

## 炎症性肠病患者血清胆汁酸谱的液质检测与结果分析

刘 楚, 董 维, 张 吉, 沈凌晓, 吴卫甲

杭州凯莱谱医学检验实验室有限公司 浙江杭州

**【摘要】目的** 通过液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)方法准确检测炎症性肠病患者血清中的胆汁酸谱水平,探讨血清胆汁酸谱的检测结果在炎症性肠病患者的临床诊断、早期预防及治疗靶点中的应用价值。**方法** 入组 2019 年 9 月-2023 年 11 月间来我司进行血清胆汁酸谱检测的 412 例克罗恩病患者、198 例溃疡性结肠炎患者、121 例健康体检者,采用 LC-MS/MS 检测其血清胆汁酸中的 15 种亚组份,包括:胆酸(CA)、甘氨酸胆酸(GCA)、牛磺胆酸(TCA)、鹅脱氧胆酸(CDCA)、甘氨酸鹅脱氧胆酸(GCDCA)、牛磺鹅脱氧胆酸(TCDCA)、脱氧胆酸(DCA)、甘氨酸脱氧胆酸(GDCA)、牛磺脱氧胆酸(TDCA)、石胆酸(LCA)、甘氨酸石胆酸(GLCA)、牛磺石胆酸(TLCA)、熊脱氧胆酸(UDCA)、甘氨酸熊脱氧胆酸(GUDCA)、牛磺熊脱氧胆酸(TUDCA),并进行各组之间结果比较。**结果** 与健康组相比较,溃疡性结肠炎组和克罗恩病组的初级胆汁酸水平要高于健康组,其中游离型的 CA 和 CDCA 要明显高于健康组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );次级胆汁酸大部分要低于健康组,其中 DCA、LCA、GDCA、GLCA 的差别均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 血清胆汁酸谱的 LC-MS 检测结果可能作为炎症性肠病临床诊断及早期预防、治疗的重要辅助手段。

**【关键词】** 炎症性肠病; 血清胆汁酸谱; 液相色谱串联质谱; 肠道菌群

**【收稿日期】** 2024 年 7 月 18 日 **【出刊日期】** 2024 年 8 月 24 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20240333

### Detection and analysis of serum bile acid profiles using liquid chromatography tandem mass spectrometry in patients with inflammatory bowel disease

Chu Liu, Wei Dong, Ji Zhang, Lingxiao Shen, Weijia Wu

Hangzhou CALIBRA Medical Laboratory Co., Ltd. Hangzhou, Zhejiang

**【Abstract】 Objective:** To explore the change of serum bile acid concentrations using liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and assess the application of the results in the clinical diagnosis, early prevention and treatment of inflammatory bowel disease. **Methods** The relevant clinical data was collected from 412 Crohn disease patients, 198 ulcerative colitis patients and 121 healthy individuals undergoing serum bile acid testing from September 2019 - November 2023 at Hangzhou CALIBRA Medical Laboratory. Fifteen serum bile acids were detected by liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Results** Compared with the healthy control group, the primary bile acids in the ulcerative colitis group and the Crohn's disease group were higher, such as the changed CA and CDCA levels which were statistically significant ( $P<0.05$ ). The secondary bile acids were mostly lower in the ulcerative colitis group and the Crohn's disease group, such as the changed DCA, LCA, GDCA, and GLCA levels which were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum bile acid profiling using LC-MS/MS could possibly be used as an important supplement for the clinical diagnosis, early prevention and treatment of inflammatory bowel disease.

**【 Keywords 】** Inflammatory bowel disease; Serum bile acid profile; Liquid chromatography tandem mass spectrometry; Gut microbiota

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是指原因不明的一组非特异性慢性胃肠道炎症性疾病,

主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn disease, CD)。近几十年来, IBD 发病率和检出率均呈现逐年上升的趋势。既往研究表明, 拉丁美洲和亚洲等地区的 IBD 总体发病率虽仍低于西方国家, 但正在呈逐步上升趋势, 这将给这些地区的卫生保健系统和经济发展带来越来越重的负担<sup>[1-5]</sup>。IBD 病因与发病机制至今虽仍未完全明确, 但公认是由遗传学、宿主免疫反应、肠道菌群和环境因素等多种因素综合作用的结果。

