doi:10.16118/j.1008-0392.2019.05.021

·综 述·

胆汁酸代谢与 2 型糖尿病的研究进展

贾敏杰 综述,冯 波 审校

(同济大学附属东方医院内分泌科,上海 200120)

【摘要】胆汁酸(bile acids, BA)在肝脏中合成,是胆固醇的代谢产物。进食时,BA 随胆汁进入肠道,其中 95%的胆盐可被肠道(主要在回肠)重吸收入肝,以保持胆盐池的稳定。BA 作为一种代谢调节因子,能够激活多种核受体和膜受体介导的信号通路,参与多种代谢调节过程,不仅可以促进食物中脂类的消化吸收,还参与糖脂及能量的代谢,同时 BA 谱又是代谢稳态的关键调节剂。BA 代谢和信号转导的改变与肥胖和 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)相关。BA 螯合剂治疗的 T2DM 患者或进行减肥手术的病态肥胖患者,其血糖水平的显著改善均与 BA 谱和信号转导的变化有关。本文就 BA 的代谢调节通路与 T2DM 相关性进行综述。

【关键词】胆汁酸;法尼醇 X 受体;G 蛋白偶联胆汁酸受体 5;2 型糖尿病

【中图分类号】R587.1 【文献标志码】A 【文章编号】1008-0392(2019)05-0644-06

Research progress on relationship between bile acid metabolism and type 2 diabetes mellitus

JIA Min-jie, FENG Bo

(Dept. of Endocrinology, East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120, China)

【**Abstract**】Bile acids (BAs) are metabolites of cholesterol that are synthesized in the liver. When eating, BAs are discharged to the intestines with bile, and 95% of the BAs can be reabsorbed into the liver by the intestines (mainly in the ileum) to keep the bile salt pool stable. In recent years, studies have shown that BAs, as a metabolic regulator, can activate a variety of nuclear receptors and membrane receptor-mediated signaling pathways, participate in metabolic regulation processes. In this sense BAs not only promote the digestion and absorption of lipids in the diet, but also participates in the metabolism of glycolipids and energy as a key regulator of metabolic homeostasis. Alterations in BA metabolism and signaling are associated with obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM), whereas treatment of T2DM patients with BA sequestrants, or bariatric surgery in morbidly obese patients, results in a significant improvement in glycemic response that is associated with changes in the BA profile and signaling. This article summarizes the study of the association between the metabolic regulation pathway of BAs and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

【**Key words**】bile acid; farnesol X receptor; G protein coupled bile acid receptor 5; type 2 diabetes mellitus

收稿日期:2019-02-22

基金项目:上海市浦东新区卫生系统重点专科建设计划(PWZzk2017-12)

作者简介:贾敏杰(1991—),女,硕士.E-mail:18238780223@163.com

通信作者:冯 波.E-mail:fengbodfyy@tongji.edu.cn

随着我国经济的发展和生活方式改变，肥胖患病率逐渐上升，糖尿病患病率也呈快速增长趋势，但目前其发病原因及发病机制尚未明确。近年来，研究发现，胆汁酸（bile acids，BA）可影响肠道激素的合成与分泌，并参与葡萄糖代谢的调节。BA 可激活法尼醇 X 受体（farnesoid X receptor，FXR）促进成纤维细胞生长因子 19（fibroblast growth factor 19，FGF19）分泌，以及活化 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5（G protein coopled bile acid receptor 5，TGR5）促进肠道 L 细胞分泌胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide，GLP-1）调节葡萄糖代谢[1]。探究 BA 及其代谢调节机制可为肥胖、糖尿病等代谢性疾病的治疗提供新的方向。

