

胆汁酸与肠道菌群在体内代谢的作用

宁 萌 姜 巍

摘 要 目的 人类的肠道是比较复杂的生态系统。肠道菌群通过影响肠道内分泌细胞(如 L 细胞、EC 细胞、PP 细胞)等,激活特异性的 G 蛋白偶联受体表达(如 GPR41、GPR43、GPR119 和 TGR5),引起 GLP-1、GLP-2 和 PYY 等多种肽类和激素的分泌,从而维持糖脂代谢、胆汁酸的代谢和免疫炎症系统的平衡。改变肠道微生物的生态会影响宿主内环境的稳定,引起代谢性疾病。胆汁酸是胆固醇代谢的产物。胆汁酸作为信号分子与 TGR5 结合,激活法尼醇衍生物 X 受体的表达,并通过肠肝循环来发挥它的生物调节作用。胆汁酸与肠道菌群对体内的代谢有着重要的作用。

关键词 肠道菌群 胆汁酸 法尼醇衍生物 X 受体 R 成纤维细胞生长因子 19

中图分类号 R57 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.11.003

胆汁酸是胆汁中的重要物质,通过肠肝循环调节脂类物质的消化和吸收,防止胆道结石的生成。胆汁酸的转化需要肠道菌群的参与。胆汁酸进入肠道后,在肠道菌群的作用下,使初级胆汁酸转化成次级胆汁酸。肠道和肝脏疾病影响胆汁酸的代谢及转运,使机体内的胆汁酸发生改变。临床上检测血清和尿液中的总胆汁酸水平对肝脏、胆道、肠道疾病的诊断、鉴别诊断及预后有着重要的意义。

一、胆汁酸的合成与代谢

1. 胆汁酸的组成:胆固醇转变成胆汁酸是肝细胞特有的功能。胆汁酸在肝脏合成,储存在胆囊,释放入小肠,在溶解食物中的脂类、胆固醇和脂溶性维生素中具有重要的作用^[1]。胆汁酸按照结构分为两大类:一类称为游离型胆汁酸,包括胆酸、脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸和石胆酸;另一类称为结合型胆汁酸,是游离型胆汁酸与甘氨酸或牛磺酸的结合产物,主要包括甘氨酸胆酸、牛磺胆酸、甘氨酸鹅脱氧胆酸及牛磺鹅脱氧胆酸等。从来源上胆汁酸也可以分为两类:在肝脏内由胆固醇生成的胆酸和鹅脱氧胆酸及其与甘氨酸或牛磺酸结合的产物称为初级胆汁酸;在结肠的肠道细菌的作用下,初级胆汁酸经脱羧基转变成牛磺脱氧胆酸和石胆酸称为次级胆汁酸。次级胆汁酸代谢过程比较久,大部分的胆酸通过结合硫酸盐或葡萄糖醛酸苷后排出体外^[2]。

2. 胆汁酸的合成和生理作用:胆汁酸合成的主要途径是由胆固醇 7 α 羟化酶启动(cholesterol 7- α

hydroxylase, CYP7A1)。CYP7A1 是胆汁酸合成的限速酶。胆汁酸从肝脏合成进入胆囊,分泌入小肠,在回肠重吸收通过门静脉循环运回肝脏的过程称为胆汁酸的肠-肝循环。胆汁酸的肠肝循环是胆汁酸合成的重要调节机制。肠肝循环每天进行 12 次,95% 的胆汁酸通过肠肝循环被回肠吸收,只有一小部分胆汁酸通过大肠排泄,并由肝脏新形成的胆汁酸补充。在回肠,胆汁酸激活法尼醇衍生物 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)引起 FGF19(fibroblast growth factor 19, FGF19)的表达,循环中的 FGF19 与肝脏中的 FGFR4 结合进而负反馈的抑制胆汁酸的合成^[3]。