胆汁酸是胆汁的重要组成成分, 在机体的各个方面都发挥着非常重要的作用, 如脂质消化吸收、脂质代谢、葡萄糖稳态、能量消耗、肠道运动和细菌生长、炎症反应和信号调控等。胆汁酸循环与组成的异常与 IBD、结直肠癌、肝脏等疾病密切相关<sup>[6-7]</sup>。在人体由肝脏合成的胆汁酸被称为初级胆汁酸 (PBAs), 包括 CA、CDCA。初级胆汁酸经肠道菌群的生物转化反应后生成次级胆汁酸 (SBAs), 这些次级胆汁酸包括 DCA、UCA、LCA。游离型的胆酸通过自身的酰胺键分别与甘氨酸和牛磺酸结合生成结合型胆汁酸进入机体肠道中, 如 GCA、TCA 等<sup>[8-10]</sup>。越来越多的研究表明, 胆汁酸水平变化与肠道炎症密切相关, 胆汁酸水平的变化可能成为 IBD 的一个预测因素, 其黏膜保护作用及抗炎作用也是 IBD 的一个潜在治疗靶点<sup>[11]</sup>。本研究通过 IBD 患者血清中胆汁酸谱的 LC-MS/MS 检测, 意图探索其检测结果在 IBD 的临床诊断、早期预防及治疗靶点中的价值。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

本研究纳入了 2019 年 9 月-2023 年 11 月来我司进行血清胆汁酸谱检测的 412 例经临床诊断为克罗恩病 (CD) 的患者及 198 例溃疡性结肠炎 (UC) 患者, 另外选取年龄性别匹配的健康对照者 124 例, 回顾性分析三组人群的临床信息包括年龄、性别、血清胆汁酸浓度等。该研究经伦理委员会审批同意, 所有受试者知晓并签署知情同意书。

### 1.2 血清胆汁酸谱浓度测定方法

#### 1.2.1 仪器及试剂

仪器: AB SCIEX Triple Quad™ 4500MD、

试剂: 胆汁酸谱萃取液试剂盒购自浙江迪赛思诊断试剂有限公司、甲醇购自 Sigma、醋酸铵购自 Scharlau、实验室所用水均为超纯水。

#### 1.2.2 样本采集及处理

样本采集: 空腹采集分离胶管静脉血 1ml, 4000rpm

离心 5min, 分离血清样本待检测。

样本预处理: 取待测血清样本 50 $\mu$ L, 加入甲醇 50 $\mu$ L, 再加入内标工作液 100 $\mu$ L, 涡旋混匀 10min, 14000rpm 离心 10min, 取上清液 50 $\mu$ L, 加入 100 $\mu$ L 稀释液 (65%甲醇水), 混匀后上液相色谱串联质谱仪器检测。

### 1.2.3 LC-MS/MS 分析

流动相 A: 5mM 醋酸铵水:1000mL 超纯水+0.385g 醋酸铵, 超声混匀;

流动相 B: 甲醇;

色谱柱: Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18, 80 $\text{\AA}$ , 4.6 x 150 mm, 5  $\mu$ m (PN 993967-902)

柱温: 40 度

流速: 0.85mL/min

进样体积: 30 $\mu$ L

液相色谱梯度洗脱参数如下表 1:

表 1 液相色谱梯度洗脱参数

时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0	35	65
0.8	35	65
2.8	18	82
3.2	17	83
5.3	15	85
5.4	2	98
7.5	2	98
7.51	35	65

质谱仪离子化方式: 电喷雾 (ESI) 离子源, 负离子模式。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计学分析, 结果采用均数 $\pm$ 标准差 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 组间比较采用方差分析, 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。Spearman 相关性分析用于分析年龄与血清胆汁酸浓度的相关性。计数资料用频数表示, 组间比较采用卡方检验。通过受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线和 logistic 回归分析血清胆汁酸检测结果对炎症性肠病的预测效能。

## 2 结果

### 2.1 受试者基本信息

健康组包括男性 72 例, 女性 49 例, 年龄为 (43 $\pm$ 13) 岁; 克罗恩病组包括男性 298 例, 女性 114 例, 年龄为 (35 $\pm$ 13) 岁; 溃疡性结肠炎组包括男性 124 例, 女

