

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.20.011
文章编号: 1005-8982(2020)20-0053-05

熊去氧胆酸对溃疡性结肠炎的作用机制研究进展

王郑君, 王雯

(解放军第900医院 消化内科, 福建 福州 350025)

摘要: 溃疡性结肠炎是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病。熊去氧胆酸是一种亲水性的胆汁酸, 因具有良好的细胞保护和抗炎特性而日益受到重视, 近年来在鼠结肠炎模型中取得较好的疗效。目前, 熊去氧胆酸在溃疡性结肠炎的治疗机制尚存在争议, 该文就相关研究进展进行综述。

关键词: 结肠炎, 溃疡性; 上皮细胞; 肠肝循环; 肠杆菌科; 综述

中图分类号: R574.1

文献标识码: A

Research progress on the treatment mechanism of ursodeoxycholic acid in ulcerative colitis

Zheng-jun Wang, Wen Wang

(Department of Gastroenterology, 900 Hospital of the Joint Logistics Team,
Fuzhou, Fujian 350025, China)

Abstract: Ulcerative colitis is a chronic non-specific intestinal inflammatory disease. Ursodeoxycholic acid is a kind of hydrophilic bile acid, which has been paid more and more attention due to its roles in cell protection and anti-inflammatory properties. At present, the treatment mechanism of ursodeoxycholic acid in ulcerative colitis is still controversial. Thus, this article reviews recent research progress on relevant issues.

Keywords: ulcerative colitis; ursodeoxycholic acid; intestinal epithelial cells; enterohepatic circulation; intestinal flora

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一组病因尚未明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。目前, UC 的治疗有效但不完善, 所以需要新的治疗策略。研究表明, 熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 是由结肠细菌代谢形成的胆汁酸, 具有良好的细胞保护和抗炎特性, 对鼠的结肠炎症模型有治疗作用^[1], 且对 UC 进展到结肠肿瘤及异型增生等可起到化学预防作用^[2]。UDCA 对 UC 的治疗机制尚不明确, 本文就近年来相关文献报道进行综述, 以为临床和相关基础研究提供理论依据。

1 UDCA 对肠上皮细胞屏障功能障碍的作用

1.1 UDCA 抑制肠上皮细胞凋亡

肠上皮细胞 (intestinal epithelial cells, IECs) 屏障由紧密连接的上皮细胞构成, 表面附有黏液层和抗菌肽分泌的导管素及溶菌酶等, 将肠道管腔和上皮下的免疫组织隔开^[3]。人体肠道中的免疫稳态需要完整的上皮屏障维持, 从而平衡微生物与非自身抗原的耐受性和免疫力, 同时 IECs 也负责水和营养物质的运输, 其选择性渗透的特性还可防止有害物质及肠腔菌群的侵袭, 将病原菌与共生菌群区别开来, 以避免肠道炎症反应。

收稿日期: 2020-04-16

[通信作者] 王雯, E-mail: wangwenfj@163.com; Tel: 13860628134

IECs 屏障通过受控的细胞增殖和死亡而不断更迭。在正常肠道稳态期间, 肠道上皮存在正常的细胞凋亡, 但由免疫介导的 IECs 凋亡却可能导致与肠道炎症相关的通透性缺陷。在细胞更迭的过程中, 任何错误引起的不平衡都会导致屏障破坏, 这是诱发 UC 的一个重要因素^[4]。SHAVROV 等^[5]发现, 小儿的肠屏障缺陷会先于 UC 复发, 显微镜下可观察到活动性 UC 患者隐窝-绒毛轴的失调, 这种失调主要表现为 IECs 凋亡。当结肠细胞不受控制地过度凋亡时, 便会导致肠腔病原体侵袭上皮下的免疫组织, 继而加剧炎症。

由硫酸葡聚糖钠 (dextran sulphate sodium, DSS) 诱发的急性结肠炎动物模型研究显示与 IECs 凋亡的因果关系, 即结肠内炎症通过 p53 依赖和非依赖性机制诱导 IECs 的凋亡, 细胞凋亡增加、增殖减少都可能导致 IECs 屏障功能的破坏, 从而促进 DSS 诱导的结肠腔内微生物黏膜侵袭。但将小鼠凋亡调节因子基因抑制后, 可避免小鼠患上 DSS 诱导的结肠炎^[6]。