1　BA 代谢

肝脏中 BA 主要由胆固醇在肝细胞中通过一系列类固醇羟基化和侧链氧化步骤合成。胆固醇向 BA 的转化涉及 17 种不同的酶，位于胞液、内质网、线粒体和过氧化物酶体中，这些酶催化类固醇环的修饰和侧链 3 个碳的氧化裂解形成初级 BA。BA 的合成途径主要有以下两条：经典途径和替代途径。经典途径占 BA 合成的大部分，该途径类固醇环修饰先于侧链切割，依赖于胆固醇 7α-羟化酶（cholesterol 7α-hydroxylase，CYP7A1）和甾醇 12α-羟化酶（sterol 12α-hydroxylase，CYP8B1），其催化 C7 和 C12 位置 α 的羟基化，分别产生胆酸（cholic acid，CA）、鹅去氧胆酸（chenodeoxycholic acid，CDCA，在人中占优势）和鼠胆酸（muricholic acid，MCA，在啮齿动物中占优势）。CYP7A1 是经典途径中唯一的限速酶，其活性决定了 BA 池的大小，而 CYP8B1 决定了 CA∶CDCA 或 CA∶MCA 的比值，从而决定了 BA 池的组成[2]。替代途径侧链切割先于类固醇环修饰，涉及由甾醇 27α-羟化酶（sterol-27-hydroxlase，CYP27A1）催化的初始酶促步骤，然后通过甾醇 7α-羟化酶（oxysterol 7α-hydroxylase，CYP7B1）进行 BA 羟基化。两种途径都产生初级 BA，随后与牛磺酸或甘氨酸结合，储存于胆囊，进食刺激后释放到十二指肠。在肠道中，初级 BA 被肠道细菌 7α-脱羟基形成次级 BA，其中有 95% 的 BA 在回肠末端通过被动扩散和主动转运经门静脉重吸收回到肝脏，继而进入下一次循环，粪便中丢失的 BA 由肝脏中从头合成补充，从而维持 BA 池的稳定。

BA、胆固醇、甲状腺激素、糖皮质激素、胰岛素和营养素调节 CYP7A1 活性和 BA 合成速率。BA 结合树脂如消胆胺阻断瘘引流胆汁对大鼠 BA 的肠肝循环或 CYP7A1 酶活性和 BA 合成具有强烈的刺激作用，而用 BA 喂养大鼠强烈地降低了 CYP7A1 酶活性和 BA 合成[3]。这些结果意味着 BA 合成受负反馈调节，并且通过肠肝循环返回肝脏的 BA 抑制 CYP7A1 活性，直接或间接抑制 BA 合成。由于 CYP7A1 是一种高度特异性的羟化酶，仅使用胆固醇作为底物，并在 7α 位置插入羟基。因此，胆固醇作为底物的可用性（Km 效应）调节 CYP7A1 的特异活性。研究发现，胰岛素可能具有双重功能，生理浓度的胰岛素抑制叉头盒 O1（forkhead box O1，FoxO1）活性，诱导 CYP7A1 基因和 BA 合成，导致 BA 库增大，循环 BA 升高；胰岛素抵抗可诱导人肝细胞中的类固醇调节元件结合蛋白-1c（steroid regulatory element-binding protein-1c，SREBP-1c）表达，抑制 CYP7A1 基因转录[4]。在人类中，反映 BA 合成速率的血清 7α-羟基-4-胆甾烯-3-酮（C4）水平在禁食期间减少并且在餐后状态期间增加，表明 BA 合成在餐后被诱导，在禁食期间被抑制，证明营养素在禁食和再喂食周期中对 BA 合成的调节起着关键作用[5]。

2　BA 谱的改变对糖代谢的影响

CYP8B1 是合成 12α-羟基化 BA 所必需的，决定了 BA 谱。在胰岛素抵抗患者中，观察到 BA 合成和 12α-羟基化［CA/脱氧胆酸（deoxycholic acid，DCA）］与非 12α-羟基化［CDCA/石胆酸（lithocholic acid，LCA）/熊脱氧胆酸（ursodeoxycholic acid，UDCA）］BA 的比例均增加，提示 12a-羟基化 BA 是胰岛素作用的负调节因子[6]，表明循环 BA 谱的改变与胰岛素抵抗和 T2DM 的发病机制有关。不同的 BA 亚型表现出不同程度的疏水性，这取决于诸如电离状态、羟基数量、位置和方向等因素，疏水 BA 与亲水 BA 的相对量决定了 BA 池的总体疏水性[7]。T2DM 与人体循环 BA 池的疏水性增加有关。与此相一致的是，亲水性 BA 亚型，如牛磺酸脱氧胆酸（tauroursodeoxycholic acid，TUDCA），在啮齿类动物模型和 T2DM 患者中已被证明可以预防