性 74 例, 年龄为 (48±15)。数据表明不同性别的健康组、克罗恩病组血清胆汁酸浓度差异无统计学意义 (P>0.05)。除了 TDCA 和 TLCA 女性要明显高于男性外 (P<0.05), 其他指标不同性别的溃疡性结肠炎组血清胆汁酸浓度差异无统计学意义 (P>0.05)。除 LCA 和 TLCA, 不同年龄的健康组血清胆汁酸浓度差异无统计学意义 (P>0.05)。除 DCA、TDCA、GLCA、TUDCA, 不同年龄的克罗恩病组血清胆汁酸浓度差异无统计学意义 (P>0.05)。除 LCA、GLCA、UDCA, 不同年龄的溃疡性结肠炎组血清胆汁酸浓度差异无统计学意义 (P>0.05), 具体结果见表 2 和表 3, 这说明血清胆汁酸浓度受性别和年龄因素的影响不大。

### 2.2 血清胆汁酸谱的比较

与健康组相比较, 克罗恩病组和溃疡性结肠炎组的初级胆汁酸要高于健康组, 其中以游离型的胆汁酸如 CA 和 CDCA 最明显, 差异均有统计学意义 (P<0.05), 但是结合型的胆汁酸如 GCA、GCDCA、

TCA 等虽然也增高, 但是无统计学意义 (P>0.05)。次级胆汁酸大部分要低于健康组, 其中以 DCA、LCA、GDCA、GLCA 最明显, 均有统计学意义 (P<0.05), 详见表 4

### 2.3 血清胆汁酸谱与炎症性肠病的相关性研究

为寻找与炎症性肠病相关性强的血清胆汁酸, 我们将有差异的血清胆汁酸进行 ROC 和 Logistic 回归分析, 绘制判断健康人群与炎症性肠病病人的 ROC 曲线, 分析差异性胆汁酸的曲线下面积 (AUC) 及其灵敏度与特异度, 其中克罗恩病患者与血清 LCA 水平的相关性最高, AUC 为 0.7226 (P<0.001), 其预测克罗恩病的灵敏度为 65.29%、特异度为 70.15%。溃疡性结肠炎患者与血清 DCA 水平的相关性最高, AUC 为 0.7645 (P<0.001), 其预测溃疡性结肠炎的灵敏度为 80.99%、特异度为 69.19%。以上结果说明这些胆汁酸浓度的检测有助于炎症性肠病的临床诊断 (详见图 1、图 2、表 5)。

表 2 不同性别的健康组和炎症性肠病组的血清胆汁酸浓度比较 ( $\bar{x} \pm s$ ),  $\mu\text{mol/L}$

胆汁酸	健康组			克罗恩病组			溃疡性结肠炎组		
	男性	女性	P 值	男性	女性	P 值	男性	女性	P 值
CA	0.2532±0.3947	0.2671±0.6125	1.00	0.4771±0.75135	0.4643±0.9003	1.00	0.5120±0.7900	0.5969±1.9279	1.00
CDCA	0.6379±0.5828	0.4696±0.7529	1.00	1.1396±1.4179	1.3487±1.8139	0.87	1.1785±1.6700	0.8683±0.9566	0.81
GCA	0.4721±0.4703	0.2871±0.3264	1.00	0.5588±2.6951	0.3363±0.5601	0.97	0.4216±0.4867	1.0218±3.9972	0.62
GCDCA	1.5200±1.3811	1.0814±0.9824	0.97	1.6620±2.6705	1.5141±1.7259	1.00	1.7272±1.5442	2.3581±4.1666	0.67
TCA	0.0828±0.1047	0.0659±0.1016	1.00	0.1495±1.1669	0.0396±0.0940	0.93	0.0519±0.0709	0.333±1.3569	0.43
TDCA	0.1711±0.2572	0.1386±0.1646	1.00	0.1467±0.3596	0.1302±0.2117	1.00	0.1561±0.1792	0.3525±1.0948	0.10
DCA	0.3611±0.3705	0.4612±0.6773	0.94	0.0052±0.5107	0.3609±0.5762	0.68	0.1349±0.2840	0.2023±0.4302	0.97
LCA	0.0151±0.0237	0.0194±0.0285	0.72	0.0052±0.0087	0.0056±0.0082	1.00	0.0046±0.0076	0.0065±0.01560	0.97
UDCA	0.2061±0.2523	0.1553±0.2159	0.93	0.2507±0.2462	0.2314±0.2131	0.99	0.1759±0.1996	0.2143±0.2634	0.94
GDCA	0.2772±0.3330	0.3100±0.3404	1.00	0.1700±0.3476	0.1665±0.2618	1.00	0.0917±0.1868	0.2705±0.7471	0.06
GLCA	0.0125±0.0225	0.0137±0.0191	1.00	0.0056±0.0115	0.0069±0.0181	0.99	0.0034±0.0075	0.011±0.0312	0.10
GUDCA	0.3326±0.7699	0.1973±0.2409	0.93	0.4091±0.7590	0.3413±0.4945	0.97	0.2953±0.3883	0.4613±0.6300	0.67
TDCA	0.0413 ±0.0844	0.0443±0.0590	1.00	0.0162±0.0333	0.0151±0.0244	1.00	0.0117±0.0321	0.0816±0.3982*	0.03
TLCA	0.0015±0.0036	0.0014±0.0035	1.00	0.0013±0.0010	0.0013±0.0010	1.00	0.0011±0.0005	0.0036±0.0140*	0.02
TUDCA	0.0129±0.0387	0.008±0.0132	0.99	0.0146±0.0467	0.0097±0.0159	0.89	0.0087±0.0159	0.0164±0.0216	0.80