胆汁酸是 IECs 活力的重要调节因子^[7]。有研究发现, IBD 患者粪便中含有的次级胆汁酸浓度降低^[8]。STENMAN 等^[7]发现, 小鼠结肠炎的严重程度与体内胆汁酸的疏水性相关, 胆汁酸疏水性的增加与细胞毒性有关, 亲水性较强的胆汁酸在体外对上皮细胞表现出抗炎作用, 而 UDCA 就是一种亲水性胆汁酸, 因其可溶解胆囊内的游离胆固醇, 多应用于治疗胆汁淤积。亲水性 UDCA 及其牛磺酸结合形成牛磺熊去氧胆酸 (tauroursodeoxycholic acid, TUDCA) 显示出强大的细胞保护特性, 但其作用方式仍有待研究^[9]。

1.2 UDCA 的免疫调节作用

LAUKENS 等^[10]研究发现, 预防性使用 TUDCA 能够减少 IECs 凋亡和 DSS 对体循环的渗透, 这种肠道屏障的保护可避免小鼠细菌移位至体循环, 从而避免死亡。LAUKENS 等^[10]还发现, TUDCA 能够抑制结肠细胞中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 诱导的 Caspase-3 活化。

基础研究发现, IECs 有效的细胞凋亡触发因子是 TNF- α , 这种在 IBD 组织中过量表达的多功能细胞因子, 可通过诱导 IECs 凋亡来维持慢性炎症; 同样在脂多糖 (lipopoly saccharides, LPS) 诱导的 IECs 屏障破坏模型中, TNF- α 的生物活性也起到重要作用^[11]。长久以来, 针对 TNF 的单克隆抗体被广泛而成功地应用于 IBD 的治疗中, GORETSKY 等^[12]发现,

TNF 的诱导可激活 UC 中 IECs 凋亡的 p53 依赖性途径, 这种抗 TNF 治疗可使 IECs 凋亡减少、促进黏膜愈合, 故通过 UDCA 来平衡细胞凋亡的失调以预防 IECs 屏障的破坏在理论上可行。

1.3 UDCA 减少内质网应激影响

除 Caspase-3、TNF- α 等 IECs 相关凋亡诱导因子, 近年来有研究将内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激与 IBD 的发病机制联系起来。例如, 在活动性 CD 和 UC 患者的回肠或结肠中 ER 应激迹象^[13]。出现 CAO 等^[14]通过 ER 应激诱导的分子伴侣反应和口服 TUDCA 对结肠炎小鼠的蛋白质折叠和减少 ER 应激的研究发现, TUDCA 可减轻小鼠结肠炎症反应, 使 IECs 中 ER 应激降低, 从而缓解小鼠不同形式的结肠炎。这些研究结论与之前报道的 UDCA 对结肠炎的保护作用提示, UDCA 主要用于预防与 UC 相关的肠上皮屏障缺陷, 可以作为 UC 患者免疫抑制治疗的辅助治疗。

2 UDCA 通过 TGR5 信号通路调节胆汁酸代谢和胆汁酸肠肝循环

2.1 UDCA 调节肠肝循环

目前, 胆汁酸不仅是脂质增溶剂和胆汁酸稳态的简单调节剂, 而且是复杂的代谢整合剂和信号转导因子, 通过激活各种核受体和膜受体, 参与肠肝循环对肠道稳态起重要作用^[15]。

人体内释放到肠道的大部分胆汁酸都在回肠末端被重吸收。在回肠远端中 50% ~ 90% 结合胆汁酸通过肝肠循环被重新吸收, 有 95% 总胆汁酸被重新吸收^[16]。在大肠中, 胆汁酸经过肠道菌群的修饰, 包括去缀合、脱羟基化及脱硫化等, 可以改变理化性质。近年来有研究发现, UC 患者粪便的生态失调与胆汁盐的代谢障碍有关^[8]。在 UC 相关的生态失调中, 可以观察到微生物群酶活性受损, 进一步导致肠腔内胆胆汁酸比例的改变, 其特征为次级胆汁酸水平降低, 这种改变可促进 UC 炎症的产生。