炎症和提高胰岛素敏感性[8-9]。相反,疏水性BA亚型,如DCA,已被证明可促进炎症和内质网应激,这些与葡萄糖调节受损有关[10-11]。CYP8B1基因敲除可降低小鼠BA疏水性,并预防包括肥胖和T2DM在内的多种代谢疾病[12-13]。这些结果表明通过CYP8B1改变BA谱可能是治疗T2DM和肥胖等代谢疾病的有效靶点。

3 BA信号转导对糖代谢的影响

BA是脂肪、脂溶性维生素、固醇类物质在肠道内吸收的生理调节剂,同时也是通过激活FXR和TGR5来调节肝脏糖代谢的信号分子[1]。BA的信号通路紊乱会使胰岛素敏感性降低,进而影响糖的代谢,因此,探究BA信号通路的调节有望为T2DM的治疗提供新思路。

3.1 BA通过FXR对糖代谢的调节

FXR作为胞核受体家族的一员发挥着调节转录因子的作用,是BA天然受体中发现最早的一种,在肝脏、小肠、肾脏、肾上腺及白色脂肪组织等组织器官中均有表达,其中以肝脏、小肠中的表达量最高[14]。不同BA的FXR的激活作用不同,其中CDCA是最有效的FXR胆汁酸配体,其次为DCA、LCA、CA[15]。

FXR与类视黄醇X受体(retinoic X receptor, RXR)形成异二聚体,抑制BA生物合成中限速酶CYP7A1的表达,导致肝脏胆固醇向BA的转化减弱。FXR对CYP7A1依赖的抑制通过两种机制介导:在肝脏中,FXR诱导小异源二聚体配体(small heterodimer partner, SHP)的表达,进而抑制CYP7A1。在肠道中,FXR增加成纤维生长因子15(FGF15或人直系同源FGF19)的水平,降低CYP7A1和CYP8B1的表达,从而抑制BA的合成。肝脏BA-FXR信号转导通过抑制肝脏糖异生相关酶,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)来调节餐后葡萄糖水平,同时诱导肝糖原合成。最近一项研究报道,肝脏同时缺失FXR和SHP可改善老年小鼠的葡萄糖耐量和脂肪酸代谢,逆转了肥胖和葡萄糖耐量受损增加的衰老表型[16]。支持了肝脏FXR-SHP信号在控制全身葡萄糖和能量稳态中关键作用。BA-FXR介导的肠FGF15/19与肝FGFR4/βKlotho结合,从而促进肝糖原合成和降低血糖。然而近几年研究发现,FXR信号在胃肠道中被激活后,可通过抑制肠道L细胞糖酵解,降低细胞内ATP水平,从而抑制GLP-1分泌,减少胰岛素的分泌,升高血糖[17]。FXR肠缺乏症的小鼠对肥胖和葡萄糖耐受不良具有保护作用[18-19],表明肠道FXR在驱动肥胖相关病理中的核心作用。与此相一致的,一些研究显示用肠FXR拮抗剂治疗的肥胖和T2DM小鼠显着降低葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗、脂肪肝以及由于较低的肠道和总神经酰胺水平而导致的能量消耗增加[18-20]。与此相反的是,Fang等[21]发现肠道FXR激动剂非帕拉明对肥胖和T2DM小鼠的作用可减少体质量增加、葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗,同时增加能量消耗。经非帕拉明处理的小鼠,除BA池变小外,循环BA的相对组成发生显著变化,BA合成从CA转向CDCA衍生物,最显著的是LCA,而LCA是TGR5最有效的内源性配体。此外,口服非帕拉明小鼠的棕色脂肪组织可诱导TGR5下游靶点Dio2,该通路可导致能量消耗增加。表明除FXR信号转导外,FXR激动剂可部分调节TGR5信号转导。但大多数研究表明,肠FXR的激活对血糖反应和能量消耗具有不利影响,表明抑制肠FXR信号转导具有治疗高血糖症的潜力。