注: 采用方差分析, \*表示 P<0.05

表 3 健康组与炎症性肠病的年龄与血清胆汁酸浓度的相关性

胆汁酸	健康组年龄		克罗恩病组年龄		溃疡性结肠炎组年龄	
	相关系数 (r)	P 值	相关系数 (r)	P 值	相关系数 (r)	P 值
CA	0.090	0.326	0.082	0.096	0.084	0.242
CDCA	0.024	0.796	0.093	0.060	0.103	0.147
GCA	0.031	0.734	-0.074	0.133	0.050	0.483
GCDCA	0.103	0.263	-0.070	0.154	0.044	0.534
TCA	0.088	0.337	-0.089	0.072	0.071	0.320
TCDC	0.056	0.544	-0.089	0.070	0.046	0.516
DCA	0.101	0.272	0.100*	0.043	0.064	0.369
LCA	0.196*	0.031	0.066	0.179	0.163*	0.022
UDCA	0.116	0.205	-0.004	0.935	0.176*	0.013
GDCA	0.156	0.088	-0.052	0.290	0.116	0.102
GLCA	0.157	0.085	0.099*	0.044	0.160*	0.025
GUDCA	0.149	0.103	-0.071	0.148	0.045	0.530
TDCA	0.089	0.333	-0.122*	0.013	0.118	0.098
TLCA	0.204*	0.025	0.020	0.692	0.128	0.072
TUDCA	0.130	0.157	-0.099*	0.045	-0.017	0.807

注: 采用 Spearman 相关性分析, \*表示 P&lt;0.05

表 4 健康组与炎症性肠病血清胆汁酸浓度的比较 ( $\bar{x} \pm s$ ),  $\mu\text{mol/L}$ 

胆汁酸	健康组 (n=121)	克罗恩病组 (n=412)	溃疡性结肠炎组 (n=198)	P 值
CA	0.2588±0.4922	0.4735±0.7942	0.5437±1.3299*	0.031
CDCA	0.5698±0.6592	1.1975±1.5382**	1.0626±1.4501*	0.002
GCA	0.3972±0.4263	0.4972±2.3119	0.6459±2.4806	0.611
GCDCA	1.3424±1.2495	1.6211±2.4448	1.9630±2.8312	0.083
TCA	0.0760±0.1034	0.1191±0.9944	0.1569±0.8390	0.720
TCDC	0.1579±0.2241	0.1421±0.3253	0.2295±0.6879	0.375
DCA	0.4017±0.5169	0.2924±0.5306	0.1601±0.3464**	<0.001
LCA	0.0169±0.0257	0.0053±0.0086**	0.0053±0.0113**	<0.001
UDCA	0.1855±0.2387	0.2454±0.2374*	0.1903±0.2257	0.048
GDCA	0.2905±0.3350	0.1690±0.3258*	0.1585±0.4859*	0.01
GLCA	0.0130±0.0211	0.006±0.0136**	0.0063±0.0202*	0.003
GUDCA	0.2779±0.6151	0.3903±0.6960	0.3573±0.4977	0.231
TDCA	0.0425±0.0749	0.0159±0.0311	0.0378±0.2461	0.158
TLCA	0.0015±0.0036	0.0013±0.0010	0.0021±0.0086	0.578
TUDCA	0.0109±0.0310	0.0133±0.0406	0.0116±0.0186	0.852

