

DOI: 10.3724/cbls.2026023

CSTR: 32203.14.cbls.2026023

文章编号: 1004-0374(2026)03-0454-09

## 基于胆汁酸代谢介导免疫调控的研究进展

白露<sup>1,2</sup>, 房洋<sup>1,2</sup>, 韩冷<sup>1</sup>, 郭澄<sup>1</sup>, 杨全军<sup>1,2\*</sup>

(1 上海交通大学医学院附属第六人民医院, 上海 200233; 2 东华大学生物与医学工程学院, 上海 201620)

**摘要:** 胆汁酸不仅参与机体脂质乳化吸收, 而且作为多效性信号代谢物参与机体及微生物群相互作用, 调控机体代谢平衡。近年研究发现胆汁酸还具有复杂的免疫调节功能, 影响髓系细胞(单核-巨噬细胞、树突状细胞、髓源性抑制细胞、中性粒细胞)和淋巴细胞(CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞)的功能、表型和活化状态, 调控机体免疫代谢相关通路, 进而影响自身免疫性肝病、炎症性肠病和肿瘤的发生发展。基于胆汁酸代谢通路和作用机制的研究, 包括对胆汁酸受体 FXR 和 PPAR、转运蛋白 BSEP 和 NTCP, 以及胆汁酸代谢酶等关键因子系统分析, 不仅有助于揭示胆汁酸免疫调节新机制, 而且为炎症、代谢免疫及肿瘤等相关疾病的防治药物开发提供新思路和新策略。

**关键词:** 胆汁酸代谢; 免疫调控; 髓系细胞; 淋巴细胞; 免疫治疗

中图分类号: Q493.9; R285 文献标识码: A

## Advances in bile acid metabolism-mediated immunomodulation

BAI Lu<sup>1, 2</sup>, FANG Yang<sup>1, 2</sup>, HAN Leng<sup>1</sup>, GUO Cheng<sup>1</sup>, YANG Quan-Jun<sup>1, 2\*</sup>

(1 Department of Pharmacy, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200233, China; 2 School of Biological and Medical Engineering, Donghua University, Shanghai 201620, China)

**Abstract:** Bile acids (BAs) were usually recognized for their classical role in lipid emulsification and absorption. Currently BAs have emerged as multifunctional signaling metabolites that bridge host metabolism, intestinal microbiota, and immune regulation. This review aims to provide a comprehensive overview of recent advances in BA metabolism-mediated immunomodulation, highlight the bidirectional interactions between BAs and immune cells, and discuss the therapeutic opportunities stemming from BA-related pathways. Based on the biosynthesis, enterohepatic circulation, microbial transformation, and structural classification of BAs, we discuss the modifications of BA composition and concentration and the influence on hepatic and intestinal homeostasis. Key metabolic enzymes such as CYP7A1, CYP8B1, and CYP27A1, as well as transporters including BSEP and NTCP, govern the dynamic BA pool and thereby shape metabolic and inflammatory responses. Then, we review how BAs modulate innate immunity by acting on diverse myeloid cell subsets. Through nuclear receptors such as FXR and VDR, and membrane receptors such as TGR5, BAs regulate monocyte-macrophage polarization, support anti-inflammatory phenotypes, and attenuate cytokine production. In dendritic cells, BA-activated FXR, RAR- $\alpha$ , and TGR5 pathways influence antigen presentation and cytokine expression, thereby shaping T-cell priming. Furthermore, FXR activation promotes the expansion and suppressive activity of myeloid-derived suppressor cells, while BA-dependent modulation of neutrophil recruitment and activation contributes to tissue-specific inflammatory outcomes. The effects of primary and secondary BAs on NK cells and NKT cells further illustrate the intricate role of BA signaling in liver immunity and tumor surveillance. In addition, we address the impact of BAs on adaptive immunity. BAs and their microbial metabolites regulate CD4<sup>+</sup> T cell fate, favoring regulatory T-cell differentiation and restraining pro-inflammatory Th17 responses. For CD8<sup>+</sup> T cells, distinct BA species exert divergent effects. Primary BAs may impair cytotoxic T-cell survival through oxidative stress, whereas certain secondary BAs induce endoplasmic reticulum stress and

