DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0600
文章编号 1671-8852(2025)10-1364-06

胆汁酸-菌群代谢介导的Th17/Treg稳态在IBD中的作用研究进展

岳思美[1] 廖 斐[1,2]
[1]武汉大学人民医院消化内科 湖北 武汉 430060；
[2]武汉大学深圳研究院 广东 深圳 518000

摘要 炎症性肠病(IBD)是一种导致肠道炎症和组织损伤的失调性免疫应答，表现为反复的腹痛和腹泻。和健康群体相比，IBD患者的胆汁酸谱发生了显著变化。胆汁酸是胆汁的主要成分，其可通过与胆汁酸受体结合、调节肠道菌群等方式影响免疫细胞功能，参与IBD的发生发展。同时，体内胆汁酸可在调节T细胞分化的同时，抑制促炎因子释放，从而在一定程度上减轻肠道炎症。本文旨在综述胆汁酸代谢物介导的免疫稳态在IBD中的作用与潜在机制，为未来的精准治疗靶点提供理论依据。

关键词 胆汁酸代谢；Th17/Treg稳态；肠道菌群；炎症性肠病
中图分类号 R574.62
文献标识码 A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Role and progression of bile acid-bacteriophage metabolism-mediated Th17/Treg homeostasis in IBD

YUE Simei[1], LIAO Fei[1,2]
[1]Dept. of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China;
[2]Wuhan University Shenzhen Research Institute, Shenzhen 518000, Guangdong, China

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a dysregulated immune response that leads to intestinal inflammation and tissue damage, manifested by recurrent abdominal pain and diarrhoea. The bile acid profile of IBD patients is significantly altered compared to the healthy population. Bile acids are the main components of bile, which can influence the function of immune cells and participate in the development of IBD by binding to the bile acid receptor and regulating intestinal flora. At the same time, bile acids in the body can inhibit the release of pro-inflammatory factors while regulating the differentiation of T-cells, thus reducing intestinal inflammation to a certain extent. The aim of this paper is to review the role and research progress of bile acid metabolite-mediated immune homeostasis in IBD, and to provide a theoretical basis for future precision therapeutic targets.

Key Words Bile Acid; Th17/Treg Homeostasis; Gastrointestinal Microbiome; Inflammatory Bowel Disease

课题来源：武汉大学人民医院交叉创新人才项目(编号：JCRCZN-2022-018)；深圳市科技计划项目(编号：JCYJ20220530140609019；JCYJ20230807090205011)
作者简介：岳思美，女，1999—，医学硕士生，主要从事消化系统疾病的研究，E-mail：2485087131@qq.com
通信作者：廖斐，男，1982—，医学博士，副教授，主任医师，主要从事炎症性肠病的诊治及消化内镜等临床研究，E-mail：feiliao@whu.edu.cn

炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）是一种发生在肠道的慢性自身免疫性疾病，包括溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）和克罗恩病（Crohn′s disease，CD）。近年来，IBD 的发病率和流行率不断上升，引起了人们的广泛关注[1]。IBD 具有难以治愈、易于复发、常合并严重的并发症等特点，严重影响患者的生活质量，给家庭和社会带来了沉重的经济负担，被称为绿色“癌症”。但 IBD 的确切病因和发病机制仍不清楚，越来越多的研究[2]表明肠道菌群紊乱和肠道免疫系统失衡是影响 IBD 发生发展的重要因素。IBD 患者的肠屏障受损后肠道菌群可易位进入肠壁，随后激活免疫细胞产生细胞因子，从而进一步破坏肠道免疫稳态，使更多的免疫细胞进入肠壁，并刺激机体产生适应性免疫反应。活化后的免疫细胞可诱发肠上皮炎症、屏障功能受损和菌群失调，最终导致长期的肠道炎症[3]。近年来研究[4]发现，肠道菌群衍生的胆汁酸（bile acid，BAs）和短链脂肪酸（short-chain fatty acids，SCFAs）等代谢产物可调节宿主的肠道免疫功能和新陈代谢。同时，越来越多的研究[5]证实肠道免疫相关的辅助性 T 细胞 17（T helper cell 17，Th17）和调节性 T 细胞（regulatory T cells，Tregs）功能稳态受到肠道菌群代谢产物的调节并在 IBD 中发挥重要作用。本文综述了由肠道菌群衍生的胆汁酸代谢和肠道免疫稳态在 IBD 中的相互作用，旨在揭示针对 IBD 胆汁酸-肠道菌群轴的潜在治疗方法。