注: 采用方差分析, \*表示 P&lt;0.05, \*\*表示 P&lt;0.001

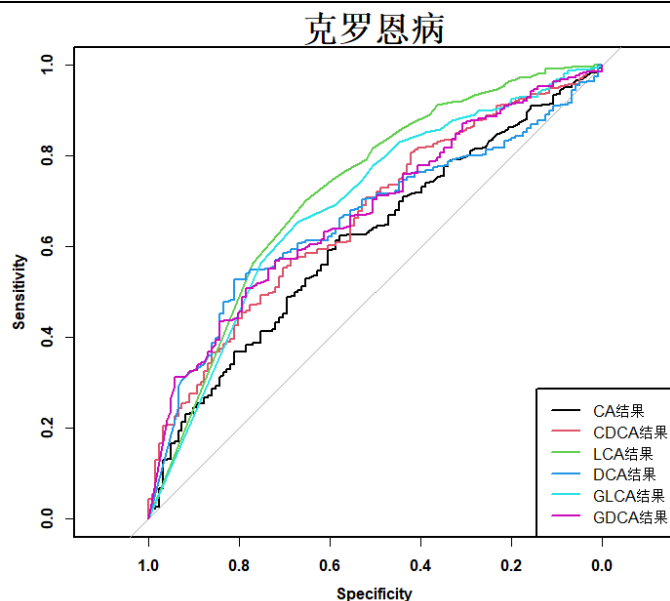


图 1 克罗恩病差异胆汁酸受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线

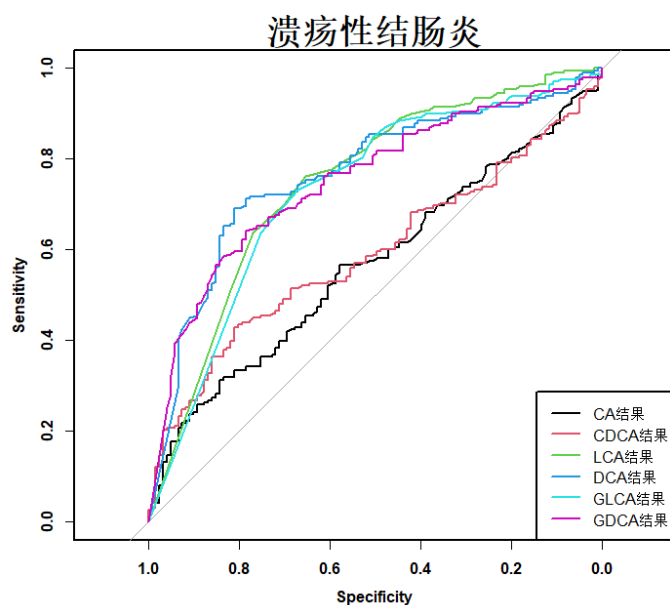


图 2 溃疡性结肠炎差异胆汁酸受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线

表 5 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析差异胆汁酸对炎症性肠病的预测效能

胆汁酸	克罗恩病				溃疡性结肠炎			
	AUC	P 值	灵敏度	特异度	AUC	P 值	灵敏度	特异度
CA	0.6129	<0.001	57.85%	62.38%	0.5659	0.0068	84.30%	57.81%
CDCA	0.6646	<0.001	68.60%	57.28%	0.5896	<0.001	80.99%	61.96%
LCA	0.7226	<0.001	65.29%	70.15%	0.7458	<0.001	65.29%	70.78%
DCA	0.6578	0.0443	80.99%	52.67%	0.7645	<0.001	80.99%	75.09%
GLCA	0.6910	<0.001	66.94%	65.53%	0.7291	0.0026	66.94%	70.09%
GDCA	0.6750	<0.001	78.51%	50.73%	0.7511	0.0046	78.51%	71.33%