收稿日期: 2025-07-02; 修回日期: 2025-08-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(82272925); 上海交通大学医学院研究型医师项目(20240815); 中国药学会医院药学专委会人才专项(CPA-Z05-ZC-2022-03)

\*通信作者: E-mail: myotime@sjtu.edu.cn

functional exhaustion. Conversely, ursodeoxycholic acid (UDCA) mitigates these detrimental effects and enhances antitumor immunity, highlighting the therapeutic potential of modulating BA composition. Finally, we discuss key regulatory nodes including FXR, TGR5, and PPARs, and summarize recent drug development strategies targeting BA receptors and transporters. FXR agonists such as obeticholic acid have already entered clinical use for cholestatic liver diseases, while emerging TGR5 modulators, NTCP inhibitors, and CYP enzyme regulators are being explored for metabolic, inflammatory, and oncologic indications. Understanding the interplay between BA metabolism, gut microbiome, and immune pathways will facilitate the identification of biomarkers and accelerate the development of precision therapeutics. Overall, BA-mediated immunoregulation represents a rapidly evolving field at the intersection of metabolism, microbiology, and immunology. Continued mechanistic insights will support innovative therapeutic strategies for autoimmune liver diseases, inflammatory bowel disease, metabolic disorders, and cancer.

**Key words:** bile acid metabolism; immunomodulation; myeloid cells; lymphocytes; immunotherapy

胆汁酸(bile acids, BAs)是胆固醇代谢的重要产物,主要参与膳食脂质的乳化与吸收,在维持肝脏与肠道稳态方面发挥基础性作用<sup>[1]</sup>。胆汁酸通过多种途径参与宿主受体及微生物群的相互作用,广泛参与机体代谢和炎症的调节<sup>[2]</sup>。胆汁酸浓度与比例异常、代谢副产物积累,以及其在不同组织中的合成与转运过程失衡,可通过与机体法尼醇X受体(FXR)、G蛋白偶联胆汁酸受体(Gpbar1, 又称TGR5)、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)等相互作用,调控肝脏疾病、肠道微生态失衡、代谢内分泌紊乱及肿瘤等多种疾病的发生发展<sup>[3]</sup>。

近年来研究表明,胆汁酸与免疫系统之间存在千丝万缕的联系。胆汁酸参与调节固有免疫系统功能,影响单核-巨噬细胞、树突状细胞、髓源性抑制细胞以及中性粒细胞表型及活化状态,发挥维持免疫稳态、抵御病原微生物、调控炎症反应和参与组织修复等多方面作用<sup>[3]</sup>。在适应性免疫调控方面,越来越多的研究表明胆汁酸可以通过调控淋巴细胞中的CD4<sup>+</sup> T细胞和CD8<sup>+</sup> T细胞的核受体FXR和膜受体TGR5,改变适应性免疫功能状态<sup>[4]</sup>。此外,胆汁酸通过调控肠道菌群的组成和功能也会对免疫系统产生复杂的间接影响,比如胆汁酸通过影响肠道屏障功能、肠道菌群以及免疫细胞活性,重编程胆汁酸代谢,影响炎症性肠病(如克罗恩病和溃疡性结肠炎)的发生和发展<sup>[3]</sup>。

本文综述了胆汁酸的代谢过程、分类及其在免疫调控中的作用机制,重点探讨了胆汁酸对髓系细胞和淋巴细胞功能的影响,并分析胆汁酸代谢及调控的关键限制因素及其研发进展。通过深入剖析胆汁酸在免疫和代谢领域的交叉作用,本文旨在为相关领域的研究者提供一个更全面的视角,推动基于胆汁酸代谢介导免疫调控的药物干预研究进程,为

