

肠道菌群与胆汁酸谱的双向调控机制

杜泽楷, 李明慧, 邢卉春 [首都医科大学附属北京地坛医院(国家传染病医学中心)肝病中心, 北京 100015]

摘要: 肠道菌群与胆汁酸共同构成肠-肝轴中的重要调控网络。胆汁酸在肝脏中合成后进入肠道, 在肠道菌群作用下经历去结合、脱羟基、氧化和异构化等过程, 形成具有不同功能活性和生物学效应的胆汁酸谱。反过来, 胆汁酸又通过其抗菌特性、受体信号及对肠屏障的调节作用影响肠道菌群组成与功能。近年来, 围绕肠道菌群-胆汁酸轴的研究不断深入, 提示该轴异常不仅参与代谢相关脂肪性肝病、酒精相关肝病、病毒相关肝病、胆汁淤积性肝病及肝细胞癌的发生发展, 还与炎症活动、纤维化程度、治疗应答及预后密切相关。胆汁酸谱及菌群特征的联合分析有望为肝病的无创分层、动态监测和精准干预提供新的思路。本文围绕肠道菌群与胆汁酸谱的双向调控基础以及基于该轴的诊断和治疗策略进行综述, 以期对相关研究和临床转化提供参考。

关键词: 肠道菌群; 胆汁酸谱; 肠-肝轴; 肝病; 精准医学

Bidirectional regulatory mechanisms between the gut microbiota and bile acid profiles

Du Zekai, Li Minghui, Xing Huichun [Center of Liver Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University (National Medical Center for Infectious Diseases), Beijing 100015, China]

Abstract: The gut microbiota and bile acids together constitute an important regulatory network within the gut-liver axis. After being synthesized in the liver, bile acids enter the intestine, where they undergo deconjugation, dehydroxylation, oxidation, and isomerization mediated by the gut microbiota, thereby forming a bile acid profile with diverse functional activities and biological effects. Conversely, bile acids influence the composition and function of the gut microbiota through their antimicrobial properties, receptor-mediated signaling, and regulatory effects on the intestinal barrier. In recent years, increasing research on the gut microbiota-bile acid axis has suggested that dysregulation of this axis not only participates in the development and progression of metabolic associated fatty liver disease, alcohol-related liver disease, virus-related liver disease, cholestatic liver disease and hepatocellular carcinoma, but is also closely associated with inflammatory activity, the degree of fibrosis, therapeutic response, and prognosis. Integrated analysis of bile acid profiles and microbiota characteristics is expected to provide new insights into noninvasive stratification, dynamic monitoring, and precise intervention for liver diseases. This review focused on the basis of bidirectional regulation between the gut microbiota and bile acid profiles, and axis-based diagnostic and therapeutic strategies, with the aim of providing a reference for related research and clinical translation.

Keywords: Gut microbiota; Bile acid profiles; Gut-liver axis; Liver disease; Precision medicine

肝脏是胆汁酸合成和转运的核心器官,同时也是肠道来源代谢物、炎症介质和细菌产物的重要汇集场所。肠道与肝脏间通过门静脉循环、胆汁分泌和免疫代谢信号形成持续交流的整体系统^[1,2]。在这一系统中,胆汁酸既是胆固醇代谢的终末产物,也是连接肝脏代谢、肠道菌群和宿主免疫反应的重要信号分子;肠道菌群则通过持续修饰胆汁酸结构参与胆汁酸池的组成和功能的重塑^[3,4],形成肠道菌群-胆汁酸轴。肠道菌群-胆汁酸轴的这种相互作用在多种肝病中的作用逐渐受到重视。有研究显示胆汁酸代谢紊乱和菌群失衡可共同参与代谢功能障碍相关脂肪性肝病、酒精性肝病、乙型肝炎病毒感染相关肝病、胆汁淤积性肝病及肝细胞癌等疾病的病程演进^[5-9]。此外,胆汁酸谱及菌群特征也表现出一定的临床应用潜力,尤其在疾病分型、疗效评估和预后判断方面显示出了一定的诊断效能^[10-14]。

目前该领域的研究虽然已较多,但不同疾病间的机制共性与特异性、胆汁酸谱改变的临床意义及联合检测模型的转化价值仍有待进一步梳理。基于此,本文围绕肠道菌群与胆汁酸谱的双向调控机制进行综述,以期为进一步理解胆汁酸谱异常与肝病临床表型间的联系提供参考。

1 胆汁酸合成与肠肝循环的生理通路

胆汁酸是胆固醇在肝脏内代谢形成的终末产物,也是重要的代谢和免疫调节分子^[1,15]。其合成包括经典途径和替代途径,前者以胆固醇7 α -羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)介导的7 α -羟化为限速步骤,后者主要依赖胆固醇27-羟化酶(sterol 27-hydroxylase, CYP27A1)和25-羟基胆固醇7 α -羟化酶(oxysterol 7 α -hydroxylase, CYP7B1)参与^[1,16]。初级胆汁酸生成后与甘氨酸或牛磺酸结合,经胆汁分泌入肠道,并通过法尼醇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, TGR5)、孕烷X受体(pregnanane X receptor, PXR)、维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)和1型鞘氨醇-1-磷酸受体2(sphingosine-1-phosphate receptor 2, S1PR2)等参与稳态调控^[3,17,18]。进入肠腔后的胆汁酸可被肠道菌群持续修饰,包括去结合、7 α -脱羟基化、氧化和差向异构化等过程^[19,20]。其中,结合型初级胆汁酸先在胆盐水解酶作用下形成游离胆汁酸,随后部分厌氧菌进一步生成脱氧胆酸、石胆酸等次级胆汁酸^[21,22]。7 α -脱羟基化是这一过程的关键步骤,主要由少数携带特异代谢基因簇的功能菌群完成^[23]。绝大多数胆汁酸在