### 3 讨论

肝脏以经典途径和替代途径两种生物合成途径, 通过一系列细胞色素 P450(CYPs)酶催化胆固醇氧化产生胆汁酸。结合型胆汁酸通过胆盐输出泵 (BSEP) 主动运输分泌至胆管, 在胆囊中储存浓缩, 进餐后分泌至十二指肠, 随着小肠的蠕动与食物充分混合发挥作用<sup>[12]</sup>。约 95%的胆汁酸通过远端回肠的主动运输和整个肠道的被动吸收被重吸收, 然后通过门静脉回流到肝脏, 这一过程被称为胆汁酸肠肝循环, 在人类中每天发生 4-12 次<sup>[13-14]</sup>。大约 5%-10%的胆汁酸被分泌到结肠中, 这部分胆汁酸主要由肠道菌群进行生物转化或排入粪便, 肠道内的肠道菌群具有生物转化作用, 可以将 PBAs 转化为 SBAs, 并将结合型胆汁酸转化为非结合型胆汁酸<sup>[15]</sup>。主要的微生物生物转化作用包括由胆盐水解酶 (BSHs) 介导的去结合作用, 由 bai 基因产物介导的 7 $\alpha$ / $\beta$ -脱羟基作用, 以及由吡啶核苷酸依赖性羟类固醇脱氢酶(HSDHs)介导的氧化作用和差向异构化作用<sup>[16]</sup>。

近些年, 随着肠道菌群与 IBD 的研究越来越多, 不少研究均表明微生物胆汁酸代谢与人类 IBD 的发生有关联。例如一项 IBD 多组学数据库的研究表明, CD 患者的包括 CA、TCA、DCA、GCDCA 在内的多个初级胆汁酸水平与正常水平相比明显升高, 而次级胆汁酸如 LCA、DCA 则明显减少, 表明产生次级胆汁酸的细菌在 IBD 相关的菌群失调中丰度减少<sup>[17]</sup>。另外一项研究也表明, IBD 患者中初级胆汁酸 CA 和 CDCA 及其与潜在的微生物机制关联水平升高, 而次级胆汁酸 DCA、LCA 在 CD 患者中水平降低。综上所述, 在 IBD 中初级胆汁酸水平升高, 而次级胆汁酸水平降低, 这与胆汁酸转化活性中相一致<sup>[18-19]</sup>。这些结果与本研究通过 IBD 患者血清中胆汁酸谱的 LC-MS/MS 检测到的结果基本保持一致。

肠道微生物菌群变化导致的胆汁酸失调被认为是 IBD 的病因之一。虽然没有发现胆汁酸失衡在 IBD 发病机制中的决定性作用, 但有研究表明胆汁酸通过抗炎和维护肠道黏膜屏障等功能参与调节 IBD<sup>[20]</sup>。肠上皮屏障功能受损是诱发 IBD 的主要因素, 而胆汁酸被认为可以参与上皮屏障损伤的修复。有研究报道, 胆汁酸受体参与胆汁酸对肠道炎症的调节。胆汁酸通过激活 G 蛋白耦联的胆汁酸受体 1 (GPBAR1, 也称为 TGR5) 促进肠上皮的再生, 胆汁酸的释放足以促进肠干细胞的更新并驱动损伤后的再生。LCA 和 DCA 一方面通过激活原癌基因酪氨酸蛋白激酶(SRC)/yes 相关

蛋白 1(YAP)的再生机制, 激活肠道干细胞(ISCs)中的 TGR5, 从而促进肠道类器官的再生<sup>[21]</sup>。在另一项研究中, LCA 通过 TGR5-cAMP-蛋白激酶 A(PKA)轴抑制了 NLRP3 炎症小体的激活, 从而改善炎症的调控<sup>[22]</sup>。有一种 DCA 衍生物, isoDCA, 可通过抑制树突状细胞的免疫刺激, 激活胆汁酸受体法尼醇 X 受体 (FXR), 从而介导肠道炎症的调节<sup>[23]</sup>。另外还有不少研究也表明 LCA 和 DCA 衍生物作为重要的信号分子调节促炎性辅助性 T17 细胞 (TH17) 和调节性 T 细胞 (Treg 细胞) 的分化, 从而影响肠道炎症<sup>[23-25]</sup>。这些结果表明胆汁酸也可以通过影响 T 细胞分化和巨噬细胞极化而参与对肠道炎症的调节。

综上所述, 本研究通过对血清中胆汁酸谱的检测探讨了胆汁酸谱与 IBD 的关系, 发现了炎症性肠病患者的初级胆汁酸明显高于对照组, 其中以游离型的胆汁酸如 CA 和 CDCA 的升高最显著, 次级胆汁酸大部分低于健康组, 其中以 DCA、LCA、GDCA、GLCA 最显著, 这一结果证实了血清胆汁酸谱的 LC-MS/MS 检测结果可作为 IBD 诊断和治疗新的辅助手段。