临床治疗提供新的思路和策略。

## 1 胆汁酸简介及分类

胆汁酸是胆固醇衍生代谢物,传统上被视为乳化膳食脂质促进吸收的物质,在肝脏和回肠之间循环。近年来研究发现其作为多效性信号代谢物,能通过宿主受体及微生物相互作用,调节代谢和炎症<sup>[1]</sup>。肝细胞持续合成胆汁酸并分泌入胆汁,经肠肝循环反复回收利用,仅少部分随粪便排出,从而维持胆汁酸稳态。合成途径分为经典合成途径和替代(或旁路)合成途径,其中经典合成途径由胆固醇7 $\alpha$ -羟化酶(cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase, CYP7A1)催化胆固醇发生7 $\alpha$ -羟基化作用,随后甾核进一步转化,由甾醇12 $\alpha$ -羟化酶(sterol 12- $\alpha$ -hydroxylase, CYP8B1)催化侧链发生氧化裂解。替代合成途径是由甾醇-27-羟化酶(cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1, CYP27A1)催化胆固醇27-羟基化,再由氧固醇7 $\alpha$ 羟化酶(cytochrome P450 family 7 subfamily B member 1, CYP7B1)进一步催化羟基化<sup>[5]</sup>。合成的胆汁酸通过多种途径在体内转运和代谢,其代谢分为I相代谢和II相代谢。此外,胆汁酸在肠道中还可被微生物进一步转化,产生次级胆汁酸,这些次级胆汁酸又会通过肠肝循环回到肝脏,参与胆汁酸的代谢调节。胆汁酸的这种复杂的代谢过程在维持胆汁酸平衡和调控肝脏-肠道稳态方面至关重要<sup>[6]</sup>。

根据胆汁酸的来源和结构特征,胆汁酸一般分为初级胆汁酸(primary bile acids, PBAs)和次级胆汁酸(secondary bile acids, SBAs)。初级胆汁酸由肝脏直接合成,包括胆酸(cholic acid, CA)和鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)。它们通过与胆碱或牛磺酸结合形成结合胆酸,如甘胆酸

(glycocholic acid, GCA)和牛磺胆酸(taurocholic acid, TCA),提高水溶性后储存在胆囊中;初级胆汁酸进入肠道后,在肠道菌群的作用下通过7 $\alpha$ -脱羟基化反应转化为次级胆汁酸,如脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和石胆酸(lithocholic acid, LCA)。此外,部分鹅脱氧胆酸还可通过7 $\beta$ -表位化作用形成熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA),具有溶解胆固醇结石的作用<sup>[4]</sup>。基于胆汁酸的结合状态,胆汁酸可分为结合态(conjugated BAs)和非结合态(unconjugated BAs)。结合态胆汁酸通过甘氨酸或牛磺酸共轭,主要存在于胆汁中,利于乳化脂肪。非结合态胆汁酸则在肠道微生物作用下生成,可与肠道菌群互动,对宿主代谢和免疫有重要影响。胆汁酸在胆肠循环(enterohepatic circulation)中不断

被回收利用,约95%的胆汁酸经回肠主动重吸收后返回肝脏,少部分随粪便排出,从而维持体内胆汁酸的动态平衡<sup>[7]</sup>。图1展示机体胆汁酸代谢、肠道微生物介导的结合胆汁酸解偶联、肠道微生物代谢及次级胆汁酸生成的过程。

## 2 胆汁酸对髓系细胞的影响

髓系细胞在机体免疫反应中扮演关键角色,涵盖单核-巨噬细胞、树突状细胞、髓源性抑制细胞以及中性粒细胞等多种类型,它们在免疫防御、炎症调节和组织修复等过程中发挥不可或缺的作用。胆汁酸作为胆固醇代谢的重要产物,不仅在脂质消化吸收中起着传统作用,近年来其在免疫调节领域的功能逐渐受到关注。特别是胆汁酸与髓系细胞之间存