终末回肠被重吸收,经门静脉返回肝脏,形成高效肠肝循环^[16,17]。回肠上皮可感知胆汁酸负荷和亚型变化,FXR激活后诱导成纤维细胞生长因子19(fibroblast growth factor 19, FGF19)分泌,进而抑制肝内CYP7A1和胆固醇12 α -羟化酶(sterol 12 α -hydroxylase, CYP8B1)的表达,减少胆汁酸新生,并调节顶端钠依赖性胆汁酸转运体(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT)、回肠胆汁酸结合蛋白(ileal bile acid-binding protein, IBABP)、有机溶质转运蛋白 α/β (organic solute transporter α/β , OST α /OST β)、胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)和牛磺胆酸钠共转运多肽(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)等转运蛋白,共同维持胆汁酸稳态^[1,3,15,17]。胆汁酸的肠肝循环与菌群修饰关键路径见图1。

2 肠道菌群对胆汁酸谱的结构重塑作用

2.1 菌群介导的胆汁酸去结合、脱羟基与异构化
肠道菌群对胆汁酸谱的修饰作用集中体现在若干关键生物化学反应上。去结合反应是多数胆汁酸微生物转化的起始步骤,本质是胆盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)催化胆汁酸与甘氨酸或牛磺酸间酰胺键断裂,生成游离胆汁酸,并为后续脱羟基、氧化和差向异构化提供底物。宏基因组分析显示,大多数人的肠道菌均有BSH基因, Song等^[24]对11个国家人群肠道菌群的比较分析发现,BSH序列分布于591株细菌、117个属,且27.52%的菌株携带2个以上BSH旁系同源基因,提示胆汁酸去结合作用并不是少数菌的特异功能,而是肠道菌群中高度冗余的基础反应。而在*Lactobacillus*、*Bifidobacterium*、*Bacteroides*、*Clostridium*和*Enterococcus*等属中可检测到更高活性的BSH^[19,25]。

7 α -脱羟基化则是初级胆汁酸向次级胆汁酸转化的关键步骤,其中胆酸经该通路生成脱氧胆酸,鹅去氧胆酸进一步转化为石胆酸。该反应并不广泛存在于整个肠道菌群中,其主要由少数低丰度、但代谢功能高度专门化的厌氧菌完成。Vital等^[26]对人类粪便宏基因组的分析发现,具有潜在7 α -脱羟基化能力的菌群可归入21个和26个宏基因组物种,其中92.4%和90.3%分别归属于一个未培养的*Ruminococcaceae*相关分支,而*Lachnospiraceae*和*Peptostreptococcaceae*仅占较小比例。已培养并被反复验证具有7 α -脱羟基化能力的代表菌还包括*Clostridium scindens*、*Clostridium hylemonae*和*Clostridium hiranonis*^[23]。机制上,该过程依赖胆汁酸诱导基因簇(bile acid-inducible

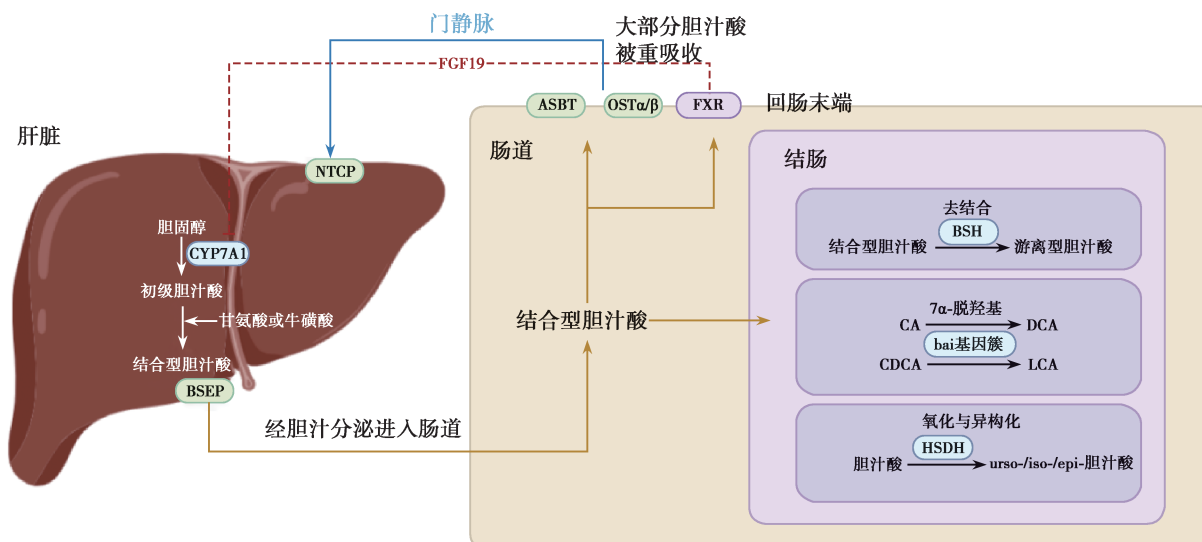


图1 胆汁酸的肠肝循环与菌群修饰关键路径示意图

注: CYP7A1 为胆固醇 7 α -羟化酶, BSEP 为胆盐输出泵, NTCP 为牛磺胆酸钠共转运多肽, ASBT 为顶端钠依赖性胆汁酸转运体, OST α /OST β 为有机溶质转运蛋白 α/β , BSH 为胆盐水解酶, bai 基因簇为胆汁酸诱导基因簇, HSDH 为羟基类固醇脱氢酶, FXR 为法尼醇 X 受体, FGF19 为成纤维细胞生长因子 19, CA 为胆酸, DCA 为脱氧胆酸, CDCA 为鹅去氧胆酸, LCA 为石胆酸。