3.2 BA通过TGR5对糖代谢的调节

TGR5,也称M-BAR、GPBAR或者GPR131,由330个氨基酸组成,包含7个跨膜结构域,属于G蛋白偶联受体家族成员,是一种新型BA受体,不同BA激活TGR5的能力不同,以LCA的激活能力最强。TGR5可在与代谢性疾病相关的肠道、胰腺、骨骼肌组织等多个器官中表达。研究发现TGR5基因的敲除可刺激肝脏BA经典合成途径限速酶CYP7A1的基因表达,同时抑制替代合成途径中关键调节酶CYP27A1和CYP7B1的基因表达,增加12a-羟基化BA的含量,使BA池疏水性升高,诱导胰岛素抵抗的发生[22]。在肠道中,BA激活TGR5促进肠道L细胞分泌GLP-1,后者作用于胰腺β细胞并调节胰岛素分泌。该信号的转导通过激活细胞色素C氧化酶(cytochrome Coxidase, COX)和提高cAMP的水平,从而使ATP/ADP比率和细胞的耗氧量升高,致电压门控钙通道(CAv)开放和K-ATP

通道的关闭，导致 GLP-1 分泌和葡萄糖稳态的改善[23]。FXR 可对肠道 L 细胞 GLP-1 产生负调节作用。这些结果表明，在肠 L 细胞中 BA 激活 TGR5 和 FXR 可以诱导对 GLP-1 的分泌产生相反作用。L 细胞中的 TGR5 激活可能在食物摄取后迅速发生，而 FXR 因需要转录激活导致反应延迟，这种差异导致 BA-TGR5 信号通路对 GLP-1 分泌的积极作用与 FXR 介导的对 GLP-1 释放的抑制作用在餐后时间上的分离。因此，激活 TGR5 信号并阻断肠道 FXR 可能成为控制 T2DM 患者血糖的一种创新方法。

4　BA 通过肠道菌群影响糖代谢

近年来，随着 BA 代谢与肠道菌群关系的深入研究，发现肠道微生物不仅在 BA 的合成、生物转化及重吸收等过程中具有重要作用，也可间接作用于糖脂及能量的代谢。在肠道中，BA 和微生物群的组成相互影响，肠道微生物群通过多种反应对 BA 进行转化，例如，胆盐水解酶（biliary salt hydrolyase，BSH）水解共轭碱，使 CA 和 CDCA 的 7α-脱羟基化分别形成 DCA 和 LCA，以及 C3、C7、C12 位羟基的氧化和异构化。肠道微生物群也使 BA 酯化（LCA 的乙基酯、长链脂肪酸酯和 DCA 的聚酯），增加其疏水性[24]。具有 BSH 活性的益生菌，如乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌可显著加快 BA 代谢，产生游离 BA。游离 BA 溶解肠内脂质，其再吸收率较低，导致粪便 BA 排泄增加，同时通过 FXR 在肠道细胞和肝细胞或 TGR5 在各种组织的作用来改善宿主的代谢适应[25]。反过来，BA 可通过破坏细菌细胞膜，改变细胞内大分子结构表现出抗菌作用。DCA 是最有效的抗菌 BA 之一，杀菌活性约为 CA 10 倍，DCA 严重抑制许多肠道细菌的生长，包括产气荚膜梭菌、脆弱拟杆菌、乳酸杆菌和双歧杆菌。因此，BA 似乎对肠道微生物群施加强烈的选择压力，只有能够耐受生理浓度的 BA 的微生物群体才能在肠道中存活[26]。经无菌或抗生素处理的啮齿类动物，厚壁菌门、乳酸杆菌减少，变形菌门增多，TαCA、TβMCA（两种具有鼠特异性 FXR 拮抗剂的 BA）及不饱和牛磺酸结合 BA（C24O4）的合成增加，非牛磺酸结合 BA（αMCA 和 βMCA）及甘氨酸结合 BA 减少，同时高脂肪饮食（highfatdiet，HFD）诱导的肥胖、胰岛素抵抗和非酒精性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）得到改善[19]。与此相一致地，用益生菌治疗小鼠，例如 VSL#3，可增强粪便 BA 排泄，通过下调 FXR/FGF15 轴来增加肝脏 BA 合成[27]。由于 T2DM、肥胖及 NAFLD 等代谢疾病与 BA 池大小、组成的变化及肠道菌群失调相关，胰岛素抵抗、肥胖患者总 BA 升高，具有降低 BSH 活性的厚壁菌门增多，改善胰岛素抵抗的乳酸杆菌减少[28-29]。减重术后，肥胖人群肠道微生物群改变为与瘦人群更为相似的菌群，厚壁菌门数量明显减少，而耐受 BA 的变形菌门增多[30]。NAFLD 患者存在与 BA 合成增加、初级与次级 BA 比例增加、粪便初级 BA 增加相关的生态失调[31]。所以肠道菌群与 BA 代谢的相互作用对这些代谢疾病具有重要意义。综合来看，可以通过改善肠道菌群构成、BA 池大小及组成比例等来共同调节宿主代谢，但是肠道菌群种类多，数量大，虽有研究表明肠道菌群、BA 与 T2DM、肥胖等代谢疾病有着千丝万缕的关系，但其作用机制尚不完全明确，通过肠道菌群来进一步认识和治疗 T2DM，并以此为基点寻找更有效的治疗方法成为今后研究的方向。