体外试验显示大部分次级胆汁酸对 IECs 有抗炎作用, 其中疏水性胆汁酸有可能破坏细胞膜, 而亲水性胆汁酸具有细胞保护作用^[7]。UDCA 作为一种次级胆汁酸, 具有较好的亲水性, 其细胞保护作用长期以来被关注, 但其在人胆汁中仅有微量存在。

2.2 UDCA 激活 TGR5 抑制炎症反应

Takeda G 蛋白偶联受体 5 (takeda-G-protein-

receptor-5, TGR5), 也被称作 Gpbar1、膜型胆汁酸受体或 GPR131, 其是人类 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) 之一, 其在免疫细胞、肠道及胆囊中呈高表达; 在肺、脾、肾及子宫中呈中度表达, 在其他组织中呈弱表达或不表达^[17]。同时 TGR5 也是一种可以应答于胆汁酸的膜受体, TGR5 在许多与胆汁酸代谢的稳态相关的细胞中都可以表达, 这些细胞包括胆囊上皮细胞、胆囊平滑肌细胞及胆管细胞^[18]。这都表明 TGR5 可调节胆汁的成分和流量。

近年来大量实验证明, TGR5 的激活可以抑制炎症反应^[19-20], 且 TGR5 的激活可以维护 IECs 屏障的完整性^[21]。然而不同胆汁酸对 TGR5 的亲合力各不相同, 其在作用部位和肠肝循环等方面具有特定的生物学特性。胆汁酸中对 TGR5 亲合力最强的是石胆酸 (lithocholic acid, LCA), 其次是脱氧胆酸 (deoxycholic acid, DCA), 最后是鹅去氧胆酸 (acid chenodeoxycholic, CDCA)^[22]。KELLY 等^[23]发现, UDCA 给药后, 粪便中 LCA 的浓度提高, 显示 UDCA 对 TGR5 受体的高亲合力, TGR5 被激活从而抑制炎症反应和改善肠屏障功能。

除对 TGR5 信号通路的激活, 胆汁酸还可通过干预 FXR 信号通路来调节炎症反应、细胞增殖及凋亡, 控制糖脂和能量代谢, 更可参与肠道免疫调节和屏障功能, 减轻炎症反应, 保证肠道上皮的完整性, 防止肠道菌群易位^[24]。

法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 是核受体超家族的成员, 是一种配体依赖性转录因子, 主要表达于肝脏、肠道及肾脏等组织中, 可调节胆汁酸代谢和胆汁酸肠肝循环^[15]。WEI 等^[25]通过检测 UC 患者和健康对照者结肠黏膜胆汁酸受体的表达, 发现活动性 UC 患者的 FXR 降低, 说明 FXR 降低可能参与肠道炎症的形成, 原因可能是这些炎症介质会降低 FXR 的活化, 或继发于胆盐的肠肝循环改变或炎症信号的反式阻抑。目前有证据表明, FXR 的表达与结肠腺瘤、结肠直肠癌呈负相关^[26], 而 UC 的严重程度与结肠直肠癌的发生率呈正相关^[27], 这也从侧面证实 FXR 与 UC 的相关性。

值得注意的是, 虽然 FXR 通路与 TGR5 信号通路通常被放在一起研究, 但 UDCA 并非 FXR 配体, 此处的 FXR 配体指的是可以通过改变胆汁成分和体内平衡, 以及通过免疫调节作用使胆管内部愈合的统一因子。MUELLER 等^[28]的研究甚至提示, UDCA 在肥胖

患者中发挥 FXR 拮抗作用, 不过该实验仅 40 例, 其结果还需要更大样本证实。

3 UDCA 对于肠道菌群的影响

3.1 UC 患者体内菌群紊乱影响宿主代谢

3.1.1 厚壁菌门的减少可降低短链脂肪酸水平 在大肠黏膜中, 埃希菌属 - 志贺菌属与厚壁菌门存在一种偏态的负相关^[29]。IBD 肠道菌群紊乱的特征是细菌多样性减少、厚壁菌门减少, 以及变形菌门的增加。与缓解期 UC 患者相比, 活动期 UC 患者的肠道黏膜定植较高丰度的变形菌和较低丰度的厚壁菌门^[30-31]。在 IBD 患者中常可观察到菌群的生态失调, 而在活动性 IBD 患者中这样的失调更为显著^[8]。短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 能够提供 IECs 和肠道免疫细胞 60% 的能量, 并能在抗炎、抗癌、黏膜保护及愈合方面发挥重要作用, 并且 SCFAs (特别是丁酸盐) 还能减少 IECs 的通透性, 降低大肠杆菌穿过上皮细胞的转运率^[32]。