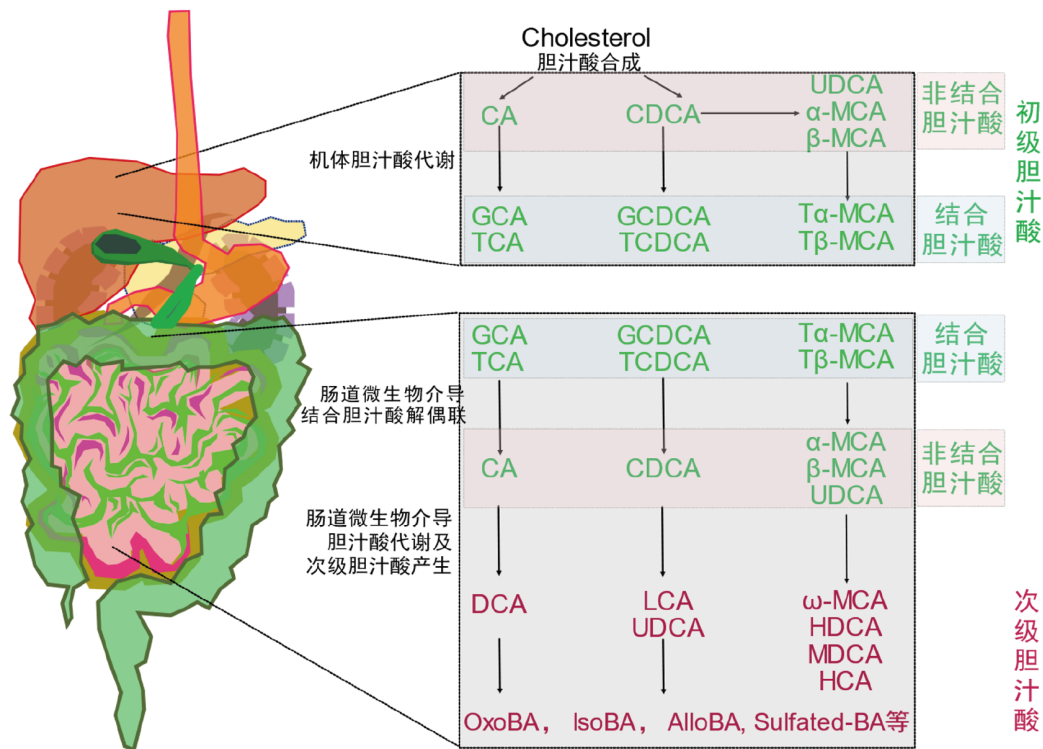


图1 胆汁酸分类示意

该图展示机体胆汁酸代谢、肠道微生物介导的结合胆汁酸解偶联、肠道微生物代谢及次级胆汁酸生成的过程。 $\alpha$ -MCA,  $\alpha$ -muricholic acid,  $\alpha$ -鼠胆酸;  $\beta$ -MCA,  $\beta$ -muricholic acid,  $\beta$ -鼠胆酸; T $\alpha$ -MCA, tauro- $\alpha$ -muricholic acid, 牛磺- $\alpha$ -鼠胆酸; T $\beta$ -MCA, tauro- $\beta$ -muricholic acid, 牛磺- $\beta$ -鼠胆酸;  $\omega$ -MCA,  $\omega$ -muricholic acid,  $\omega$ -鼠胆酸; HDCA, hydoxycholic acid, 猪脱氧胆酸; MDCA, murideoxycholic acid, 鼠脱氧胆酸; HCA, hyocholic acid, 猪胆酸; OxobA, oxo-bile acids, 氧代胆汁酸; IsoBA, iso-bile acids, 异构胆汁酸; AlloBA, allo-bile acids, 别胆酸; Sulfated-BA, sulfated bile acids, 硫酸化胆汁酸。

