鼠肝内胆汁淤积的治疗作用及其机制初探[D]. 兰州: 兰州大学, 2020. doi: 10.27204/d.cnki.glzhu.2020.002830.
- [25] Wang H. Preliminary study on the therapeutic effect of gentamicin on intrahepatic cholestasis in rats and its mechanism [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2020. doi: 10.27204/d.cnki.glzhu.2020.002830.
- [26] 李梦颖. 肠道微生物对仔猪胆汁酸谱及胆汁酸代谢的影响[D]. 重庆: 西南大学, 2020. doi: 10.27684/d.cnki.gxndx.2020.002939.
- [26] Li M Y. Gut microbes of piglet bile acid spectrum and the effects of bile acid metabolism [D]. Chongqing: Southwest University, 2020. doi: 10.27684/d.cnki.gxndx.2020.002939.
- [27] 李雨静. 牛磺鹅去氧胆酸通过调节肠道微生物群和胆汁酸谱改善肝脏纤维化[D]. 武汉: 华中农业大学, 2023. doi: 10.27158/d.cnki.ghznu.2023.000711.
- [27] Li Y J. Taurochenodeoxycholic acid improves liver fibrosis by regulating intestinal microbiota and bile acid profile [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2023. doi: 10.27158/d.cnki.ghznu.2023.000711.
- [28] 杨玲, 陈可纯, 罗朵生, 等. 基于肠道菌群- β MCA-FXR轴探讨田黄方对老年脂代谢紊乱小鼠作用机制[J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(1): 18–24. doi: 10.13412/j.cnki.zyyl.20220615.001.
- [28] Yang L, Chen K C, Luo D S, et al. Efficacy and mechanism of Tianhuang formula in regulating lipid metabolism disorders in senile mice based on gut microbiota- β MCA-FXR axis [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2023, 39(1): 18–24. doi: 10.13412/j.cnki.zyyl.20220615.001.
- [29] 王碧君, 桑传兰, 李娜, 等. 三味干姜散保肝作用与调节肠道菌群的初步研究[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(1): 117–20. doi: 10.13412/j.cnki.zyyl.2018.01.029.
- [29] Wang B J, Sang C L, Li N, et al. Preliminary study on the effect of Sanwei Ganjiang Powder on protecting liver and regulating intestinal bacteria [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2018, 34(1): 117–20. doi: 10.13412/j.cnki.zyyl.2018.01.029.
- [30] 方溯. 栀子多糖调节肠道菌群抗ANIT诱导的胆汁淤积性肝损伤作用及机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2021. doi: 10.27320/d.cnki.gszyu.2021.000388.
- [30] Fang S. Effect and mechanism of Gardenia polysaccharide on regulating intestinal flora against ANIT-induced cholestatic liver injury [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2021. doi: 10.27320/d.cnki.gszyu.2021.000388.

Role of bile acids-gut microbiota interaction in the pathogenesis and treatment of cholestasis

Tang Yinpei¹, Zhu Zhengwang¹, Zhu Pingsheng¹, Cai Qingchun², Wang Bing³

(¹The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046;

²The Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003;

³Shanghai Jiaotong University School of Medicine Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200240)

Abstract Cholestasis can be seen in many acute and chronic liver diseases. If not intervened in time, persistent cholestasis can further progress to liver fibrosis, liver cirrhosis, liver failure, and even death. The pathogenesis of cholestasis is complex, and there is currently a lack of effective therapeutic drugs. Bile acids (BAs), the main component of bile, are synthesized from cholesterol in the liver as primary bile acids. After entering the intestine through the enterohepatic circulation, they are reshaped into secondary bile acids by gut microbiota. BAs can directly or indirectly affect the composition and function of gut microbiota, which in turn can regulate the synthesis and metabolism of BAs. The interaction between BAs and gut microbiota plays an important role in the pathogenesis and treatment of cholestasis. This review elucidates the bidirectional regulatory mechanisms between BAs and gut microbiota and their roles in the pathogenesis and treatment of cholestasis, aiming to provide insights and references for basic research and clinical practice related to cholestasis-associated diseases.

Key words cholestasis; bile acids; gut microbiota; enterohepatic circulation; interaction; mechanism

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82074340); Special Project of “Double First-Class” Scientific Research Project of Traditional Chinese medicine of Henan Province (No. HSRP-DFCTCM-2023-1-19); General Project of Natural Science Foundation of Shanghai 2023 Science and Innovation Action Plan (No. 23ZR1448400)

Corresponding author Zhu Pingsheng, E-mail: zhupingsheng@126.com