

## 胆汁酸代谢在肝硬化并发症中的研究进展

张雪梅<sup>1</sup>, 李俊峰<sup>1\*</sup>, 毛小荣<sup>2\*</sup>

(兰州大学 1. 第一临床医学院; 2. 第一医院 感染科, 甘肃 兰州 730000)

**摘要:**胆汁酸在肝细胞内以胆固醇为原料合成,在脂肪和脂溶性维生素的吸收、转运、分配中发挥作用,还作为重要的信号分子,调节代谢与炎性反应。胆汁酸在体内的蓄积及胆汁酸相关受体的激活可以加重或减轻肝硬化并发症如肝性脑病、门静脉高压、腹膜炎的进程。

**关键词:**胆汁酸;肝性脑病;门静脉高压;腹膜炎

中图分类号:R512.6 文献标志码:A

## Research progress of bile acid metabolism in complications of liver cirrhosis

ZHANG Xue-mei<sup>1</sup>, LI Jun-feng<sup>1\*</sup>, MAO Xiao-rong<sup>2\*</sup>

(1. the First Clinical Medical College; 2. Department of Infection, the First Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**Abstract:** Bile acids are synthesized from cholesterol in hepatocytes and play an important role in the absorption, transport and distribution of fat and fat soluble vitamins. They also act as important signal molecules to regulate metabolism and inflammatory response. The accumulation of bile acids in the body and the activation of bile acid related receptors can aggravate or alleviate the complications of liver cirrhosis such as hepatic encephalopathy, portal hypertension and peritonitis.

**Key words:** bile acid; hepatic encephalopathy; portal hypertension; peritonitis

肝硬化(liver cirrhosis)是由各种因素导致的终末期纤维化疾病,引起门静脉高压和肝功能减退,进而出现肝性脑病、腹膜炎、原发性肝癌、电解质紊乱和酸碱失衡等并发症。胆汁酸代谢参与肝硬化并发症发生、发展的重要环节。胆汁酸在脑内的积累、胆汁酸与肠道微生物的相互作用及胆汁酸受体法尼类X受体、鞘氨醇-1-磷酸受体2的激活,可引起与肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)相关的神经功能下降,加重脑组织损伤。

### 1 胆汁酸代谢与肝性脑病(HE)

胆汁酸作为重要的信号分子,通过3种核受体[法尼类X受体(farnesoid X receptor, FXR),孕烷X受体,维生素D受体]、2种膜受体[(Takeda G-protein-coupled receptor subtype 5, TGR5)、鞘氨醇-1-磷酸受体(sphingosine-1-phosphate receptor, S1PR)]调节胆汁酸代谢、脂质代谢、葡萄糖稳态和炎性反应<sup>[1-5]</sup>,还可激活转录网络和信号级联,控制与肝脏

收稿日期:2019-12-05 修回日期:2020-03-26

基金项目:国家自然科学基金(81800528);甘肃省卫生行业科研计划(GSWSKY2018-24);甘肃省高等学校科学研究(2018B-009);兰州大学第一医院院内基金(1dyynn2017-17);兰州市城关区科研专项(2018SHFZ0023)

\*通信作者(corresponding author):junfenglee@126.com;mxr2013@126.com

代谢、能量消耗有关基因的表达和活性<sup>[6]</sup>。

肝性脑病(HE)是由急、慢性肝功能严重障碍或各种门静脉-体循环分流异常所致的神精神异常综合症。疏水性胆汁酸如鹅去氧胆酸、脱氧胆酸、石胆酸与肝细胞中的活性氧和氧化应激有关,故疏水性胆汁酸及其缀合物如鹅去氧胆酸的甘氨酸结合物的积累可导致肝细胞损伤,并跨越血脑屏障,对中枢神经系统造成损害<sup>[7]</sup>。通过对 HE 患者脑脊液进行代谢产物分析,发现谷氨酸、谷氨酰胺、芳香氨基酸、蛋氨酸和胆汁酸通过参与神经传递,影响血脑屏障、调节能量代谢参与了 HE 的发生,还发现 HE 患者脑脊液中三羧酸循环的活性降低,引起胆汁酸在脑脊液中蓄积<sup>[8]</sup>,进一步加重 HE 的进程。