Figure 1 Schematic diagram of bile acid classification

This figure illustrates bile acid metabolism, microbial deconjugation, microbial transformation, and secondary bile acid formation.  $\alpha$ -MCA,  $\alpha$ -muricholic acid;  $\beta$ -MCA,  $\beta$ -muricholic acid; T $\alpha$ -MCA, tauro- $\alpha$ -muricholic acid; T $\beta$ -MCA, tauro- $\beta$ -muricholic acid;  $\omega$ -MCA,  $\omega$ -muricholic acid; HDCA, hydoxycholic acid; MDCA, murideoxycholic acid; HCA, hyocholic acid; OxobA, oxo-bile acids; IsoBA, iso-bile acids; AlloBA, allo-bile acids; Sulfated-BA, sulfated bile acids.

在着复杂而紧密的联系,胆汁酸通过多种信号通路和作用机制,对各类髓系细胞的功能、表型和活化状态产生显著影响(图2)。

### 2.1 对单核-巨噬细胞的影响

研究表明,胆汁酸通过与FXR和维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)相互作用,影响巨噬细胞的活化、极化及其免疫反应。胆汁酸通过激活FXR信号通路,抑制巨噬细胞的炎症反应,减少促炎因子的产生,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6),从而在调节机体免疫耐受和炎症反应中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。胆汁酸还可通过调节巨噬细胞的代谢途径,促进其从M1型(促炎型)向M2型(抗炎型)转化,这一过程有助于减轻肠道炎症和改善肝脏健康<sup>[7]</sup>。胆汁酸能够调节肠道菌群的组成,进而间接影响单核-巨噬细胞的功能,表现为通过改变菌群

组成和代谢产物,调控免疫细胞的激活状态和炎症反应<sup>[8]</sup>。

### 2.2 对树突状细胞的影响

胆汁酸通过多种受体通路对树突状细胞(dendritic cells, DCs)的功能和免疫调节能力产生显著影响。研究表明,胆汁酸通过激活FXR和视黄酸受体- $\alpha$ (retinoic acid receptor alpha, RAR- $\alpha$ )信号通路,显著增强黏膜DCs中的视黄酸(retinoic acid, RA)信号,进而促进食物过敏原特异性IgE和IgG1的产生<sup>[7]</sup>。胆汁酸激活RAR- $\alpha$ 信号通路也涉及FXR与RAR- $\alpha$ 的相互作用,这种相互作用进一步调控DCs的表型,使其上调I型干扰素(type I interferon, IFN-I)、OX40L和程序性细胞死亡1配体2(programmed death 1 ligand 2, PDL2)的表达,这些变化有助于促进CD4<sup>+</sup> T细胞向Th2细胞分化<sup>[7]</sup>。胆汁酸通过激活TGR5受体,抑制DCs的炎症激活,减少促炎细胞因子如白细胞介素-