UC 患者 SCFAs 水平降低, 这种降低与 SCFAs 细菌减少相关^[33]。事实上, 许多与 UC 相关的厚壁菌门细菌大多可产生 SCFAs, MACHIELS 等^[34]发现, UC 患者人罗斯拜瑞菌和普拉梭杆菌减少, 而这 2 种菌群都属于产丁酸盐的厚壁菌门细菌。

3.1.2 短链脂肪酸水平降低能增进肠道黏膜炎症 菌群丰度降低时, SCFAs 的产生也随之减少, 其可增强肠道黏膜的通透度, 加剧炎症, 所以肠道黏膜炎症同其代谢产物互为因果关系。除 SCFAs 外, 肠道菌群产生的代谢物中还有胆汁酸, 其由肝脏中的胆固醇合成, 通过肠道微生物进一步代谢。胆汁酸本身的两亲性结构具有洗涤剂特性, 能够乳化和吸收膳食脂质和脂溶性维生素, 这原本被认为是胆汁酸的唯一作用。但后来有研究发现, 胆汁酸与肠道微生物群的相互作用是宿主新陈代谢的重要调节剂, 初级胆汁酸可以为肠道菌群提供生长信号, 并可能促进抗生素或毒素所致微生物群失调的恢复^[35]。

SHENG 等^[36]在研究丁酸盐和失调的胆汁酸合成引起的肝炎间的关系时, 发现通过补充丁酸盐, 可降低 DCA 浓度, 从而逆转与其相关的肝炎。COCCIA 等^[37]发现, IBD 患者肠道内的 DCA 水平较高, 在结肠组织炎症性病变处可发现 DCA 积聚。TRAUB 等^[38]研究显示, 对大鼠进行短暂的 DCA 灌肠可诱导轻度结肠炎

和持续的内脏痛觉过敏。

3.2 UDCA 提高菌群的丰度

肠道中胆汁酸水平升高有利于提高肠道厚壁菌门的丰度^[39]，从而改善 UC 患者的肠道菌群环境，但这是一把双刃剑，厚壁菌门可将人体内原有的 CDCA 和 CA 脱羟基成为更具有细胞毒性的次级胆汁酸，比如 DCA，其细胞毒性主要表现在对肠黏膜屏障的破坏和应激刺激诱导的免疫失调^[40]。早在 1983 年 WARGOVICH 等^[41]发现，暴露于 DCA 的结肠组织形态受到影响，主要表现为炎症、水肿及坏死。

在 UC 患者的肠道中，厚壁菌门等菌群丰度的降低，会陷入 SCFAs 减少的恶性循环；而菌群丰度的升高，又会提高人体内具有细胞毒性的 DCA 水平，UDCA 的应用能够通过调节线粒体跨膜电位和活性氧产物来抑制 DCA 诱导的细胞凋亡^[42]。UDCA 属于次级胆汁酸，由 CDCA 在肠道细菌的作用下产生，不会因厚壁菌门菌群的脱羟基作用而成为具有细胞毒性的次级胆汁酸，且 UDCA 是亲水性胆汁酸，不会破坏细胞膜。由 UDCA 提高肠道中胆汁酸的水平，不仅可抑制 DCA 的负面作用，还可提高肠道菌群的丰度，避免 SCFAs 减少的恶性循环。

4 展望

IECs 屏障功能障碍、TGR5 信号通路及肠道菌群紊乱在 IBD 的发生、发展中起重要作用。UDCA 在保护 IECs 屏障功能、激活 TGR5 信号通路及改善肠道菌群紊乱等方面具有积极意义，对治疗 UC 有一定意义。尽管目前对其详细治疗机制还未完全清楚，但是随着基于宏基因组学策略的肠道微生物群落结构和功能研究的不断深入，以及大量针对游离胆汁酸的实验研究的开展，UDCA 对 UC 作用的相关循证医学证据将得以补充完善，为 UC 治疗带来新的变革。