gene cluster, bai 基因簇); 而 Funabashi 等^[27]进一步用厌氧体外酶学重构证明, 胆酸向脱氧胆酸转化至少需要胆汁酸-辅酶 A 连接酶 (bile acid-coenzyme A ligase, BaiB)、3 α -7 α -羟类固醇脱氢酶 (3 α -7 α -hydroxysteroid dehydrogenase, BaiCD)、3-氧代- Δ^4 -胆汁酸还原酶 (3-oxo- Δ^4 -bile acid reductase, BaiA2)、胆汁酸 7 α -脱水酶 (bile acid 7 α -dehydratase, BaiE)、胆汁酸-辅酶 A 水合酶/硫酸酯酶 (bile acid-coenzyme A hydrolase/thioesterase, BaiF) 和 7-氧代胆汁酸还原酶 (7-oxo bile acid reductase, BaiH) 等 6 种酶的作用, 其中 BaiE 介导关键的 7 α 位脱水步骤。

与 7 α -脱羟基化不同, 氧化与差向异构化主要由定位和立体专一的羟基类固醇脱氢酶 (hydroxysteroid dehydrogenase, HSDH) 分步完成, 即先将 C-3、C-7 或 C-12 位羟基氧化为 oxo 中间体, 再由相应 HSDH 将其还原为另一种立体构型, 从而生成 urso-、iso-或 epi-胆汁酸。近年的全球微生物组研究发现, 同时携带 BSH 和至少 1 种 HSDH 或 bai 相关基因的基因组共有 55 个, 分属 37 个物种, 其中 Firmicutes 占 50.9%, Actinobacteria 占 34.5%, 说明这类深度修饰功能并不是广泛分布于全部肠道菌群, 而是集中在少数具备专门酶系的菌群中。进一步机制研究显示, 迟缓埃格特菌 (*Eggerthella lenta*) C592 菌株具有 3 α -、3 β -、7 α -和 12 α -HSDH 活性, 且 DSM2243T 菌株中已鉴定到新的 12 α -HSDH

编码基因; 另一项研究则在副腐败梭菌 (*Clostridium paraputrificum*) ATCC25780 菌株中确认了 12 β -HSDH 活性, 并鉴定出首个 12 β -HSDH 基因。该研究还通过人类肠道宏基因组检索, 推定 12 β -HSDH 基因可见于约 30% 受试者, 提示 C-12 位差向异构化虽由少数功能菌承担, 但在人体肠道中并不罕见。因此, 氧化与差向异构化并不是一般性的附属反应, 而是由少数携带特异 HSDH 酶系的菌株完成, 并通过改变胆汁酸羟基位置和立体构型, 进一步影响胆汁酸的物理化学性质及其受体激活偏向^[20,28-30]。

胆汁酸代谢过程中的这些反应并非单纯化学修饰, 而是胆汁酸由消化辅助因子向免疫与代谢调节分子转化的关键基础^[4,31]。因此, 胆汁酸谱中初级与次级、结合型与非结合型、12 α -羟化与非 12 α -羟化胆汁酸间的比例关系, 本质上体现的是菌群酶学活性、宿主胆汁酸输入、回肠吸收和反馈调节共同作用的结果^[3,32]。

2.2 关键菌群的功能特征及其代谢产物的作用 肠道菌群中, 少数具备特异酶系的功能核心群落参与胆汁酸代谢。如 *Lactobacillus*、*Bifidobacterium*、*Bacteroides* 及部分 *Clostridium* 相关菌群具有较强的胆盐水解活性, 而承担 7 α -脱羟基化和羟基类固醇脱氢酶反应的菌群则更加集中^[21,23]。不同功能菌群所生成的胆汁酸代谢产物在宿主效应上存在明显分化。以受体效应来看, 次级胆汁酸并不是作用一致的一类分子。以 TGR5 为例, 石胆酸 (lithocholic

acid, LCA)、脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)及其部分结合型的激活能力明显强于多数初级胆汁酸。一项功能研究显示,循环次级胆汁酸及其结合型对TGR5的活化强度最高,最强者可达到胆酸的243.5倍^[33];在原代肠内分泌细胞中,牛磺脱氧胆酸诱导的胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)释放强于牛磺胆酸和牛磺石胆酸,提示不同胆汁酸亚型在肠内分泌调节中的效应并不相同^[34]。研究进一步表明,DCA可通过TGR5-环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)-蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)通路调节树突状细胞的活化,说明某些次级胆汁酸还具有明确的免疫调节作用^[35]。与此相对,疏水性较高的胆汁酸更容易表现出细胞毒性。现有研究认为,这类胆汁酸可通过类洗涤剂样作用破坏质膜和细胞器膜稳定性,并诱导线粒体膜去极化、线粒体通透性转换孔开放、细胞色素c释放和活性氧的持续生成,继而放大内质网应激、炎症信号和细胞死亡反应,因此其生物学效应通常不同于以受体信号调节为主的胆汁酸亚型^[36]。基于这一认识,越来越多的研究开始从功能菌群及其胆汁酸代谢产物出发,重新解释代谢性疾病和肝病中的肠道微生态异常^[37]。