1　Th17/Treg 在 IBD 中的作用

Th17 是一种由幼稚 $CD4^+$ T 细胞分化形成的 T 细胞亚群，其主要特征是分泌白细胞介素（interleukin，IL）-17，也可通过表达转录因子维甲酸受体相关孤儿受体 γ（retinoic acid receptor-related orphan receptor γ，RORγ）产生 IL-21、IL-22、IL-23 等炎性因子加剧肠道炎症，在 IBD 的发病过程中发挥重要作用[6]。与健康对照组相比，CD 患者肠道的炎症组织中有大量的 Th17 浸润[7]。同时，FUJINO 等[8]发现在活动性 IBD 患者的肠黏膜及血清中由 Th17 特异性分泌的 IL-17 水平明显增加。与 Th17 不同，Tregs 是一种具有负性免疫调节功能的 $CD4^+$ T 细胞亚群，可通过抑制免疫应答和免疫耐受发挥负性免疫调节作用，从而控制肠道炎症进展[9]。ACHARYA 等[10]观察到实验性结肠炎小鼠外周血中的 Tregs 数量明显减少。促进小鼠体内 Tregs 相关的 IL-10、转化生长因子 β（transforming growth factor β，TGF-β）等抑炎因子的分泌，可以改善 IBD 小鼠的腹泻症状[11]。以往研究提示了 Th17/Treg 失衡导致的肠道免疫系统异常在 IBD 的发生、发展和预后中起着关键作用。同时研究[12]发现，利用 IBD 患者的肠道菌群可诱发无菌小鼠的肠道免疫紊乱，表现为 IL-17、IL-22 等促炎因子和 Th17 增加，IL-10、TGF-β 等抗炎因子和 Tregs 减少。提示包括肠道菌群与菌群代谢产物在内的多种因素共同影响着 Th17/Treg 平衡。近期的研究[13]表明，胆汁酸代谢物可调控 Th17/Treg 平衡，抑制肠道炎症级联反应，从而缓解 IBD 的临床症状。因此，基于胆汁酸代谢探讨的 Th17/Treg 的免疫调节机制有助于为 IBD 的临床干预提供新靶点。

2　胆汁酸代谢途径与机体免疫稳态

BAs 由肝脏中的胆固醇合成，在机体摄入食物后释放到十二指肠，进而促进体内脂质的消化和吸收。BAs 可分为初级胆汁酸（primary bile acids，PBAs）和次级胆汁酸（secondary bile acids，SBAs）。PBAs 由胆固醇 7α-羟化酶（cholesterol 7α-hydroxylase，CYP7A1）介导的经典途径和甾醇-27-羟化酶（sterol-27-hydroxylase，CYP27A1）介导的替代途径产生，主要包括胆酸（cholic acid，CA）和去氧胆酸（chenodeoxycholic acid，CDCA）。随后，PBAs 与甘氨酸或牛磺酸共轭结合后排入肠道。在回肠末端，约 95% 的 BAs 通过顶端钠依赖性胆汁酸转运体（apical sodium-dependent bile acid transporter，ASBT）重吸收进入肠细胞并通过有机溶质转运体亚基 α/β 进入肠肝循环，剩余的 PBAs 由肠道菌群进一步代谢。共轭胆汁酸脱共轭后由肠道菌群经过 7α 脱羟基作用和表二聚化作用转化为脱氧胆酸（deoxycholic acid，DCA）、石胆酸（lithocholic acid，LCA）等 SBAs（见图 1）。上述过程中大部分 BAs 可在远端小肠被机体重新吸收，其余的 BAs 以约 200～1 000 μmol•L^{-1} 的浓度进入结肠，部分可随粪便排出体外[14]。

宿主体内的肠道菌群通过复杂的生物作用将胆固醇转化为 BAs。已有研究[15]表明 BAs 可影响 IBD、哮喘等炎症疾病进展。在免疫系统中，BAs 能抑制免疫细胞产生 IL-1β、IL-6 等炎性因子，减弱机体炎性反应[16]。与健康人相比，IBD 患者粪便中的 SBAs 含量减少，提示肠道内 BAs 的解离和转化能