肠-肝-脑轴是肝性脑病的另一个关键因素,受肠道微生物的调控,表现为肠道微生物群(gut microbiota)的改变和生物功能的失调<sup>[9-11]</sup>。肠道固有菌群即动物处于健康状态时,肠道内存在的微生物或微生物层,其产生的短链脂肪酸可以减少结肠炎性反应,滋养结肠肌细胞,与病原体竞争细菌作为营养物质,产生抗菌肽,改善肠屏障<sup>[12]</sup>。随着肝硬化的进展,肠道内固有菌群相对减少<sup>[13]</sup>,而它们的缺乏可能是由于肝硬化严重程度恶化导致的胆汁酸总量减少所致<sup>[12]</sup>,同时,肠道菌群也可通过将肠道胆汁酸转化为次级和非共轭形式来介导胆汁酸代谢<sup>[14]</sup>。肝硬化失调率:即固有与非固有菌群(潜在致病性)的比率,是反映肠道失调的有效指标,其比值的降低与肠道通透性的增加有关<sup>[13]</sup>。

FXR 作为研究最广泛的调节参与胆汁酸稳态的基因,具有维持不同脑区多个神经递质系统的稳态,调节神经行为的作用,血清中的胆汁酸可以进入大脑,并通过激活 FXR 引起与 HE 相关的神经功能下降<sup>[15-16]</sup>。

另外,胆汁酸介导的 S1PR2 信号与 HE 中神经功能减退、小胶质细胞活化及随后发生的神经炎症性反应有关。在氧化偶氮甲烷诱导的肝衰竭的模型中,将 S1PR2 抑制剂 JTE-013 注入小鼠大脑侧脑室,结果提示 JTE-013 通过对大脑的直接保护作用减轻了 S1PR2 信号传导诱导的神经功能减退。原代神经元通过 S1PR2 介导的机制增加趋化因子配体 2 的表达,激活小胶质细胞,产生促炎细胞因子和促进氧化应激的因子<sup>[17]</sup>。因此,降低胆

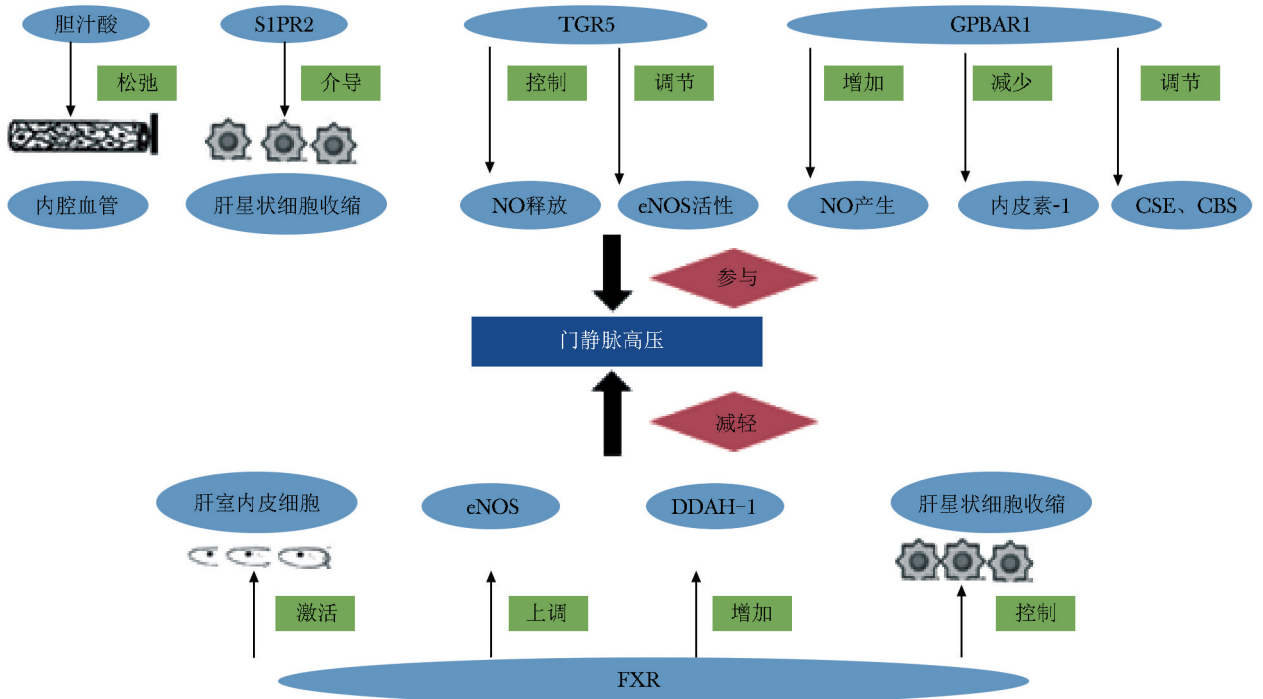
汁酸水平或拮抗 S1PR2 活性可能是治疗 HE 的潜在治疗方式。同样的氧化偶氮甲烷诱导的急性肝衰竭小鼠模型中,对顶端钠依赖性胆汁酸转运体的表达、胆汁酸谱和氨浓度进行检测,发现顶端钠依赖性胆汁酸转运体的激活可以促进胆汁酸的肠道再吸收,增加血和脑中胆汁酸和氨的浓度,进而导致脑组织损伤<sup>[15]</sup>。