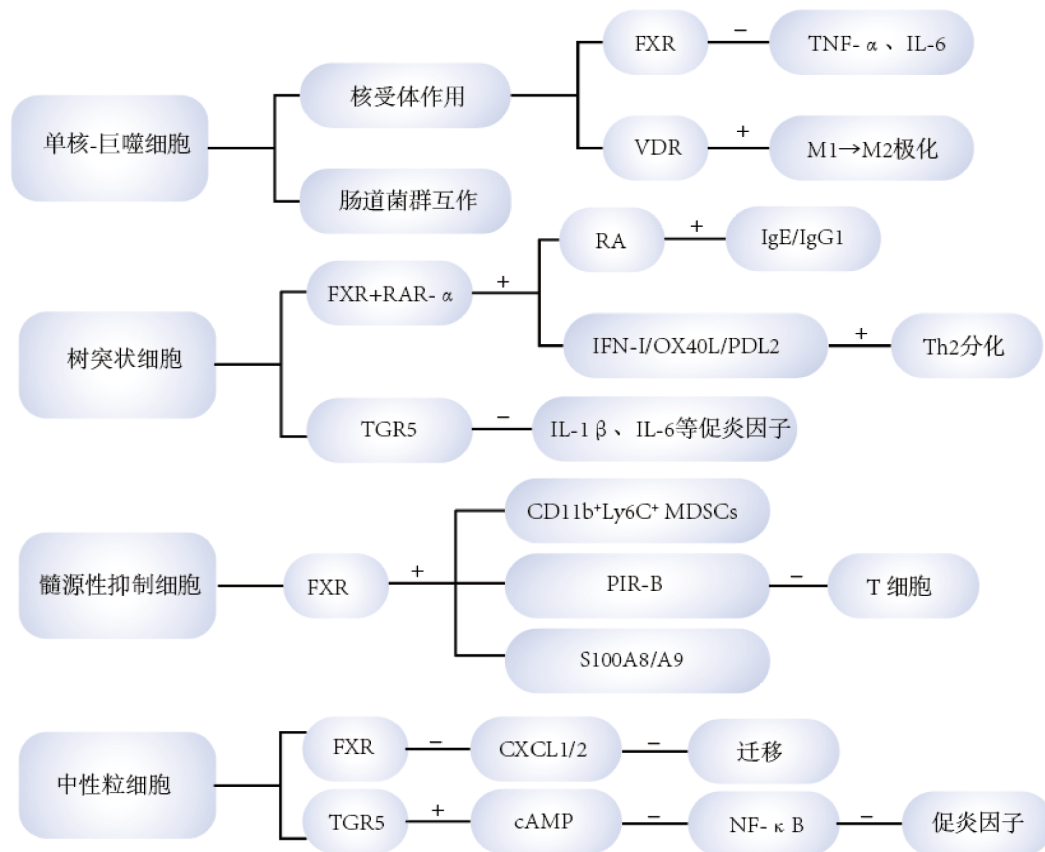


图2 胆汁酸对髓系细胞的影响示意

“+”表示激活作用,“-”表示抑制作用;图示为胆汁酸对单核-巨噬细胞、树突状细胞、髓源性抑制细胞及中性粒细胞的信号通路调控作用。

Figure 2 Effects of bile acids on myeloid cells

“+” indicates activation and “-” indicates inhibition, the figure illustrates the regulatory effects of bile acids on signaling pathways in monocytes-macrophages, dendritic cells, myeloid suppressor cells, and neutrophils.

1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6、TNF- $\alpha$ 和活性白细胞介素12(interleukin-12p70, IL-12p70)的分泌,从而减轻自身免疫性疾病的症状<sup>[9]</sup>。综上所述,胆汁酸可经由FXR、RAR $\alpha$ 、TGR5等多条受体通路,从信号激活、分子表达与炎症抑制等层面重塑树突状细胞免疫表型,为过敏性疾病与自身免疫病提供全新干预靶点<sup>[10]</sup>。

### 2.3 对MDSCs的影响

胆汁酸通过核受体FXR调节髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的功能。研究表明,FXR 激活(如 GW4064)显著增加了肝脏中 CD11b<sup>+</sup>Ly6C<sup>+</sup> MDSCs 的数量,尤其是单核细胞 MDSC 亚群(CD11b<sup>+</sup>Ly6C<sup>high</sup>),而对粒细胞 MDSC 亚群(CD11b<sup>+</sup>Ly6C<sup>low</sup>)的影响较小。这种 FXR 介导的 MDSC 扩增与免疫抑制功能的增强密切相关。例如,在免疫介导的肝损伤模型中,FXR 激活不仅减少了炎症损伤,还通过上调 MDSCs 的免疫抑制活性(如抑制T细胞增殖)发挥保护作用<sup>[11]</sup>。此外,FXR 激活还通过直接结合配对免疫球蛋白样受体B(paired immunoglobulin like receptor B, PIR-B)启动子,上调 MDSCs 中 PIR-B 的表达,进一步增强其免疫抑制功能。PIR-B 是一种免疫调节受体,其表达与 MDSCs 的抑制能力直接相关<sup>[12]</sup>。同时,FXR 激活还通过上调S100A8/A9的表达,促进MDSCs 向炎症肝组织的归巢和积累<sup>[11]</sup>。这些发现表明,胆汁酸通过 FXR 信号通路调节 MDSCs 的数量和功能,在炎症性肝损伤中发挥关键的免疫调节作用。