胆汁酸是 FXR 和 G 蛋白偶联受体的内源性配体^[4]。FXR 是一种核受体,在调节胆汁酸的生物合成与循环中具有重要作用。FXR 主要存在于肝脏和肠道中。在肝脏 FXR 的靶基因为小异源二聚体(small heterodimer partner, SHP)和肝脏受体类似物(liver receptor homolog, LRH)。在肠道 FXR 的靶基因为 SHP 和 FGF15/19^[4]。胆汁酸抑制 CYP7A1 基因的转录。在体外 HepG2 细胞实验中胆汁酸能够抑制 CYP7A1 启动子的激活,但只有鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)和脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)与 FXR 共转染后进一步抑制其活性。抑制 50% CYP7A1 启动子的活性需要 CDCA 的浓度约为 25 μ m,而加入 FXR 后仅需要 10 μ m。这个实验结果表明,胆汁酸激活了 FXR 可以负反馈抑制 CYP7A1 基因的转录,进而抑制了胆汁酸的合成^[5]。

胆汁酸是胆汁的重要成分。胆汁酸有亲水和疏水两面,能有效的降低水油之间的界面张力,可以促进肠道中脂溶性维生素的乳化,加速脂类和胆固醇等

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(81200585)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科

通讯作者:姜巍,电子信箱:zhjiangwei@aliyun.com

脂类物质的消化和吸收,防止胆道结石的形成。胆汁酸分泌后激活肝脏及肠道中 FXR、G 蛋白偶联的胆汁酸受体 TGR5 及下游的细胞信号转导通路,调节胆汁酸、脂肪酸、葡萄糖和脂蛋白的合成、代谢和运输。在代谢过程中,胆汁酸可以防止肠道微生物移位,并增强大肠的正向推动力,促进排便。在临床上,胆汁酸长期滞留胆管中导致胆汁淤积,引起胆汁性肝硬化,进而发展为肝硬化失代偿的门静脉高压。胆汁酸也对慢性肝炎等病情发展及演变有重要的意义^[6]。

3. 胆汁酸相关性疾病:与啮齿类不同,人类不能将大部分次级胆汁酸通过肠肝循环回送到肝脏,因此,当体内次级胆汁酸的含量增多会引起腹泻、胆管结石、结肠癌等疾病^[7]。现在许多研究指出,在胆石病和结肠癌患者的胆汁、粪便和血清中都有比较多的次级胆汁酸,主要是脱氧胆酸。外源增加小鼠 DCA 的含量会引起肠道菌群 DNA 的损害,DNA 的破坏主要原因是活性氧簇的产生^[8,9]。过高的 DCA 会引起肠道 DNA 的凋亡、破坏肠肝循环。肝脏的星形细胞由于 DNA 被破坏,因此诱导衰老分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)增加,而 SASP 促进肝癌病情的进展^[10,11]。此外,研究表明减少 DCA 含量的小鼠肝细胞中癌细胞减少。相反,增加 DCA 则会使癌细胞数量增加^[12]。这说明 DCA 可能与肝细胞癌存在密切的关系。胆汁酸在肠道吸收首先是在回肠进行。胆汁酸的吸收不良会导致肝脏的合成增加,增加的胆汁酸进入结肠,这可能是胆汁酸性腹泻的原因,如肠易激综合征,就是以腹泻为主的疾病。临床上可以用消胆胺或考来维仑治疗胆汁酸性腹泻。肠道微生物使结合型胆汁酸分解为游离型胆汁酸,但游离型胆汁酸不能形成微胶粒。如果肠道有害细菌增多,将导致脂肪吸收不良,产生脂肪泻。