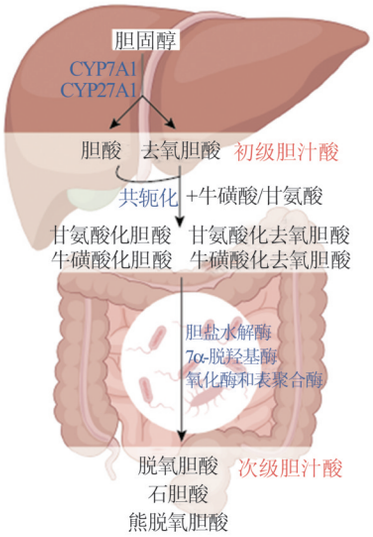


图1 胆汁酸代谢过程

力受损[17]。SINHA等[18]通过胆汁酸谱进一步分析了UC患者血清中BAs的占比情况,发现LCA和DCA等SBAs明显减少,相反CDCA的含量增加。他们还发现SBAs能缓解小鼠结肠炎模型中的炎症进展,同时下调肠道炎症中关键促炎因子的表达。此外,HANG等[13]发现BAs衍生物isoalloLCA可在促进幼稚$CD4^+$ T细胞向Tregs分化的同时抑制Th17的表达。以上研究表明BAs可能通过影响肠道Treg/Th17平衡发挥抗炎作用,进而延缓IBD的疾病进展。由此可见,胆汁酸代谢在肠道固有免疫中发挥着重要作用,其中SBAs在IBD中受到了较多关注,越来越多的研究证实SBAs通过抑制炎性反应延缓IBD疾病进展。

3 胆汁酸在IBD中的作用途径

胆汁酸激活受体是一类能被BAs特异性激发其生理活性的受体,包括核受体(nuclear receptors,NRs)和G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors,GPCRs),在BAs的合成和功能中发挥着重要作用。其中,法尼醇X受体(farnesoid X receptor,FXR)、孕烷X受体(the pregnane X receptor,PXR)属于NRs,G蛋白偶联胆汁酸受体Gpbar1(G-protein-coupled bile acid receptor 1,TGR5)属于GPCRs。胆汁酸激活受体具有调节胚胎产生、机体发育和免疫调控的功能,在IBD的疾病进展中发挥着重要作用。

3.1 FXR FXR可调节人体内BAs合成、摄取和转运相关基因的转录从而维持BAs平衡。近期研究[19]表明敲除小鼠的FXR会导致体内BAs平衡紊乱及代谢失调。同时,FXR也可以防止BAs过度累积,进而保护肝脏免受BAs的毒性影响[20]。在肠道中,FXR能抑制肠细胞中ASBT表达,同时促进肠肝循环,防止肝脏产生的高浓度BAs对肠道细胞造成损伤[21]。另外,FXR可调节肠道炎症进展并维持肠上皮屏障的完整性。GADALETA等[22]的研究表明,激活FXR有助于下调小鼠结肠黏膜和免疫细胞群中促炎细胞因子的产生,改善结肠炎症状,减少肠上皮细胞脱落。一项研究[23]显示,选择性激活肠道FXR对小鼠实验性结肠炎模型具有保护作用,同时FXR可作为先天性淋巴细胞的内在调节因子平衡体内IL-17a等炎性因子的细胞水平,进而缓解IBD的疾病进展。DEGIROLAMO等[24]将人类菌群定植于无菌小鼠的肠道后发现小鼠体内SBAs生成减少,同时回肠中FXR表达活性增强,提示肠道菌群可通过改变胆汁酸代谢进一步调节宿主的生理机能。如上所述,在IBD中激活FXR可抑制过多BAs合成进而调节体内代谢变化,延缓炎症进展并保护肠屏障。此外,靶向FXR受体的药物已被广泛开发,在高脂血症、肥胖症中已被证明具有一定的治疗潜力,同时有良好的安全性和生物相容性[20]。因此,FXR可作为IBD的潜在治疗靶点,缓解相关肠道疾病。