### 参考文献

- [1] Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies[J]. *Lancet*,2018,390 (10114) :2769-2778.
- [2] GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories,1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2020,5(1):17-30.
- [3] King D,Reulen RC, Thomas T,et al. Changing patterns in the epidemiology and outcomes of inflammatory bowel disease in the United Kingdom:2000-2018 [J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2020 ,51 (10) :922-934.
- [4] Kotze PG, Underwood FE,Damião AOMC, et al. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2020,18 (2) :304-312.
- [5] Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2021,18(1):56-66.
- [6] Vallim TQDA, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic Roles

- of Bile Acids in Metabolism[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(5) : 657 - 669.
- [7] Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(2): 111 – 128.
- [8] Bogatxtev SR, Rolando JC, Ismagilov RF, et al. Self reinoculation with fecal flora changes microbiota density and composition leading to an altered bile-acid profile in the mouse small intestine [J]. *Microbiome*, 2020, 8 ( 19) : 1-22 .
- [9] 王会敏, 王正平, 董旻岳. 胆汁酸代谢与调控研究进展 [J]. *国际消化病杂志*, 2010, 30(2) : 79-82.
- [10] 雷凯, 张程亮, 刘雅楠等. 胆汁酸代谢轮廓的研究进展及其应用 [J]. *中国药理学杂志*, 2018, 53(2) : 92-97.
- [11] Lavelle A, Sokol H, et al. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(4): 223-237.
- [12] Chiang JYL. Bile Acid Metabolism and Signaling [ J]. *Comprehensive Physiology*, 2013, 3(3): 1191 – 1212
- [13] Hofmann AF. The enterohepatic circulation of bile acids in mammals: form and functions [J]. *Frontiers In Bioscience-Landmark*, 2009, 14:2584 - 2598.
- [14] Roberts MS, Magnusson BM, Burezynski FJ, et al. Enterohepatic circulation-Physiological, pharmacokinetic and clinical implications [ J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 2002, 41 (10) : 751 - 790.
- [15] Gonzalez FJ . Nuclear receptor control of enterohepatic circulation [ J]. *Compr Physiol*, 2012, 2, 2811– 2828.
- [16] Jie Cai, Lulu Sun, Frank J. Gonzalez, et al. Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis [ J]. *Cell Host Microbe*. 2022 March 09; 30(3): 289–300.
- [17] Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, Fornelos N, Haiser HJ, Reinker S, Vatanen T, Hall AB, Mallick H, Mciver LJ, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease [ J]. *Nat Microbiol*. 2019, 4, 293–305.
- [18] Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, Schirmer M, Avila-Pacheco J, Poon TW, Andrews E, Ajami NJ, Bonham KS, Brislawn CJ, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases [ J]. *Nature*, 2019, 569, 655–662.
- [19] Sinha SR, Haileselassie Y, Nguyen LP, Tropini C, Wang M, Becker LS, Sim D, Jarr K, Spear ET, Singh G, et al. Dysbiosis-induced secondary bile acid deficiency promotes intestinal inflammation [ J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27, 659–670 e655.
- [20] Lavelle A, Sokol H, et al. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(4): 223-237.
- [21] 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.
- [22] Guo C, Xie S, Chi Z, Zhang J, Liu Y, Zhang L, Zheng M, Zhang X, Xia D, Ke Y, et al. Bile acids control Inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome. *Immunity*, 2016, 45, 802–816.
- [23] Campbell C, Mckenney PT, Konstantinovskiy D, Isaeva OI, Schizas M, Verter J, Mai C, Jin WB, Guo CJ, Violante S, et al. Bacterial metabolism of bile acids promotes generation of peripheral regulatory T cells. *Nature*, 2020, 581, 475–479.
- [24] Hang S, Paik D, Yao L, Kim E, Trinath J, Lu J, Ha S, Nelson BN, Kelly SP, Wu L, et al. Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation. *Nature*, 2019, 576, 143–148.
- [25] Li W, Hang S, Fang Y, Bae S, Zhang Y, Zhang M, Wang G, McCurry MD, Bae M, Paik D, et al. A bacterial bile acid metabolite modulates Treg activity through the nuclear hormone receptor NR4A1. *Cell Host Microbe*, 2021, 29, 1366–1377 e1369.

**版权声明:** ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**