FGF19 是回肠分泌的激素样因子。FGF19 可以抑制胆汁酸的分泌,因此当 FGF19 缺乏时会引起胆汁酸性腹泻(bile acid diarrhea, BAD)。实验也证实了 BAD 患者的血中 FGF19 水平降低,因此检测 FGF19 水平可以提高对 BAD 诊断^[13]。生理条件下机体产生具有亲水性结合的胆汁酸池,通过肠道菌群与胆汁酸结合后,转变成非结合的疏水性的胆汁酸池,来调节体内的代谢平衡。牛磺 β 鼠胆酸(tauro-β-muricholic acid, T-β-MCA)是 FXR 的天然拮抗剂。在胆汁酸的肠肝循环中,肠道菌群通过减少 T-β-MCA 促进 FXR-FGF15/FGF19 的表达来抑制 CYP7A1 及胆汁酸在肝脏的合成和次级胆汁酸的

代谢。在无菌和抗生素治疗的小鼠体内存在较高的 T-β-MCA,进而抑制了 FXR-FGF15 信号通路,导致胆汁酸大量产生^[4]。

二、肠道菌群

人体肠道内定植有 1000~1150 种约 100 万亿细菌,肠道菌群对机体的健康有着重要的作用。正常情况下肠道菌群保持稳态,但当体内环境发生改变,如肥胖、抗生素、饮食习惯及一些代谢性疾病等均会造成菌群的失调,所以维持肠道菌群的平衡对机体是十分重要的。肠道中的有益菌可以预防肥胖、糖尿病及心血管疾病的发生,并且与胃肠道疾病及免疫系统疾病也具有相关性。

1. 肠道菌群的组成:肠道菌群可以调节胃肠道的运动、促进食物的消化和吸收。近年的研究发现,肠道菌群在肠道黏膜形成一层保护屏障,抵抗病毒的入侵和病原菌的感染,对人体的免疫系统起到了保护作用。肠道菌群由厌氧菌、兼性厌氧菌和需氧菌组成。胃、十二指肠由于胃酸及胆汁酸的作用细菌极少,主要为革兰阳性需氧菌如乳酸杆菌、链球菌和葡萄球菌,回肠细菌逐渐增多,主要是大肠杆菌、乳酸杆菌、梭状芽胞杆菌等。结肠菌群的种类和数量明显增加,主要是双歧杆菌、乳酸杆菌和类杆菌等。肠道菌群的失调与肥胖、糖尿病和炎症性肠病等有关。大量的临床资料证明,利用肠道的有益菌群,如双歧杆菌、乳酸杆菌、非致病性大肠杆菌可以治疗炎症性肠炎、婴幼儿湿疹等^[14]。

2. 肠道菌群与肠道免疫:肠道的免疫系统包括先天性免疫,特异性免疫和模式识别受体机制(pattern recognition receptors mechanism, PRRs)机制。人类的 Toll-like 受体(Toll-like receptors, TLRs),属于 PRRs 系统,主要分布在树突细胞和巨噬细胞上。TLRs 通过病原相关的分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)激活细胞合成并释放炎症介质,最终使特异性免疫系统激活。正常情况下肠道菌群与肠道免疫相互协调,处于动态平衡状态,一旦失去平衡则导致疾病的发生,如溃疡性结肠炎、克罗恩病等。

3. 肠道菌群与代谢综合征:当今已超过五亿人有肥胖症。肥胖对血脂的发展,非酒精性脂肪肝和胰岛素抵抗都具有很大的风险。接近一半的肥胖患者发展成了代谢综合征,并有大量的腹部脂肪堆积,但其机制尚未明确。代谢综合征是一种慢性炎症性疾病,肠道菌群的异位可以促进代谢性的内毒素血症。肥胖、