2.3 菌群失衡导致胆汁酸谱异常的机制 菌群失衡引发的胆汁酸谱异常并不只是多样性下降,更常见的是承担胆汁酸去结合和7 α -脱羟基化功能的厌氧菌减少,而口源菌或机会致病菌相对增多。在一项纳入1 168例受试者、并整合2 376个公开宏基因组数据集的多队列研究中,随着疾病由脂肪性肝病、肝炎进展至肝硬化和肝细胞癌,肠道菌群多样性持续下降,低丰富度肠型逐步扩张,晚期阶段则以*Veillonella*和*Ligilactobacillus*等菌群富集为特征,提示肝病进展伴随肠道生态由代谢型厌氧群落向低丰富度失衡群落转移^[38]。更直接的胆汁酸证据来自一项纳入32例非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)儿童患者和36例健康对照者的研究:患者粪便次级胆汁酸整体下降,尤其LCA降低,同时*Eubacterium*和*Ruminococcaceae*等具有胆盐水解酶和7 α -脱羟基化能力的菌群减少,且这两类菌群丰度与粪便LCA水平呈正相关;相反,*Escherichia coli*在患者中富集,并与LCA水平呈负相关,提示功能菌群减少和机会致病菌增加可共同抑制初级胆汁酸向次级胆汁酸的转化^[39]。这种由转化菌减少、机会致病菌增多构成的失衡会使回肠暴露于更高比例的初级和结合型胆汁酸,而次级胆汁酸信号相对不足,从而改

变FXR-FGF19负反馈的敏感性并进一步影响肝内胆汁酸新生、胆汁排泄和转运蛋白表达^[15,18]。动物研究也表明,肠道稳态改变并非后期伴随现象,在非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)模型中发现,小鼠仅接受1周高脂饮食即出现饮食诱导的菌群失衡,并伴随肠血管屏障损伤和细菌向肝脏移位;将高脂饮食小鼠的粪菌移植给受体鼠后,受体同样出现肠血管屏障损伤,提示肠道稳态破坏本身即可推动后续炎症放大^[18]。因此,对于慢性肝病而言,胆汁酸谱异常往往不是终末结果,而是病程推进过程中持续存在的放大器^[38,40]。

3 胆汁酸对肠道菌群结构的反向调节机制

3.1 胆汁酸的抗菌特性与肠道屏障维护功能 胆汁酸不仅是菌群改造的底物,也是肠腔微生态环境的重要决定因素。近年的体外系统研究显示,胆汁酸对菌群的抑制作用存在明显差异。Peng等^[41]比较了21种胆汁酸对65株肠道细菌的影响,发现不同胆汁酸的抑菌强度不同,其中DCA的抑制作用最强,鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)和LCA次之;在22株细菌中,DCA胞内蓄积量与生长抑制率呈显著正相关(Spearman相关系数为0.63, $P = 0.0031$),提示胆汁酸的抗菌效应不仅与其表面活性有关,也与其在细菌内的累积有关。这一结果提示,胆汁酸对肠道菌群的抑制作用具有异质性,会依据其亲疏水性及细菌的耐受能力,对肠道菌群施加不同程度的选择压力,从而导致菌群组成发生差异性改变^[21,42]。

胆汁酸在宿主层面的作用同样关键。Xie等^[43]在小鼠的研究中发现,甘氨酸鹅去氧胆酸诱导的胆汁淤积不仅扰乱肠道菌群结构,还会下调黏蛋白2(mucin 2, MUC2)、闭合蛋白-1(claudin-1)、闭锁小带蛋白(occludin)和紧密连接蛋白1(zonula occludens-1, ZO-1)的表达;而激活肠道FXR后,这些屏障相关分子表达可被恢复,并且*Proteobacteria*、*Cyanobacteria*和*Patescibacteria*等异常增多的菌群也可得到纠正,提示胆汁酸受体信号对维持黏液层、紧密连接和菌群稳态具有直接保护作用。在胆汁流向肠道受损的胆汁淤积模型中,Leung等^[44]进一步发现,胆汁酸通量下降后,*Anaerotruncus*、*Blautia*、*Eubacterium*和*Lachnospirillum*等有益菌减少,而*Escherichia coli*和*Enterococcus faecalis*增加;同时,肠道菌群合成生物素、亚精胺、精氨酸和鸟氨酸等保护性代谢物的潜力下降,并与白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-23和单核细胞趋化蛋白-1等炎症因子升高相关,

提示胆汁酸输入减少不仅削弱了肠腔内的抑菌环境,也会通过改变菌群功能和炎症状态进一步破坏肠屏障。因此,当胆汁输入不足、胆汁淤积加重或胆汁酸组分异常时,肠道对机会致病菌的生态约束减弱,屏障功能下降,细菌移位和内毒素暴露风险随之上升^[8,45]。这提示胆汁酸既是抗菌环境的一部分,也是维持肠屏障稳态的关键信号分子^[2,4]。

3.2 疏水性胆汁酸对菌群筛选的选择性效应 体内胆汁酸包括亲水性和疏水性两大类,亲水性胆汁酸通常以熊去氧胆酸和鼠胆酸等为代表,其膜破坏作用相对较弱;疏水性胆汁酸则以DCA、CDCA和LCA等为代表,对菌群的筛选作用在很大程度上取决于其疏水性和菌株本身的耐受能力。前述研究已表明,DCA、CDCA和LCA等疏水性较高的胆汁酸由于其表面活性效应具有更强的抑菌作用,其中DCA的抑菌作用最为明显,且其胞内蓄积量与细菌生长抑制率呈正相关^[41]。这提示高疏水性胆汁酸的选择效应不仅与其表面活性有关,还与其进入细胞后的蓄积程度相关。Watanabe等^[46]在大鼠盲肠内容物菌群中进一步发现,DCA对Firmicutes和Bacteroidetes的筛选效应并不一致:7株Firmicutes的DCA IC₅₀为0.9~1.5 mmol/L,显著高于4株Bacteroidetes的0.2~0.5 mmol/L;随着肠腔总胆汁酸和DCA水平的升高,Firmicutes相对丰度增加,而Bacteroidetes相对丰度下降。进一步的操作分类单元(operational taxonomic unit, OTU)水平分析显示,与总胆汁酸浓度显著相关的66个OTU合计占对照组盲肠菌群相对丰度的63.39%;其中,Firmicutes中的Eisenbergiellamassiliensis、Lachnospiraceae相关OTU和Blautia等与总胆汁酸浓度呈正相关,而Bacteroidetes中的Parabacteroidesdistasonis和Bacteroidessartorii等则呈负相关。比较高脂饮食和胆酸补充两种模型后发现,24个代表性OTU中有18个呈同向变化,提示胆汁酸升高可能是驱动盲肠菌群结构改变的重要因素^[46]。这些结果说明,当胆汁酸池整体疏水性增强时,耐胆汁菌群更易扩张,而对胆汁更敏感的菌群则更易受到抑制,肠腔稳态发生改变^[4,21,31,42]。这种选择性效应不仅影响微生态平衡,还会进一步改变菌群代谢物谱和肠上皮暴露环境,进而间接作用于肝脏。