3.2 TGR5 TGR5是一种GPCRs,与FXR相似,TGR5也具有维持肠道稳态的功能。SINHA等[18]发现在小鼠的实验性结肠炎模型中,激活TGR5可减少肠道中炎性因子的产生,恢复正常的肠道免疫应答。与之一致的是,YONENO等[25]的研究显示,从CD患者的炎症组织中分离出来的固有层分离单核细胞(lamina propria isolated mononuclear cells,LPMCs)与健康对照组的LPMCs相比,炎性因子的表达量显著增加,并且使用TGR5激动剂能显著抑制CD患者肠道内的$CD14^+$巨噬细胞产生TNFα,同时TGR5还可通过第二信使cAMP发挥免疫调节的作用。另有研究[26]表明,在没有炎症刺激的情况下,BAs可激活Kuffer细胞依赖的TGR5产生IL-1β、TNFα等促炎因子,形成负反馈调节防止高浓度的BAs产生潜在的毒性效应。BAs的多重负反馈调节可通过TGR5通路实现体内BAs的动态平衡并控制胆汁酸毒性。TGR5在胆汁酸代谢中的双重作用表明,TGR5可以通过不同的机制调节炎症反应。这些结果表明,TGR5可通过调节免疫反应和维持上皮屏障功能参与肠道稳态。

3.3 PXR PXR也被称为类固醇受体,激活后的PXR可促进药物代谢并抑制炎症[27]。IBD常表现为

结肠炎症组织的连接蛋白功能失调，其中细胞解毒酶和转运蛋白在维持肠屏障完整性方面发挥着关键作用。LANGMANN 等[28]发现 UC 患者结肠中的 PXR 靶基因下调，导致细胞解毒酶和 ATP 酶的表达减少，提示 PXR 的遗传变异与 IBD 风险增加密切相关。与对照组相比，PXR 缺陷小鼠表现为 T 细胞过度增殖，CD25 表达增加，这类小鼠更易患结肠炎。而激活 T 细胞中 PXR 表达则可抑制 T 细胞的过度增殖、下调 CD25 和 IFN-γ 表达从而控制 IBD 的疾病进程。进一步的研究[29]显示在 DSS 小鼠中，激活 PXR 可下调 NF-κB 通路活性，抑制 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 等促炎因子的产生，从而改善肠道炎症。此外，PXR 作为外源性代谢的主要调节因子，不仅能影响炎症反应，还可与吲哚-3-丙酸相互作用控制肠道纤维化[30]。目前的体内和体外研究已经证实了 PXR 激活剂具有抗炎、维持肠屏障完整性的作用。由于大多数 IBD 患者具有难以治愈，易于复发的临床特点，因此亟需开发新型的治疗策略，PXR 因其特定的表达模式可能成为一个有吸引力的靶点。

4　胆汁酸与肠道菌群之间的相互作用与免疫稳态

约有 5%～10% 的 BAs 会分泌到结肠，在结肠中由肠道菌群进行生物转化，或随粪便排出体外。肠道菌群可影响小鼠体内 CYP7A1、CYP7B1 和 CYP27A1 的表达从而调节胆汁酸代谢[31]。已有研究[32]证实，*Gordonibacter pamelaeae*、*Eggerthella lenta*、*Ruminococcus gnavus*、*Clostridium scindens* 等可通过产生胆汁酸 7α-去羟基化酶将 PBAs 代谢为 SBAs。DUBOC 等[33]发现 IBD 患者肠道中 PBAs 的含量变化与 IBD 微生物群的胆汁酸转化能力受损程度一致，表明肠道菌群失调可进一步影响肠腔 BAs 池的组成变化。同时 BAs 亦会影响微生物的组成。一方面，高浓度的 BAs 会诱导细菌的 DNA 和氧化损伤。另一方面，BAs 可与 FXR、VDR 等受体结合后间接影响细菌生长[34]。IBD 患者体内菌群丰度下降，同时 *Phylum Firmicutes* 等有益菌群减少，*Proteobacteria*、*Escherichia coli* 等病原体增多[35]。UC 患者体内产生 SCFAs 的 *Faecaliillus prausnitzii* 和 *Roseburia hominis* 的数量明显减少[36]。近期研究表明口服 BAs 同样能改变体内胆汁酸及肠道菌群组成。XU 等[37]发现小鼠口服 DCA 后肠道菌群丰度下降，特别是 *Clostridium* 和 *Lactobacillus* 等表达胆汁盐水解酶的菌株数量明显下降，最终导致肠道炎症。因此，BAs 等菌群代谢产物同时影响菌群自身，提示人们在关注菌群移植疗法的同时，可能需要联合肠道菌群代谢物再平衡的相关干预方案，以免移植菌群在固有代谢环境中的失调改变。