参 考 文 献:

- [1] WANG W J, ZHAO J F, GUI W F, et al. Tauroursodeoxycholic acid inhibits intestinal inflammation and barrier disruption in mice with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(3): 469-484.
- [2] KIM E K, CHO J H, KIM E, et al. Ursodeoxycholic acid inhibits the proliferation of colon cancer cells by regulating oxidative stress and cancer stem-like cell growth[J]. *PLoS One*, 2017, DOI: 10.1371/journal.pone.0181183.
- [3] KONG S, ZHANG Y H, ZHANG W. Regulation of intestinal epithelial cells properties and functions by amino acids[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1-10.
- [4] LEE J Y, WASINGER V C, YAU Y Y, et al. Molecular pathophysiology of epithelial barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases[J]. *Proteomes*, 2018, DOI: 10.3390/proteomes6020017.
- [5] SHAVROV A, KHARITONOVA A Y, DAVIS E M, et al. A pilot study of confocal laser endomicroscopy to predict barrier dysfunction and relapse in pediatric inflammatory bowel disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62(6): 873-878.
- [6] EISSA N, HUSSEIN H, KERMARREC L, et al. Chromogranin-A regulates macrophage function and the apoptotic pathway in murine DSS colitis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2018, 96(2): 183-198.
- [7] STENMAN L K, HOLMA R, FORSGÅRD R, et al. Higher fecal bile acid hydrophobicity is associated with exacerbation of dextran sodium sulfate colitis in mice[J]. *J Nutr*, 2013, 143(11): 1691-1697.
- [8] 陆霞娟, 周敏, 瞿春莹, 等. 炎症性肠病患者血清胆汁酸谱的研究[J]. *胃肠病学*, 2017, 22(5): 297-300.
- [9] GAVIN J, QUILTY F, MAJER F, et al. A fluorescent analogue of tauroursodeoxycholic acid reduces ER stress and is cytoprotective[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(21): 5369-5372.
- [10] LAUKENS D, DEVISSCHER L, van DEN BOSSCHE L, et al. Tauroursodeoxycholic acid inhibits experimental colitis by preventing early intestinal epithelial cell death[J]. *Lab Invest*, 2014, 94(12): 1419-1430.
- [11] VANDENBROUCKE R E, DEJONCKHEERE E, van HAUWERMEIREN F, et al. Matrix metalloproteinase 13 modulates intestinal epithelial barrier integrity in inflammatory diseases by activating TNF[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(7): 1000-1016.
- [12] GORETSKY T, DIRISINA R, SINH P, et al. p53 mediates TNF-induced epithelial cell apoptosis in IBD[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(4): 1306-1315.
- [13] LIU J W, CHEN Y H, HUANG Q Y, et al. IRAK2 counterbalances oncogenic smurf1 in colon cancer cells by dictating ER stress[J]. *Cell Signal*, 2018, DOI: 10.1016/j.cellsig.2018.05.001
- [14] CAO S S, ZIMMERMANN E M, CHUANG B M, et al. The unfolded protein response and chemical chaperones reduce protein misfolding and colitis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(5): 989-1000.
- [15] CHIANG J Y L. Bile acid metabolism and signaling in liver disease and therapy[J]. *Liver Res*, 2017, 1(1): 3-9.
- [16] RIDLON J M, KANG D J, HYLEMON P B. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria[J]. *J Lipid Res*, 2006, 47(2): 241-259.
- [17] PATHAK P, LIU H, BOEHME S, et al. Farnesoid X receptor induces takeda G-protein receptor 5 cross-talk to regulate bile acid synthesis and hepatic metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(26): 11055-11069.
- [18] MASYUK A I, HUANG B Q, RADTKE B N, et al. Ciliary subcellular localization of TGR5 determines the cholangiocyte functional response to bile acid signaling[J]. *Am J Physiol*