3.3 胆汁酸受体在菌群稳态中的调节作用 胆汁酸对菌群的调控并不局限于物理化学层面,其更多地通过宿主受体网络在生理上得到放大。近年的直接证据表明,FXR和TGR5是这一过程中的核心节点。Cai等^[47]在肠上皮特异性FXR敲除小鼠中发现,

单纯缺失肠道FXR即可伴随occludin和MUC2表达下降、绒毛结构受损、Paneth细胞相关溶菌酶信号减弱,并出现上皮增殖降低、凋亡和促炎因子表达升高等改变,同时肠道菌群 α 多样性下降、群落结构离散度增加。在胆管结扎模型中,奥贝胆酸可恢复肠道FXR下游信号,改善绒毛损伤、杯状细胞减少、上皮增殖受抑和炎症因子异常,并部分纠正菌群紊乱;而在肠道FXR缺失背景下,奥贝胆酸的上述保护作用明显削弱。单细胞测序和靶向切割与释放技术(cleavage under targets and release using nuclease, CUT&RUN)-实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)进一步提示,FXR可能通过直接结合再生胰岛源蛋白3 γ (regenerating islet-derived protein 3 gamma, Reg3 γ)启动子并调控抗菌肽相关通路将胆汁酸受体信号与黏膜屏障和菌群稳态联系起来^[47]。这一结果说明,FXR不仅参与胆汁酸合成的负反馈调节,还可能通过维持上皮屏障、抗菌肽表达和炎症平衡直接参与肠道防御稳态的维持。TGR5的作用则更多体现在上皮再生和局部免疫调节层面。Sorrentino等^[48]研究表明,胆汁酸和TGR5激动剂可促进肠类器官生长,而肠干细胞特异性Tgr5缺失小鼠在葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎中表现出更重的病变,提示TGR5对上皮更新和损伤后修复具有直接意义,而胆汁酸的诸多生理效应是通过TGR5实现的。Hu等^[35]研究表明,DCA可在10~80 μ mol/L浓度范围内显著降低脂多糖预处理树突状细胞分泌的IL-1 β 、IL-6、IL-12p70和肿瘤坏死因子 α 水平,TGR5缺失时此效应消失,提示次级胆汁酸可通过TGR5将胆汁酸信号转化为局部免疫耐受信号。靶向肠道TGR5激动剂OM8能减轻葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎和上皮细胞凋亡,进一步支持TGR5在屏障保护中的作用^[49]。相比之下,近年内PXR、VDR和S1PR2关于菌群稳态的直接定量证据仍相对有限,目前更多研究仍集中在解毒、氧化应激和免疫代谢调节层面^[15,18,50]。因此,当胆汁酸受体信号失衡时,胆汁酸对上皮屏障和免疫稳态的保护作用会同步减弱,肠道菌群更易由生理性波动转为病理性重塑;由此形成的菌群异常、胆汁酸谱重构与屏障受损也不再是彼此孤立的变化,而是同一网络中的连续环节。

综上所述,肠道菌群与胆汁酸谱通过复杂网络实现双向调控,其失衡是推动肝病进展的关键环节。图2整合展示了该双向调控失衡在代谢相关脂肪性肝病、酒精性肝病、慢性乙型肝炎、原发性胆