胰岛素抵抗与脂肪组织的炎症有关,肠道菌群也可以产生很多分子来促进炎症,如肽聚糖和鞭毛蛋白等^[15]。肠道菌群可能通过其他不消化的碳水化合物摄取卡路里影响宿主的新陈代谢,这些碳水化合物通过肠道菌群被发酵,产生短链脂肪酸,对宿主的代谢起着不利的影响^[16]。肠道菌群的组成可以影响机体的代谢,将瘦的供体者体内排泄物的标本移植给代谢综合征的个体,可以暂时地提高受体者胰岛素的敏感度^[17]。肥胖的人和动物的肠道菌群常常发生变化^[18]。肥胖鼠与野生鼠比较,肠道拟杆菌比野生鼠减少一半,而硬闭门菌的比例比野生鼠的增多^[19]。肥胖的受试者排泄物中肠道微生物的组成有着相似的结果,当拟杆菌的比例增加时,体重也有所下降。此外,实验发现肥胖者有属于自己的微生物组成及比例,通过调节菌群的组成和数量可以达到减肥的目的。

三、胆汁酸与肠道菌群的关系

胆汁酸由肝细胞合成,胆汁酸中甘氨酸、牛磺酸、硫酸盐等的结合物主要在大肠被肠道微生物解离。微生物种群通过水解酶如 β -葡萄糖醛酸糖苷酶和硫酸酯酶来辅助完成。细菌利用胆盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)间接地调节微生物与宿主的关系。Joyce 等^[20]认为肠道的胆盐水解酶调节微生物宿主进而可以调节机体脂质代谢,并减轻体重。在人体和动物的肠道和粪便中的细菌均可以促进初级胆汁酸转化为次级胆汁酸^[21]。在肠道,胆汁酸影响着肠道微生物的组成,并通过细菌酶改变其化学性质。一些外在因素也会影响肠道菌群和胆汁酸的代谢,如饮酒、饮食、抗生素及某些疾病^[22]。

胆汁酸的生成与肠道菌群的组成有着密切的关系。实验表明无菌小鼠会增加肠道中的结合胆汁酸水平,而几乎所有的胆汁酸在普通小鼠的盲肠会被解离^[23]。给予小鼠抗生素实验的研究也进一步证实了肠道菌群影响胆汁酸的代谢。给予小鼠氨苄西林 3 天后较基础水平胆汁酸分泌量增加了 3 倍,而排泄物中的胆汁酸减少了 70%^[24]。用抗氧化剂 tempol 喂养后,使小鼠硬壁菌门菌减少,特别是乳酸菌几乎被消除,取而代之的是拟杆菌门菌。小鼠体重的下降就是通过抑制乳酸菌和 BSH 来调节肠道菌群,导致牛磺 β 鼠胆酸(T- β -MCA)的增多,肠道 FXR 的信号通路被抑制^[25]。正常情况下肠道代谢中 T- β -MCA 是由 CYP7A1 生成的。BSH 也具有致病性因素,它在胆汁酸池中的容量和结构都影响着肠道菌群的结构。肠道菌群可能通过影响组织中胆汁酸的结构使胆

汁酸在血清和组织中结构不同^[26]。在高脂饮食和胆汁酸的抗微生物活性可以使胆汁分泌增加,因此,推测在高脂饮食下胆汁酸可能改变了肠道微生物组成。

四、展 望

随着医学科技的进步,人们逐步地认识到胆汁酸在人体代谢平衡中的重要意义。胆汁酸作为重要的信号分子参与调节 3 大营养物质的代谢,控制肥胖,预防胆道结石。目前肥胖、代谢综合征、糖尿病的发生率逐年增加。胆汁酸代谢途径的信号通路可以作为研究新药物的靶点,提供新的思路。肠道菌群通过影响胆汁酸的代谢调节体内能量平衡、控制体重及预防疾病的发生。鉴于肠道菌群的诸多生理功能,维持肠道菌群的平衡,改善肠道微生态环境同样重要。深入对疾病的发生具有关键致病菌的研究,将有助于从肠道菌群的调节寻找预防和治疗的新靶点。