Th17 和 Treg 失衡是 IBD 发病和进展的关键因素，调节 Th17 和 Tregs 平衡是控制 IBD 进展的核心思路。HANG 等[13]发现 *B. fragilis* 衍生的 3-oxoLCA 可与 RORγt 相结合抑制 Th17 分化。此外，表达 Foxp3 的 Tregs 在限制肠道炎症反应中起关键作用[5]。吲哚和 SBAs 可与 NRs 相互作用，从而上调 Foxp3 表达诱导胸腺分化产生 Tregs[38]。另外，*Bifidobacterium* 衍生的 SCFAs 可抑制 JNK1 和 p38 通路促进肠道 Tregs 增殖[39-40]。最近的一篇研究[41]显示，肠道内部分革兰阳性菌衍生的 isoalloLCA 通过促进 Foxp3 启动子区域形成染色质结构，从而增强抗炎 Tregs 的分化。SONG 等[4]的研究表明，下沉 BAs 代谢途径表达能显著减少肠道中 Tregs 数量。相反，BAs 代谢恢复后，Tregs 数量水平出现了明显上升。研究[5]表明，IBD 患者肠道内产生 IL-17 和 IL-22 等促炎因子的 Th17 增加，而产生 IL-10 和 TGF-β 等抗炎细胞因子的 Tregs 减少，从而助长炎症环境并影响肠道微生物组的组成。包括 BAs 在内的肠道菌群代谢物可诱导外周 Tregs 生成（见表 1）。LI 等[41]的研究表明，与健康对照相比，IBD 患者体内 isoalloLCA 的水平和产生 isoalloLCA 的细菌丰度都显著降低。给 IBD 小鼠口服 isoalloLCA 可增加肠固有层中 Tregs 活性、缓解疾病进程[13]。由此可见，靶向 Tregs 分化的胆汁酸代谢物的干预方案能够精准调控肠道免疫稳态，对于 IBD 的治疗具有巨大潜力。

5　结论

Th17/Treg 失衡是影响肠道疾病发生和发展的一个重要因素。Th17 促进肠道炎症的发生并诱发自身免疫性疾病，而 Tregs 则抑制肠道炎症。这种平衡主要受肠道菌群衍生的胆汁酸代谢产物的影响。BAs 可介导肠道菌群和免疫系统之间的交流，并影响 IBD 中的炎症平衡。菌群移植、胆汁酸代谢物干预、靶向胆汁酸激活受体的药物及联合干预手段均在 IBD 的疾病治疗中展现出治疗潜力，然而到目前为止仍缺乏能够足够的证据支撑其临床应用。因此，揭示菌群-胆汁酸代谢物-肠道免疫轴的复杂

表1 肠道菌群衍生的胆汁酸代谢对肠道功能的影响

细菌	胆汁酸	在肠道中的作用	文献
Gordonibacter pamelaeae, *Eggerthella lenta*, *Ruminococcus gnavus*, *Clostridium scindens*	PBAs	促进PBAs差向异构化,维持肠道内稳态	[32]
Actinobacteria, *Firmicutes phyla*	3-oxoLCA	与细胞分化转录因子RORγt相结合抑制Th17分化	[42]
Gram-positive *Firmicutes*	isoalloLCA	产生线粒体活性氧上调FoxP3表达,抑制幼稚T细胞向Th17分化,同时促进Tregs分化	[43]
Actinobacteria, *B. fragilis*	isoLCA	下调RORγt的转录活性抑制幼稚T细胞向Th17分化	[43]
Bacteroides, *Bifidobacterium*	SCFAs	导致肠道菌群失调,促进肠道调节性T细胞增殖,抑制癌细胞增殖,上调巨噬细胞表达发挥抗炎作用	[40]
Faecalibacterium prausnitzii	丁酸盐	激活炎性小体产生IL-18促进上皮细胞稳态	[40]
Energized *Lactobacillus*	CA	损伤肠道细胞膜的完整性,降低细胞活力,促进细胞死亡,改变肠道菌群组成	[44]
Bifidobacterium	DCA	损伤肠道细胞膜的完整性,促进细胞死亡,改变肠道菌群组成	[37, 44]

调控网络不但能加深人们对IBD免疫机制的认识,还能为未来IBD的治疗策略提供新方向,亟待人们的进一步研究。

参考文献

[1] NG S C, SHI H Y, 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, 2017, 390(10114): 2769-2778.