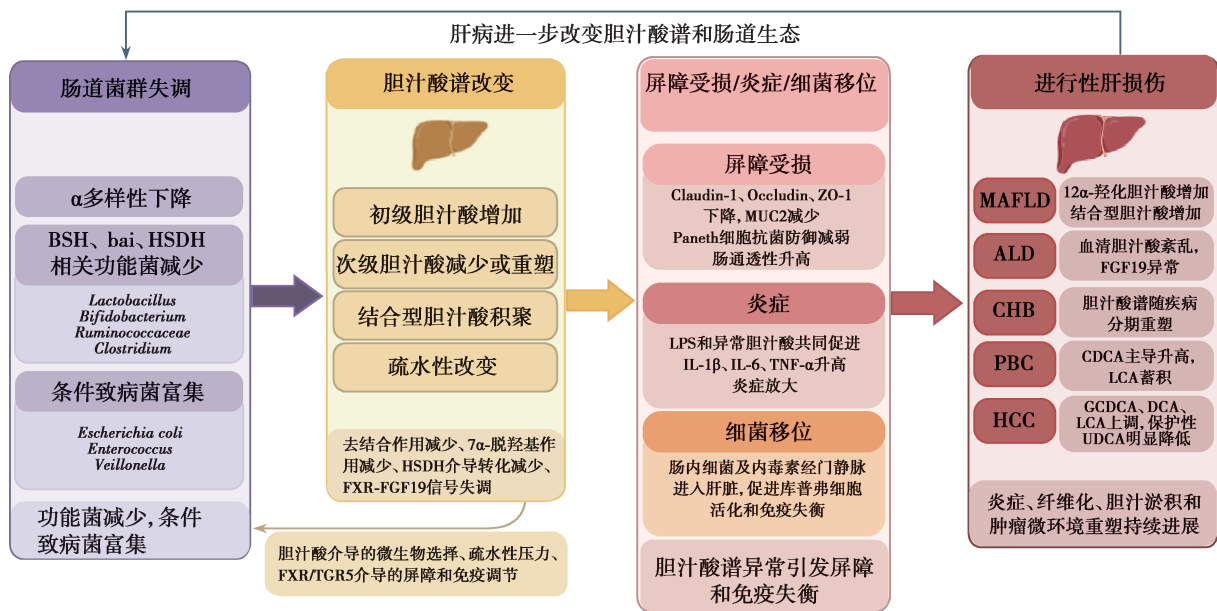


图2 肠道菌群与胆汁酸双向调控失衡在肝病中的整合机制

注：肠道菌群失衡可导致胆汁酸去结合、7 α -脱羟基化及氧化/异构化过程减弱，并引起胆汁酸谱改变；异常胆汁酸谱又可通过微生物选择压力、屏障调节和免疫炎症反应反向影响菌群组成。MAFLD为代谢相关脂肪性肝病；ALD为酒精性肝病；CHB为慢性乙型肝炎；PBC为原发性胆汁性胆管炎；HCC为肝细胞癌；LPS为脂多糖；TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ；IL为白细胞介素；TGR5为G蛋白偶联胆汁酸受体5；FXR为法尼酯X受体；BSH为胆汁盐水解酶；bai为胆汁酸诱导基因；HSDH为羟基类固醇脱氢酶；MUC2为黏蛋白2；Claudin-1为闭合蛋白1；Occludin为闭锁小带蛋白；ZO-1为紧密连接蛋白1；FGF19为成纤维细胞生长因子19；LCA为石胆酸；GCDCA为甘氨酸鹅去氧胆酸；DCA为脱氧胆酸；UDCA为熊去氧胆酸；CDCA为鹅去氧胆酸。

胆汁性胆管炎及肝细胞癌等多种肝病中的核心机制：肠道菌群失调（如功能菌群减少、机会致病菌增多）可导致胆汁酸去结合、7 α -脱羟基化等转化过程减弱，引起胆汁酸谱异常；异常的胆汁酸池（如疏水性胆汁酸比例升高）又可通过直接的抗菌作用、对肠道屏障的损伤以及激活免疫炎症反应（如脂多糖/肿瘤坏死因子 α /IL升高）等方式反向加剧菌群紊乱，形成恶性循环，共同促进肝损伤。

4 总结与展望

现有研究已基本形成肠道菌群与胆汁酸谱间存在持续双向调控关系的共识。胆汁酸由肝脏合成并进入肠道后，可在菌群作用下发生BSH介导的去结合、bai基因簇参与的7 α -脱羟基化以及HSDH介导的氧化和异构化，从而形成结构和功能差异明显的胆汁酸谱^[19,20,23]。反过来，胆汁酸又可通过自身抗菌特性、疏水性选择压力及FXR、TGR5等受体信号影响肠道菌群组成、肠黏膜屏障和局部免疫状态^[21,41,47]。因此，肠道菌群-胆汁酸轴并不是单一代谢通路，而是连接胆汁酸合成、菌群修饰、肠肝循环、受体反馈和屏障稳态的调控网络。

不同肝病中，胆汁酸谱异常和菌群失衡既有共性，也存在病因相关差异。MASLD中胆汁酸谱改

变多与脂质代谢紊乱、炎症活动和纤维化风险相关^[5,10]；酒精性肝病中，酒精相关屏障损伤、内毒素暴露、血清胆汁酸紊乱和FGF19异常更为突出^[6,51,52]；慢性乙型肝炎及其相关肝硬化、肝细胞癌中，胆汁酸谱变化常与疾病分期、肝细胞损伤和诊断评估相关^[7,53]；原发性胆汁性胆管炎等胆汁淤积性肝病则以结合型和初级胆汁酸蓄积、菌群结构异常及屏障功能受损为主要特征，熊去氧胆酸治疗后部分菌群异常可被恢复^[8,11]。肝细胞癌相关研究则提示，菌群功能漂移和胆汁酸信号异常可能参与肿瘤发生背景下的微环境重塑，并具有一定非侵入性标志物价值^[9,14]。这些发现说明，菌群失衡、胆汁酸谱重构、屏障损伤和肝内炎症放大可能是多类慢性肝病共有的病理环节。

当前研究仍存在明显局限。多数临床研究以横断面观察或小样本队列为主体，虽然能够提示胆汁酸谱、菌群结构与疾病分期、炎症活动或预后间的关联，但仍难以证明菌群改变、胆汁酸谱异常和肝病进展间的因果顺序^[12,40]。不同研究在样本来源、测序方法、胆汁酸检测平台、定量标准和数据处理方式上尚未统一，血清、粪便、胆汁和肠黏膜样本所反映的生物学信息也并不完全相同，这限制了不同

研究结果间的可比性和联合标志物模型的推广应用^[32,40]。未来研究应从菌群分类描述进一步转向功能基因和动态网络分析。围绕 BSH、bai 和 HSDH 等关键基因簇建立菌群功能分型,有助于更准确地解释胆汁酸谱变化及其疾病意义^[20,30]。基于特定 bai 或 HSDH 基因簇的菌群工程、定义菌群组合和功能化益生菌可能成为调定胆汁酸转化过程的新方向。FXR 和 TGR5 仍是连接胆汁酸稳态、屏障修复和免疫代谢调节的重要靶点,但后续干预应更加重视肠道、肝脏和免疫细胞中的组织特异性效应^[47,48]。结合宏基因组、胆汁酸组、炎症指标、影像学 and 临床结局的动态多组学模型可能更适合用于肝病分层、疗效预测和精准干预。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字及图片进行处理