## 2 胆汁酸代谢与门静脉高压

肝硬化失代偿意味着预期寿命的显著下降,门脉高压是肝硬化失代偿的主要决定因素<sup>[18]</sup>。门脉高压由多种分子机制维持,包括窦内皮细胞的低反应性,肝星状细胞的激活,血管收缩素(内皮素-1)活性增加,内脏及全身循环中肝内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthetase, eNOS)活性降低及 NO 生成增加<sup>[4,19]</sup>。胆汁酸代谢通过调节 eNOS 的活性,抑制肝星状细胞的收缩及对血管内皮细胞的直接作用,参与了门静脉高压的发生、发展的过程(图 1)。

窦内皮细胞最显著的特点是针对肝内阻力的变化释放 NO,从而调节窦内血流和血管张力,在肝硬化中,这种动态肝脏微循环受到损害<sup>[19]</sup>,导致门静脉高压。血清中的胆汁酸也可直接作用于血管,松弛平滑肌细胞诱导内脏血管扩张,参与门脉高压的形成<sup>[7]</sup>。

FXR 激动剂在实验模型中显示出强大的抗纤维化活性和降低门脉高压的作用,在部分门静脉结扎诱导的非肝硬化和四氯化碳(carbon tetrachloride, CCL4)诱导的肝硬化门静脉高压模型中,采用 PX 20606(FXR 受体激动剂)灌胃,发现 PX 20606 可以抑制病理性血管生成、肝窦和组织重塑,改善肝内和肝前门脉高压,并在 CCL4 大鼠中发挥抗纤维化作用<sup>[4]</sup>。肝窦内皮细胞被认为是 FXR 激动剂的靶点<sup>[19]</sup>。FXR 还通过上调 eNOS 的表达,参与炎症反应影响血管一氧化氮的信号传导<sup>[4]</sup>。不对称二甲基精氨酸是一种 eNOS 抑制剂,在肝硬化中升高并与门脉高压的严重程度相关,但不会对平均动脉压产生有害影响,FXR 激动剂可以增加二甲基精氨酸代谢关键酶二甲基精氨酸二甲氨基水解酶-1 的表达,从而降低门静脉压力<sup>[20]</sup>。FXR 的激活还可以抑制肝星状细胞的活化、减少胶原的沉积,激活的肝星



CSE. 胱硫酰裂解酶; CBS. 胱硫酰合酶调节产生硫化氢的酶; DDAH-1. 二甲基精氨酸二甲氨基水解酶-1

图1 胆汁酸代谢参与门静脉高压的过程

Fig 1 Bile acid metabolism involved in the process of portal hypertension

状细胞主要通过自身收缩和分泌细胞外基质促进肝内静脉压力的增加<sup>[21]</sup>。进一步证明了 FXR 在门静脉高压中的重要作用。

TGR5 可以减轻巨噬细胞的促炎反应,抑制 NLRP3 炎症细胞的活化,“胆汁酸-TGR5-cAMP 途径”参与调节窦内皮细胞中的 eNOS 活性并控制 eNOS 介导的 NO 释放<sup>[13]</sup>。进一步巩固了胆汁酸代谢和窦内环境稳定之间的关系。