参考文献

- Boyer JL. Bile formation and secretion[J]. Compr Physiol, 2013, 3(3):1035-1078
- Hofmann AF, Hagey LR. Bile acid chemistry, biology, and therapeutics during the last 80 years: Historical aspects[J]. J Lipid Res, 2014, 55(8), DOI:10.1194/jlr.R049437
- 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
- Swann JR, Want EJ, Geier FM, et al. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments[J]. Proc Nat Acad Sci USA, 2011, 108(Suppl 1):4523
- Chiang J, Kimmel RC, Stroup D. Farnesoid X receptor responds to bile acids and represses cholesterol 7 α -hydroxylase gene (CYP7A1) transcription[J]. J Bio Chem, 2000, 275(15):10918-10924
- Wang H, Shang X, Wan X, et al. Increased hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients with persistently elevated serum total bile acid: a retrospective cohort study[J]. Sci Rep, 2016, 6:38180
- Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. [J]. J Lipid Res, 2006, 47(2):241-259
- Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, et al. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(27):3329-3340
- Payne CM, Weber C, Crowleyskillcorn C, et al. Deoxycholate induces mitochondrial oxidative stress and activates NF- κ B through multiple mechanisms in HCT-116 colon epithelial cells. [J]. Carcinogenesis, 2007, 28(1):215-222
- Wan Y, Meng F, Wu N, et al. Substance P increases liver fibrosis by differential changes in senescence of cholangiocytes and hepatic stellate cells[J]. Hepatology, 2017, 66:528-541 (下转第 61 页)

综上所述,PPI 主要经肝脏代谢,在药动学和药代学上存在显著的个人差异,所以临床上在使用质子泵抑制剂治疗难治性胃食管反流病时或许可以根据 CYP2C19 的基因分型来实现个体化用药,提高人们的生活质量,但值得注意的是,依据基因分型来个体化治疗难治性胃食管反流病,当前的研究远远不够,还需要开展大规模临床试验来进一步证实。

参考文献

- 1 Kahrilas PJ, Jonsson A, Denison H, *et al.* Impact of regurgitation on health - related quality of life in gastroesophageal reflux disease before and after short - term potent acid suppression therapy[J]. *Gut*, 2014, 63(5):720 - 726
- 2 屈坤鹏,成晓舟.我国部分地区胃食管反流病患率率的 Meta 分析[J]. *中华胃食管反流病电子杂志*, 2015, 2(1):34 - 44
- 3 Cicala M, Emerenziani S, Guarino MO, *et al.* Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro - esophageal reflux disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(39):6529 - 6535
- 4 中华医学会消化病学分会. 2014 年中国胃食管反流病专家共识意见[J]. *中华消化杂志*, 2014, 10:649 - 661
- 5 Takeuchi T, Oota K, Harada S, *et al.* Characteristics of refractory gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms - is switching proton pump inhibitors based on the patient's CYP2C19 genotype an effective management strategy? [J]. *Int Med*, 2015, 54(2):97 - 105
- 6 Kuo CH, Lu CY, Shih HY, *et al.* CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43):16029 - 16036
- 7 Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Gastroenterol*,