参考文献

- [1] FUCHS C D, SIMBRUNNER B, BAUMGARTNER M, et al. Bile acid metabolism and signalling in liver disease[J]. *J Hepatol*,2025,82(1):134-153.
- [2] LI P, WANG Y, DONG Y, et al. Unveiling the gut-liver axis: the behind-the-scenes “manipulator” of human immune function[J]. *Front in Immunol*,2025,16:1638197.
- [3] CAI J, RIMAL B, JIANG C, et al. Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease[J]. *Pharmacol Ther*,2022,237:108238.
- [4] CHEN Q, LIU X, JIANG Z H. Bile acids as gatekeepers: orchestrating gut-liver axis for metabolic and immune balance[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2026,2026-01-09. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1499387226000020?via%3Dihub>.
- [5] CHENG Z, CHEN Y, SCHNABL B, et al. Bile acid and nonalcoholic steatohepatitis: molecular insights and therapeutic targets[J]. *J Adv Res*,2024,59:173-187.
- [6] BRANDL K, HARTMANN P, JIH L J, et al. Dysregulation of serum bile acids and FGF19 in alcoholic hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2018,69(2):396-405.
- [7] MU J, HUANG D, CHEN L, et al. Serum bile acid profiling across the full spectrum of hbv-related liver diseases in chinese population: implications for diagnosis and treatment assessment[J]. *Biomedicines*, 2025,14(1):84.
- [8] SUN D, XIE C, ZHAO Y, et al. The gut microbiota-bile acid axis in cholestatic liver disease[J]. *Mol Med*,2024,30(1):104.
- [9] WANG X, KLAASSEN C D, CHEN X, et al. Pathological and therapeutic roles of bile acid metabolism and signaling in hepatocellular carcinoma: Insights from human and mouse studies[J]. *Pharm Rev*,2025,77(5):100073.
- [10] LIU Z, GAO H, YAN W, et al. Clinical application of bile acid profile combined with lipid indices in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Clin Chim Acta*,2025,570:120217.
- [11] TANG R, WEI Y, LI Y, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy[J]. *Gut*,2018,67(3):534-541.
- [12] ALAMOUDI J A, LI W, GAUTAM N, et al. Bile acid indices as biomarkers for liver diseases I: diagnostic markers[J]. *World J Hepatol*,2021,13(4):433-455.
- [13] EGUCHI A, IWASA M, MIYAZAKI T, et al. Conjugated bile acids in serum reflect disease severity and predict survival in chronic liver disease of humans and rats[J]. *Sci Rep*,2025,15(1):32911.
- [14] REN Z, LI A, JIANG J, et al. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*,2019,68(6):1014-1023.
- [15] SHULPEKOVA Y, SHIROKOVA E, ZHARKOVA M, et al. A recent ten-year perspective: bile acid metabolism and signaling[J]. *Molecules*,2022,27(6):1983.
- [16] TABIBIAN J H, O'HARA S P, TRUSSONI C E, et al. Absence of the intestinal microbiota exacerbates hepatobiliary disease in a murine model of primary sclerosing cholangitis[J]. *Hepatology*,2016,63(1):185-196.
- [17] TICHO A L, MALHOTRA P, DUDEJA P K, et al. Intestinal absorption of bile acids in health and disease[J]. *Compr Physiol*,2019,10(1):21-56.
- [18] YAN W, ZHANG K, GUO J, et al. Bile acid-mediated gut-liver axis crosstalk: the role of nuclear receptor signaling in dynamic regulation of inflammatory networks[J]. *Front Immunol*,2025,16:1595486.
- [19] GUZIOR D V, QUINN R A. Review: microbial transformations of human bile acids[J]. *Microbiome*,2021,9(1):140.
- [20] ZHANG H, WEN J, LIU X, et al. Microbial bile acid modifications: current understandings, key problems, and future perspectives[J]. *Sci China Life Sci*,2025,68(12):3600-3616.
- [21] LARABI A B, MASSON H L P, BÄUMLER A J. Bile acids as modulators of gut microbiota composition and function[J]. *Gut Microbes*, 2023,15(1):2172671.
- [22] 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):236-247.
- [23] WISE J L, CUMMINGS B P. The 7- α -dehydroxylation pathway: an integral component of gut bacterial bile acid metabolism and potential therapeutic target[J]. *Front Microbiol*,2023,13:1093420.
- [24] SONG Z, CAI Y, LAO X, et al. Taxonomic profiling and populational patterns of bacterial bile salt hydrolase (BSH) genes based on worldwide human gut microbiome[J]. *Microbiome*,2019,7(1):9.
- [25] JONES B V, BEGLEY M, HILL C, et al. Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2008,105(36):13580-13585.
- [26] VITAL M, RUD T, RATH S, et al. Diversity of bacteria exhibiting bile acid-inducible 7 α -dehydroxylation genes in the human gut[J]. *Comput Struct Biotechnol J*,2019,17:1016-1019.
- [27] FUNABASHI M, GROVE T L, WANG M, et al. A metabolic pathway for bile acid dehydroxylation by the gut microbiome[J]. *Nature*,2020,582(7813):566-570.
- [28] HARRIS S C, DEVENDRAN S, MÉNDEZ- GARCÍA C, et al. Bile acid oxidation by *Escherichia coli* strains C592 and DSM 2243T[J]. *Gut Microbes*,2018,9(6):1-17.
- [29] DODEN H L, WOLF P G, GASKINS H R, et al. Completion of the gut microbial epi-bile acid pathway[J]. *Gut Microbes*,2021,13(1):1-20.
- [30] YANG Y, GAO W, ZHU R, et al. Systematic identification of secondary bile acid production genes in global microbiome[J]. *mSystems*,2025,10(1):e0081724.