[2] IMHANN F, VICH VILA A, BONDER M J, et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2018, 67(1): 108-119.

[3] NEURATH M F. Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease[J]. Nat Immunol, 2019, 20(8): 970-979.

[4] SONG X Y, SUN X M, OH S F, et al. Microbial bile acid metabolites modulate gut $ROR\gamma^{+}$ regulatory T cell homeostasis[J]. Nature, 2020, 577(7790): 410-415.

[5] YAN J B, LUO M M, CHEN Z Y, et al. The function and role of the Th17/treg cell balance in inflammatory bowel disease[J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 8813558.

[6] JIANG P, ZHENG C, XIANG Y, et al. The involvement of TH17 cells in the pathogenesis of IBD[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2023, 69: 28-42.

[7] JAEGER N, GAMINI R, CELLA M, et al. Single-cell analyses of Crohn's disease tissues reveal intestinal intraepithelial T cells heterogeneity and altered subset distributions[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1921.

[8] FUJINO S, ANDOH A, BAMBA S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2003, 52(1): 65-70.

[9] GOMEZ-BRIS R, SAEZ A, HERRERO-FERNANDEZ B, et al. CD4 T-cell subsets and the pathophysiology of inflammatory bowel disease[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2696.

[10] ACHARYA S, TIMILSHINA M, JIANG L Y, et al. Amelioration of Experimental autoimmune encephalomyelitis and DSS induced colitis by NTG-A-009 through the inhibition of Th1 and Th17 cells differentiation[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 7799.

[11] YU R, ZUO F L, MA H Q, et al. Exopolysaccharide-producing *Bifidobacterium adolescentis* strains with similar adhesion property induce differential regulation of inflammatory immune response in treg/Th17 axis of DSS-colitis mice[J]. Nutrients, 2019, 11(4): 782.

[12] BRITTON G J, CONTIJOCH E J, MOGNO I, et al. Microbiotas from humans with inflammatory bowel disease alter the balance of gut Th17 and RORγt(+) regulatory T cells and exacerbate colitis in mice[J]. Immunity, 2019, 50(1): 212-224. e4.

[13] HANG S Y, PAIK D, YAO L N, et al. Bile acid metabolites control $T(H)_{17}$ and T(reg) cell differentiation [J]. Nature, 2019, 576(7785): 143-148.

[14] CHEN M L, TAKEDA K, SUNDRUD M S. Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation[J]. Mucosal Immunol, 2019, 12(4): 851-861.

[15] JOYCE S A, GAHAN C G M. Disease-associated changes in bile acid profiles and links to altered gut microbiota[J]. Dig Dis, 2017, 35(3): 169-177.

[16] CALMUS Y, GUECHOT J, PODEVIN P, et al. Differential effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids on interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor-alpha production by monocytes[J]. Hepatology, 1992, 16(3): 719-723.

[17] LI LF, LIU TY, GU Y, et al. Regulation of gut microbiota-bile acids axis by probiotics in inflammatory bowel disease[J]. Front Immunol, 2022, 13: 974305.

[18] SINHA S R, HAILESELASSIE Y, NGUYEN L P, et al. Dysbiosis-induced secondary bile acid deficiency promotes intestinal inflammation[J]. Cell Host Microbe, 2020, 27(4): 659-670. e5.