5　BA 通过减重手术调节糖代谢

现用于治疗肥胖的减重手术，如 Roux-en-Y 胃转流术（roux-en-Y gastric bypass，RYGB）和袖状胃切除术（sleeve gastrectomy，SG），是目前最流行的减重及治疗 T2DM 术式，被证实可显著减轻体质量，改善患者的胰岛素敏感性、胰岛 β 细胞功能及血脂异常，同时可降低 T2DM 相关并发症的发生率和病死率，被认为是治疗肥胖型 T2DM 的有效方法[32]。大量研究表明，BA 在减重手术缓解的过程中起到重要作用。研究发现 RYGB 术后空腹和餐后循环 BA 均增加，同时观察到 12a-羟基化/非羟基化 BA 比值升高[33-34]；还发现 BA 与其他几种代谢活性肽呈正相关，包括脂联素、肽 YY、特别是 GLP-1[34]。而 SG 术后的数据不太一致，循环 BA 水平升高、短暂降低或保持不变。因此，术后 BA 的显着增加可能取决于手术的类型。Ryan 等[35]利用全身 FXR 敲除小鼠模型进行实验，结果显示 FXR 有助于 SG 后体质量减轻和葡萄糖调节改善。有研究显示 TGR5 有助于改善小鼠 SG 后的葡萄糖调节，这种现

象与肝脏CYP8B1的表达通过TGR5依赖性机制下调导致BA池疏水性降低相关,而对肝脏CYP7A1表达没有影响[36]。这些研究结果的差异强调了减重术后FXR-TGR5-BA相互作用的复杂性,同时也是减重手术改善糖代谢等疾病的关键因素。

6 展 望

综上所述,BA对T2DM等代谢疾病的影响高度复杂,其作为一种有效的内分泌信号因子,通过FXR和TGR5信号通路,以及与肠道菌群的相互作用来调节糖的代谢。因此,更深入的研究BA受体及其信号通路在治疗T2DM中应该有较好的前景。

【参考文献】

[1] DE AGUIAR VALLIMT Q, TARLINGE J, EDWARDSP A. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism[J]. Cell Metab, 2013,17(5): 657-669.

[2] 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(8): 1191-1200.

[3] CHIANG J Y. Bile acid metabolism and signaling[J]. Compr Physiol, 2013,3(3): 1191-1212.

[4] LI T G, KONG X Y, OWSLEY E, et al. Insulin regulation of cholesterol 7α-hydroxylase expression in human hepatocytes: roles of forkhead box O1 and sterol regulatory element-binding protein 1c[J]. J Biol Chem, 2006,281(39): 28745-28754.

[5] FIAMONCINI J, RUI C R, DANIEL H. Metabolism of bile acids in the post-prandial state[J]. Essays Biochem, 2016,60(5): 409-418.

[6] KAUR A, PATANKARJ V, DEHAAN W, et al. Loss of Cyp8b1 improves glucose homeostasis by increasing GLP-1[J]. Diabetes, 2015,64(4): 1168-1179.

[7] HEUMAND M. Quantitative estimation of the hydrophilic-hydrophobic balance of mixed bile salt solutions[J]. J Lipid Res, 1989,30(5): 719-730.

[8] SHIMAK R, OTA T, KATOK I, et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2018, 6(1): e000469.

[9] MAHMOUDA A, ELSHAZLYS M. Ursodeoxycholic acid ameliorates fructose-induced metabolic syndrome in rats[J]. PLoS One, 2014,9(9): e106993.