- [31] FAN M, YANG Z, JIN L, et al. Differential roles of individual bile acid in physiology and disease[J]. *Pharmacol Res*, 2025, 218: 107845.
- [32] LIU Z, YOU C. The bile acid profile[J]. *Clin Chim Acta*, 2025, 565: 120004.
- [33] LEONHARDT J, HAIDER R S, SPONHOLZ C, et al. Circulating bile acids in liver failure activate TGR5 and induce monocyte dysfunction[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 12(1): 25-40.
- [34] BRIGHTON C A, RIEVAJ J, KUHRE R E, et al. Bile acids trigger GLP-1 release predominantly by accessing basolaterally located G protein-coupled bile acid receptors[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(11): 3961-3970.
- [35] HU J, WANG C, HUANG X, et al. Gut microbiota-mediated secondary bile acids regulate dendritic cells to attenuate autoimmune uveitis through TGR5 signaling[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(12): 109726.
- [36] LI X, RUAN T, WANG S, et al. Mitochondria at the crossroads of cholestatic liver injury: targeting novel therapeutic avenues[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(9): 792-801.
- [37] KANG S, JEONG D Y, SEO J, et al. Microbiota-mediated bile acid metabolism as a mechanistic framework for precision nutrition in gastrointestinal and metabolic diseases[J]. *Cells*, 2025, 15(1): 23.
- [38] VÁZQUEZ-CASTELLANOS J F, YOON S J, WON S M, et al. Stage-dependent gut microbiome and functional signatures across the liver disease spectrum: an integrative multicohort study[J]. *Gut*, 2026: gutjnl-2025-337436.
- [39] YU J, ZHANG H, CHEN L, et al. Disease-associated gut microbiota reduces the profile of secondary bile acids in pediatric nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 698852.
- [40] ZHOU H, HUANG Y, CHEN C, et al. Gut microbiome and bile acid metabolism in liver disease: Mechanisms, clinical implications, and therapeutic opportunities[J]. *Pharmacol Rev*, 2026, 78(2): 100120.
- [41] PENG Y L, WANG S H, ZHANG Y L, et al. Effects of bile acids on the growth, composition and metabolism of gut bacteria[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2024, 10(1): 112.
- [42] TYAGI A, KUMAR V. The gut microbiota-bile acid axis: a crucial regulator of immune function and metabolic health[J]. *W J Microbiol Biotechnol*, 2025, 41(7): 215.
- [43] XIE X M, ZHANG B Y, FENG S, et al. Activation of gut FXR improves the metabolism of bile acids, intestinal barrier, and microbiota under cholestatic condition caused by GCDCA in mice[J]. *Microbiol Spectr*, 2025, 13(4): e0315024.
- [44] LEUNG H, XIONG L, NI Y, et al. Impaired flux of bile acids from the liver to the gut reveals microbiome-immune interactions associated with liver damage[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2023, 9(1): 35.
- [45] KUMMEN M, HOV J R. The gut microbial influence on cholestatic liver disease[J]. *Liver Int*, 2019, 39(7): 1186-1196.
- [46] WATANABE M, FUJITA Y, HAGIO M, et al. Bile acid is a responsible host factor for high-fat diet-induced gut microbiota alterations in rats: proof of the "bile acid hypothesis" [J]. *Biosci Microbiota Food Health*, 2025, 44(2): 110-121.
- [47] CAI Y, CHEN X, WANG H, et al. Investigating intestinal farnesoid X receptor functions at the intestinal mucosal barrier and in the intestinal microbiota in a biliary obstruction mouse model[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2025, 329(2): G313-G327.
- [48] SORRENTINO G, PERINO A, YILDIZ E, et al. Bile acids signal via TGR5 to activate intestinal stem cells and epithelial regeneration[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(3): 956-968.e8.
- [49] YANG W J, HAN F H, GU Y P, et al. TGR5 agonist inhibits intestinal epithelial cell apoptosis via cAMP/PKA/c-FLIP/JNK signaling pathway and ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2023, 44(8): 1649-1664.
- [50] MIAO R R, TAN M Y, SHAO H B, et al. Conjugated bile acids promote metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease through inducing nuclear translocation of sphingosine-1-phosphate receptor 2 to disrupt peroxisome proliferator-activated receptor alpha[J]. *Cell Commu Signal*, 2025, 23(1): 240.
- [51] ESPARTEIRO D, FOUQUET G, COURTOIS A, et al. Serum bile acids profiles are altered without change of the gut microbiota composition following a seven-day prednisolone therapy in severe alcoholic hepatitis[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2382767.
- [52] PEI J, CHEN L, PUSHPARAJ R, et al. High-dose taurine supplementation exacerbates alcohol-associated liver disease by inducing gut microbiota dysbiosis and bile acid dysregulation in mice[J]. *eGastroenterology*, 2026, 4(1): e100321.
- [53] ZHANG X, ZHENG L, ZHENG W, et al. Nomogram using taurocholic acid, age, and albumin to predict HBV-related cirrhosis/HCC in CHB patients[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2026, 13: 559937.

收稿日期: 2026-04-29

杜泽楷, 李明慧, 邢卉春. 肠道菌群与胆汁酸谱的双向调控机制 [J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2026, 18(2): 1-8.