近年来,G 蛋白偶联的胆汁酸受体 1(G protein coupled bile acid receptor 1, GPBAR1)被认为是通过胆汁酸诱导外周血管舒张的中心途径。GPBAR1 是一种次级胆汁酸的 G 蛋白偶联受体,在库普弗细胞和窦内皮细胞中表达并在肝星状细胞中激活,导致 NO 的产生增加并减少内皮素-1 的生成,从而减轻了体内血管舒张剂和血管收缩剂之间的不平衡<sup>[19]</sup>。GPBAR1 还参与调节产生硫化氢(hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S)的酶的活性<sup>[22]</sup>,硫转运途径的障碍导致同型半胱氨酸的积累,而同型半胱氨酸的积累和 H<sub>2</sub>S 的产生缺陷均会引起血管内皮功能的损害<sup>[19]</sup>。另外,GPBAR1 激动剂还能防止蛋氨酸喂养小鼠所致肝内皮损伤模型中门脉高压症的发展<sup>[22]</sup>。以上

发现使 GPBAR1 成为治疗门静脉高压症的一个有前途的靶点。

鞘氨醇-1-磷酸受体 2(S1PR2)是一种新的调节人成纤维细胞收缩性的调节因子,通过启动钙依赖性和钙致敏途径的转录介导肝星状细胞的收缩,S1PR2 基因的敲除可保护小鼠免受肝纤维化和相关门脉高压的影响<sup>[21]</sup>。

### 3 胆汁酸代谢与腹膜炎

自发性细菌性腹膜炎常见于失代偿期肝硬化患者中,可引起肝功能进一步恶化、多器官功能衰竭和脓毒血症,预后差<sup>[23]</sup>。肝硬化患者病理性细菌异位的发生与小肠细菌过度增值、肠道通透性增加和缺乏宿主防御机制有关,是肠外细菌感染的原因之一,也是肠道衍生产物促进炎症反应增强的原因之一<sup>[24]</sup>。肠杆菌科是肝硬化患者最常见的易位菌之一,革兰阴性杆菌比例增高,可引起腹膜炎<sup>[25]</sup>。胆汁酸对微生物群和肠屏障功能的影响主要通过转录因子发挥作用,FXR 活化可影响上皮细胞增殖,并在肠内发挥强大的抗感染作用,稳定上皮完整性<sup>[24]</sup>。TGR5 诱导的 PKA 激酶活化可以使 NLRP3

(Nod 样受体家族蛋白 3) 单个残基 Ser 291 磷酸化, 导致 NLRP3 炎性小体泛素化, 对 NLRP3 炎性反应的激活起着重要的抑制作用。胆汁酸和 TGR5 信号通路的激活可减轻脂多糖诱导的全身炎症反应和明矾诱导的腹腔炎性反应。所以, 可以将 TGR5 作为用于 NLRP3 炎性反应相关疾病治疗的潜在靶点<sup>[26]</sup>。另外胆汁酸成分的变化也有可能导致肠道微生物群的变化, 更有利于病原菌增值<sup>[25]</sup>。

#### 4 问题与展望

胆汁酸通过激活 3 种核受体和 2 种膜受体在基

因水平调控自身代谢、胆汁酸转运蛋白的表达、肝脏代谢平衡, 参与或影响了肝硬化并发症如肝性脑病、门静脉高压、腹膜炎发生、发展的过程, 为肝硬化并发症的治疗提供了新的临床思路。但是许多研究成果均来自于动物实验, 缺少可靠的临床研究, 体内是否存在其他胆汁酸受体及胆汁酸相关受体在肝硬化并发症发生、发展中的作用机制尚不明确, 且胆汁酸受体在全身分布广泛, 其靶向治疗尚未取得突破性进展, 故新药的研究还面临重大挑战, 但仍拥有广泛前景。