[10] CHUNGS J, LEEC H, LEEH S, et al. The role of phosphatidylcholine and deoxycholic acid in inflammation[J]. Life Sci, 2014,108(2): 88-93.

[11] ZABORSKAK E, LEES A, GARRIBAY D, et al. Deoxycholic acid supplementation impairs glucose homeostasis in mice[J]. PLoS One, 2018,13(7): e0200908.

[12] BERTAGGIA E, JENSENK K, CASTRO-PEREZ J, et al. Cyp8b1 ablation prevents Western diet-induced weight gain and hepatic steatosis because of impaired fat absorption[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2017,313(2): E121-E133.

[13] SLÄTIS K, GÅFVELS M, KANNISTO K, et al. Abolished synthesis of cholic acid reduces atherosclerotic development in apolipoprotein E knockout mice[J]. J Lipid Res, 2010,51(11): 3289-3298.

[14] GADALETAR M, CARIELLO M, SABBÀ C, et al. Tissue-specific actions of FXR in metabolism and cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2015,1851(1): 30-39.

[15] SAYIN S, WAHLSTRÖM A, FELIN J, et al. Gut Microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-β-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist[J]. Cell Metab, 2013,17(2): 225-235.

[16] KIMK H, 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.

[17] TRABELSIM S, 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.

[18] LI F, JIANG C T, KRAUSZK W, et al. Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity[J]. Nat Commun, 2013,4: 2384.

[19] JIANG C T, 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.

[20] XIE C, JIANG C T, SHI J M, et al. An intestinal far-

nesoid X receptor-ceramide signaling axis modulates hepatic gluconeogenesis in mice[J]. Diabetes, 2017, 66(3): 613－626.

[21] FANG S, SUHJ M, REILLYS M, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue Browning and reduces obesity and insulin resistance[J]. Nat Med, 2015,21(2): 159－165.

[22] DONEPUDIA C, BOEHME S, LI F, et al. G-protein-coupled bile acid receptor plays a key role in bile acid metabolism and fasting-induced hepatic steatosis in mice[J]. Hepatology, 2017,65(3): 813－827.

[23] THOMAS C, GIOIELLO A, NORIEGA L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis[J]. Cell Metab, 2009,10(3): 167－177.

[24] RIDLONJ M, HARRISS C, BHOWMIK S, et al. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal Bacteria[J]. Gut Microbes, 2016,7(1): 22－39.

[25] JOYCES A, MACSHARRYJ, CASEYP G, 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.

[26] DEVLINA S, FISCHBACHM A. A biosynthetic pathway for a prominent class of Microbiota-derived bile acids[J]. Nat Chem Biol, 2015,11(9): 685－690.

[27] DEGIROLAMO C, RAINALDI S, BOVENGA F, et al. Microbiota modification with probiotics induces hepatic bile acid synthesis via downregulation of the Fxr-Fgf15 axis in mice[J]. Cell Rep, 2014,7(1): 12－18.

[28] HAEUSLERR A, ASTIARRAGA B, CAMASTRA S, et al. Human insulin resistance is associated with increased plasma levels of 12α-hydroxylated bile acids [J]. Diabetes, 2013,62(12): 4184－4191.

[29] 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.

[30] ZHANGH S, DIBAISEJ K, ZUCCOLOA, et al. Human gut Microbiota in obesity and after gastric bypass [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009,106(7): 2365－2370.

[31] LAKEA D, NOVAK P, SHIPKOVA P, et al. Decreased hepatotoxic bile acid composition and altered synthesis in progressive human nonalcoholic fatty liver disease[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013,268(2): 132－140.

[32] ARTERBURND E, COURCOULASA P. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults[J]. BMJ, 2014,349: g3961.

[33] 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.

[34] ALBAUGHV L, BANAN B, AJOUZ H, et al. Bile acids and bariatric surgery[J]. Mol Aspects Med, 2017,56: 75－89.

[35] RYAN K K, TREMAROLIV, CLEMMENSEN C, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy[J]. Nature, 2014,509(7499): 183－188.

[36] MCGAVIGANA K, GARIBAY D, HENSELERZ M, et al. TGR5 contributes to glucoregulatory improvements after vertical sleeve gastrectomy in mice[J]. Gut, 2017,66(2): 226－234.