- 2013, 108(3):308
- 8 赵迎盼,廖宇,钟家珮,等.胃食管反流病问卷(GerdQ)与反流性疾病问卷(RDQ)的比较研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2015, 24(5):572 - 574
- 9 牛海静,胡海清,苏秉忠,等.难治性胃食管反流病研究进展[J]. *中华胃肠内镜电子杂志*, 2014, (1):15 - 18
- 10 刘英. CYP2C19 基因多态性指导消化溃疡质子泵抑制剂及抗 Hp 治疗的价值[J]. *海南医学*, 2014, 25(3):372 - 375
- 11 Hu YM, Xu JM, Mei Q, *et al.* Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotype in healthy Chinese subjects[J]. *Acta Pharmacol Sinic*, 2005, 26(3):384 - 388
- 12 邹科文,谢远辉,叶向明,等. PPI 治疗胃食管反流病 (GERD) 的临床研究[J]. *中国现代医生*, 2012, 50(8):68 - 69
- 13 吕秋菊,蒲强红. CYP2C19 基因多态性对质子泵抑制剂治疗胃食管反流病疗效影响的 Meta 分析[J]. *基层医学论坛*, 2016, 20(28):3918 - 3920
- 14 Ariizumi K, Ohara S, Koike T, *et al.* Therapeutic effects of 10 mg/day rabeprazole administration on reflux esophagitis was not influenced by the CYP2C19 polymorphism[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(9):1428 - 1434
- 15 詹志刚,王妍. 反流性疾病问卷表在军人胃食管反流病中的诊断价值[J]. *临床消化病杂志*, 2014, 26(1):4 - 6
- 16 Patel A, Sayuk GS, Kushnir VM, *et al.* GERD phenotypes from pH - impedance monitoring predict symptomatic outcomes on prospective evaluation[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(4):513 - 521
- 17 刘敏,李建生. 黛力新在难治性胃食管反流病治疗中的效果观察[J]. *河南医学研究*, 2014, 23(3):41 - 43
- 18 唐利全,柯龙汉,李志华,等. 青少年胃食管反流病评分与胃镜表现特点的对照研究[J]. *医学临床研究*, 2014, 8:1511 - 1512, 1515
(收稿日期:2017 - 03 - 06)
(修回日期:2017 - 03 - 07)

(上接第 9 页)

- 11 Carino A, Graziosi L, D'Amore C, *et al.* The bile acid receptor GPBAR1 (TGR5) is expressed in human gastric cancers and promotes epithelial - mesenchymal transition in gastric cancer cell lines[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38):61021 - 61035
- 12 Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, *et al.* Obesity - induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome[J]. *Nature*, 2014, 499(7456):97 - 101
- 13 Pattni SS, Brydon WG, Dew T, *et al.* Fibroblast growth factor 19 and 7 α - hydroxy - 4 - cholesten - 3 - one in the diagnosis of patients with possible bile acid diarrhea[J]. *Clin Transl Gastroen*, 2012, 3(7):e18
- 14 Frank DN, Amand ALS, Feldman RA, *et al.* Molecular - phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2007, 104(34):13780
- 15 Wegielska I, Suliburska J. The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of metabolic diseases[J]. *Acta Sci Polonorum Tech Aliment*, 2016, 15(2):201 - 211
- 16 Tilg H. Obesity, metabolic syndrome, and microbiota: multiple interactions[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44 Suppl 1(8):S16 - 18
- 17 Vrieze A, Van NE, Holleman F, *et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4):913 - 916
- 18 Komaroff AL. The microbiome and risk for obesity and diabetes[J]. *JAMA*, 2017, 317(4):355 - 356

- 19 Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, *et al.* Obesity alters gut microbial ecology[J]. *PNAS*, 2005, 102(31):11070 - 11075
- 20 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
- 21 Zampa A, Silvi S, Fabiani R, *et al.* Effects of different digestible carbohydrates on bile acid metabolism and SCFA production by human gut micro - flora grown in an in vitro semi - continuous culture[J]. *Anaerobe*, 2004, 10(1):19 - 26
- 22 Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, *et al.* Bile acids and the gut microbiome[J]. *Curr Opin Gastroen*, 2014, 30(3):332 - 338
- 23 Madsen D, Beaver M, Chang L, *et al.* Analysis of bile acids in conventional and germfree rats[J]. *J Lipid Res*, 1976, 17(2):107 - 111
- 24 Miyata M, Takamatsu Y, Kuribayashi H, *et al.* Administration of ampicillin elevates hepatic primary bile acid synthesis through suppression of ileal fibroblast growth factor 15 expression[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331(3):1079 - 1085
- 25 Li F, Jiang C, Krausz KW, *et al.* Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity. [J]. *Nat Commun*, 2013, 4(3):259 - 270
- 26 Hylemon PB, Zhou H, Pandak WM, *et al.* Bile acids as regulatory molecules[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(8):1509 - 1520
(收稿日期:2017 - 02 - 28)
(修回日期:2017 - 03 - 07)