- Gastrointest Liver Physiol, 2013, 304(11): G1013-G1024.
- [19] POLS T W, NOMURA M, HARACH T, et al. TGR5 activation inhibits atherosclerosis by reducing macrophage inflammation and lipid loading[J]. *Cell Metab*, 2011, 14(6): 747-757.
- [20] WANG Y D, CHEN W D, YU D, et al. The G-protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1 (TGR5), negatively regulates hepatic inflammatory response through antagonizing nuclear factor κ light-chain enhancer of activated B cells (NF- κ B) in mice[J]. *Hepatology*, 2011, 54(4): 1421-1432.
- [21] CHIANG J Y L. Recent advances in understanding bile acid homeostasis[J]. *F1000Res*, 2017, 6: 2029.
- [22] MA H, PATTI M E. Bile acids, obesity, and the metabolic syndrome[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28(4): 573-583.
- [23] KELLY O B, MROZ M S, WARD J B J, et al. Ursodeoxycholic acid attenuates colonic epithelial secretory function[J]. *J Physiol*, 2013, 591(9): 2307-2318.
- [24] DING L L, YANG L, WANG Z T, et al. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(2): 135-144.
- [25] WEI M, CHENG W F, PING J, et al. Expressions of bile acid receptor *fxr* and *tgr5* in patients with ulcerative colitis[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology*, 2017, 22(8): 465-468.
- [26] TORRES J, BAO X, IUGA A C, et al. Farnesoid X receptor expression is decreased in colonic mucosa of patients with primary sclerosing cholangitis and colitis-associated neoplasia[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(2): 275-282.
- [27] FLORES B M, O'CONNOR A, MOSS A C. Impact of mucosal inflammation on risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86(6): 1006-1011.
- [28] MUELLER M, THORELL A, CLAUDEL T, et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(6): 1398-1404.
- [29] XU J, CHEN N, WU Z, et al. 5-Aminosalicylic acid alters the gut bacterial microbiota in patients with ulcerative colitis[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1274.
- [30] LIGUORI G, LAMAS B, RICHARD M L, et al. Fungal dysbiosis in mucosa-associated microbiota of crohn's disease patients[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(3): 296-305.
- [31] SOKOL H, LEDUCQ V, ASCHARD H, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD[J]. *Gut*, 2017, 66(6): 1039-1048.
- [32] van DER BEEK C M, DEJONG C, TROOST F J, et al. Role of short-chain fatty acids in colonic inflammation, carcinogenesis, and mucosal protection and healing[J]. *Nutr Rev*, 2017, 75(4): 286-305.
- [33] KUMARI R, AHUJA V, PAUL J. Fluctuations in butyrate-producing bacteria in ulcerative colitis patients of North India[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(22): 3404-3414.
- [34] 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.
- [35] BROWNE H P, FORSTER S C, ANONYE B O, et al. Culturing of 'unculturable' human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation[J]. *Nature*, 2016, 533(7604): 543-546.
- [36] SHENG L, JENA P K, HU Y, et al. Hepatic inflammation caused by dysregulated bile acid synthesis is reversible by butyrate supplementation[J]. *J Pathol*, 2017, 243(4): 431-441.
- [37] COCCIA M, HARRISON O J, SCHIERING C, et al. IL-1 β mediates chronic intestinal inflammation by promoting the accumulation of IL-17A secreting innate lymphoid cells and CD4(+) Th17 cells[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(9): 1595-1609.
- [38] TRAUB R J, TANG B, JI Y, et al. A rat model of chronic postinflammatory visceral pain induced by deoxycholic acid[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(6): 2075-2083.
- [39] KÜBECK R, BONET-RIPOLL C, HOFFMANN C, et al. Dietary fat and gut microbiota interactions determine diet-induced obesity in mice[J]. *Mol Metab*, 2016, 5(12): 1162-1174.
- [40] LIU L, DONG W X, WANG S N, et al. Deoxycholic acid disrupts the intestinal mucosal barrier and promotes intestinal tumorigenesis[J]. *Food Funct*, 2018, 9(11): 5588-5597.
- [41] WARGOVICH M J, ENG V W S, NEWMARK H L, et al. Calcium ameliorates the toxic effect of deoxycholic acid on colonic epithelium[J]. *Carcinogenesis*, 1983, 4(9): 1205-1207.
- [42] RODRIGUES C M, FAN G, WONG P Y, et al. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production[J]. *Mol Med*, 1998, 4(3): 165-178.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 王郑君, 王雯. 熊去氧胆酸对溃疡性结肠炎的作用机制研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(20): 55-57.