[19] MA K, SAHA P K, CHAN L, et al. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis[J]. J Clin Invest, 2006, 116(4): 1102-1109.
[20] CHIANG J Y L, FERRELL J M. Bile acid receptors FXR and TGR5 signaling in fatty liver diseases and therapy[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2020, 318(3): G554-G573.
[21] CHEN F, MA L, DAWSON P A, et al. Liver receptor homologue-1 mediates species- and cell line-specific bile acid-dependent negative feedback regulation of the apical sodium-dependent bile acid transporter[J]. J Biol Chem, 2003, 278(22): 19909-19916.
[22] GADALETA R M, VAN ERPECUM K J, OLDENBURG B, et al. Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2011, 60(4): 463-472.
[23] FU T, LI Y, OH T G, et al. FXR mediates ILC-intrinsic responses to intestinal inflammation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119(51): e2213041119.
[24] 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.
[25] YONENO K, HISAMATSU T, SHIMAMURA K, et al. TGR5 signalling inhibits the production of pro-inflammatory cytokines by *in vitro* differentiated inflammatory and intestinal macrophages in Crohn′s disease[J]. Immunology, 2013, 139(1): 19-29.
[26] LOU G Y, MA X X FU X H, et al. GPBAR1/TGR5 mediates bile acid-induced cytokine expression in murine Kupffer cells[J]. PLoS One, 2014, 9(4):e93567.
[27] YANG M, GU Y, LI L F, et al. Bile acid-gut microbiota axis in inflammatory bowel disease: From bench to bedside[J]. Nutrients, 2021, 13(9): 3143.
[28] LANGMANN T, MOEHLE C, MAUERER R, et al. Loss of detoxification in inflammatory bowel disease: Dysregulation of pregnane X receptor target genes [J]. Gastroenterology, 2004, 127(1): 26-40.
[29] SHAH Y M, MA X C, MORIMURA K, et al. Pregnane X receptor activation ameliorates *DSS*-induced inflammatory bowel disease *via* inhibition of NF-kappaB target gene expression[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 292(4): G1114-G1122.
[30] FLANNIGAN K L, NIEVES K M, SZCZEPANSKI H E, et al. The pregnane X receptor and indole-3-propionic acid shape the intestinal mesenchyme to restrain inflammation and fibrosis[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2023, 15(3): 765-795.
[31] HU H, SHAO W T, LIU Q, et al. Gut microbiota promotes cholesterol gallstone formation by modulating bile acid composition and biliary cholesterol secretion [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 252.
[32] WELLS J E, HYLEMON P B. Identification and characterization of a bile acid 7alpha-dehydroxylation operon in *Clostridium* sp. strain TO-931, a highly active 7alpha-dehydroxylating strain isolated from human feces [J]. Appl Environ Microbiol, 2000, 66(3): 1107-1113.
[33] DUBOC H, RAJCA S, RAINTEAU D, et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases[J]. Gut, 2013, 62(4): 531-539.
[34] YIN T X, ZHANG X, XIONG Y, et al. Exploring gut microbial metabolites as key players in inhibition of cancer progression: Mechanisms and therapeutic implications[J]. Microbiol Res, 2024, 288: 127871.
[35] GLASSNER K L, ABRAHAM B P, QUIGLEY E M M. The microbiome and inflammatory bowel disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145(1): 16-27.
[36] MACHIELS K, JOOSSENS M, SABINO J, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis[J]. Gut, 2014, 63 (8): 1275-1283.
[37] XU M Q, CEN M S, SHEN Y Q, et al. Deoxycholic acid-induced gut dysbiosis disrupts bile acid enterohepatic circulation and promotes intestinal inflammation[J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(2): 568-576.
[38] ZHOU M X, LIU X M, HE J, et al. High-fructose corn syrup aggravates colitis *via* microbiota dysbiosis-mediated Th17/Treg imbalance[J]. Clin Sci (Lond), 2023, 137(20): 1619-1635.
[39] HAGHIKIA A, JÖRG S, DUSCHA A, et al. Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity *via* the small intestine[J]. Immunity, 2015, 43(4): 817-829.
[40] LAVELLE A, SOKOL H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(4):223-237.
[41] LI W, HANG S Y, FANG Y, et al. A bacterial bile acid metabolite modulates T(reg) activity through the nuclear hormone receptor NR4A1[J]. Cell Host Microbe, 2021, 29(9): 1366-1377. e9.
[42] BLEY U. Kamp och kamratskap (Fight and Comradeship): New book on SSEF′s history. Interview by Anne Sörman[J]. Vardfacket, 1986, 10(9): 5.
[43] PAIK D, YAO L N, ZHANG Y C, et al. Human gut bacteria produce $T(H)_{17}$-modulating bile acid metabolites [J]. Nature, 2022, 603(7903): 907-912.
[44] KURDI P, KAWANISHI K, MIZUTANI K, et al. Mechanism of growth inhibition by free bile acids in lactobacilli and bifidobacteria[J]. J Bacteriol, 2006, 188(5): 1979-1986.

（2024-08-11 收稿）
编辑　沈建国