#### 参考文献:

- [1] Yang YM, Roh YS, Seki E. MafG a novel target of FXR that regulates bile acid homeostasis[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149: 1981-1983.
- [2] Xu Y, Li F, Zalzal M, *et al.* Farnesoid X receptor activation increases reverse cholesterol transport by modulating bile acid composition and cholesterol absorption in mice[J]. *Hepatology*, 2016, 64: 1072-1085.
- [3] Pathak P, Xie C, Nichols RG, *et al.* Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism[J]. *Hepatology*, 2018, 68: 1574-1588.
- [4] Schwabl P, Hambruch E, Seeland BA, *et al.* The FXR agonist PX20606 ameliorates portal hypertension by targeting vascular remodelling and sinusoidal dysfunction[J]. *J Hepatol*, 2017, 66: 724-733.
- [5] Shetty S, Boyer JL. Bile acid metabolism and T cell responses in cholangiopathy: not one-way traffic[J]. *J Hepatol*, 2019, 71: 657-659.
- [6] Guo C, Xie S, Chi Z, *et al.* Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. *Immunity*, 2016, 45: 802-816.
- [7] Horvatits T, Drolz A, Roedl K, *et al.* Serum bile acids as marker for acute decompensation and acute-on-chronic liver failure in patients with non-cholestatic cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2017, 37: 224-231.
- [8] Weiss N, Barbier Saint Hilaire P, Colsch B, *et al.* Cerebrospinal fluid metabolomics highlights dysregulation of energy metabolism in overt hepatic encephalopathy[J]. *J Hepatol*, 2016, 65: 1120-1130.
- [9] Acharya C, Bajaj JS. Gut microbiota and complications of liver disease[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46: 155-169.
- [10] Ahluwalia V, Betrapally NS, Hylemon PB, *et al.* Impaired gut-liver-brain axis in patients with cirrhosis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26800. doi:10.1038/srep26800.
- [11] Bajaj JS, Khoruts A. Microbiota changes and intestinal microbiota transplantation in liver diseases and cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2020. doi:10.1016/j.jhep.2020.01.017.
- [12] Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, *et al.* Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications [J]. *J Hepatol*, 2014, 60: 940-947.
- [13] Baffy G. Potential mechanisms linking gut microbiota and portal hypertension [J]. *Liver Int*, 2019, 39: 598-609. doi:10.1111/liv.13986.
- [14] Ma C, Han M, Heinrich B, *et al.* Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells[J]. *Science*, 2018, 360. doi:10.1126/science.aan5931.
- [15] Xie G, Wang X, Jiang R, *et al.* Dysregulated bile acid signaling contributes to the neurological impairment in murine models of acute and chronic liver failure[J]. *EBio-Medicine*, 2018, 37: 294-306.
- [16] Jia W, Rajani C, Kaddurah-Daouk R, *et al.* Expert insights: the potential role of the gut microbiome-bile acid-brain axis

- in the development and progression of Alzheimer's disease and hepatic encephalopathy[J]. *Med Res Rev*, 2019. doi: 10.1002/med.21653.
- [17] McMillin M, Frampton G, Grant S, *et al.* Bile acid-mediated sphingosine-1-phosphate receptor 2 signaling promotes neuroinflammation during hepatic encephalopathy in mice[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 191. doi: 10.3389/fncel.2017.00191.
- [18] Villanueva C, Albillos A, Genescà J, *et al.*  $\beta$  blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial[J]. *The Lancet*, 2019, 393: 1597-1608.
- [19] Fiorucci S, Distrutti E. Targeting the transsulfuration- $H_2S$  pathway by FXR and GPBAR1 ligands in the treatment of portal hypertension [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 111: 749-756.
- [20] Mookerjee RP, Mehta G, Balasubramanian V, *et al.* Hepatic dimethylarginine-dimethylaminohydrolase1 is reduced in cirrhosis and is a target for therapy in portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2015, 62: 325-331.
- [21] Xu W, Lu C, Zhang F, *et al.* Dihydroartemisinin counteracts fibrotic portal hypertension via farnesoid X receptor-dependent inhibition of hepatic stellate cell contraction [J]. *FEBS J*, 2017, 284: 114-133.
- [22] Fiorucci S, Zampella A, Cirino G, *et al.* Decoding the vasoregulatory activities of bile acid-activated receptors in systemic and portal circulation: role of gaseous mediators [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312: H21-H32.
- [23] Li YT, Yu CB, Huang JR, *et al.* Pathogen profile and drug resistance analysis of spontaneous peritonitis in cirrhotic patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 10409-10417.
- [24] Sorribas M, Jakob MO, Yilmaz B, *et al.* FXR modulates the gut-vascular barrier by regulating the entry sites for bacterial translocation in experimental cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2019, 71: 1126-1140.
- [25] Lachar J, Bajaj JS. Changes in the microbiome in cirrhosis and relationship to complications: hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis, and sepsis [J]. *Semin Liver Dis*, 2016, 36: 327-330.
- [26] Chavez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, *et al.* Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152: 1679-1694.