### 2.4 对中性粒细胞的影响

胆汁酸通过激活FXR和TGR5,对中性粒细胞的募集和活化产生多方面的影响。一方面,FXR的激活能够抑制中性粒细胞趋化因子(如CXCL1和CXCL2)的表达,减少中性粒细胞向肝脏的迁移,表现出抗炎作用;同时,TGR5的激活通过增加细胞内cAMP水平,抑制NF- $\kappa$ B信号通路,降低促炎细胞因子的释放,进一步减少中性粒细胞的活化<sup>[13]</sup>。此外,胆汁酸能通过改变相关趋化因子的表达,间接影响中性粒细胞的功能,例如在急性感染中导致其功能下降,影响免疫反应的效率<sup>[11]</sup>。尽管中性粒细胞在胆汁淤积性肝损伤中发挥重要病理作用,但胆汁酸可通过FXR 与 TGR5介导的信号通路,在特定条件下抑制中性粒细胞过度募集,从而减轻肝损伤和

延缓肝纤维化进展<sup>[12]</sup>。

### 2.5 对NK细胞的影响

不同的胆汁酸如初级和次级胆汁酸能影响NK细胞的聚集和功能,促进抗肿瘤免疫反应。初级胆汁酸(如牛磺胆酸,TCA)能够激活CXCR6<sup>+</sup> NK细胞并促进其在肝脏中的聚集,进而减少肝癌的发生<sup>[14]</sup>。另有研究表明胆汁酸能够诱导肝窦内皮细胞(LSECs)表达CXCL16,进而招募NK细胞到肝脏<sup>[12]</sup>。相反,次级胆汁酸(如异石胆酸,iso-LCA)则通过抑制CXCL16的表达减少NK细胞的聚集<sup>[15]</sup>。此外,肠道微生物群通过调节胆汁酸的代谢,影响NK细胞的功能。例如,某些肠道细菌(如卵形拟杆菌)将初级胆汁酸转化为次级胆汁酸,导致iso-LCA积累,从而削弱NK细胞的抗肿瘤活性<sup>[16]</sup>。

## 3 胆汁酸对淋巴细胞的影响

近年越来越多的研究表明,胆汁酸通过其代谢产物和受体激活,显著影响淋巴细胞的分化、功能和存活,进而调节机体的免疫反应。

### 3.1 对CD4<sup>+</sup> T细胞的影响

胆汁酸通过多种受体和代谢产物影响CD4<sup>+</sup> T细胞的分化和功能,促进免疫反应的调节和平衡。首先,胆汁酸通过激活核受体如FXR和TGR5,调节CD4<sup>+</sup> T细胞的免疫反应,减少促炎细胞因子的产生,进而减轻炎症<sup>[11]</sup>。其次,胆汁酸的代谢产物,特别是次级胆汁酸如异脱氧胆酸(isodeoxycholic acid, isoDCA)通过作用于树突状细胞,促进调节性T细胞(Treg)的生成,抑制促炎性辅助性T细胞(如Th17)的分化<sup>[16]</sup>。此外,胆汁酸还通过调节肠道菌群的组成,间接影响CD4<sup>+</sup> T细胞的分化和功能,维持肠道免疫系统的平衡<sup>[15]</sup>。上述多重调控效应表明胆汁酸在免疫调节与炎症控制中具有重要的潜在应用价值。

### 3.2 对CD8<sup>+</sup> T细胞的影响

胆汁酸通过多种机制影响CD8<sup>+</sup> T细胞的功能和存活,促进肿瘤免疫反应的调节。首先,胆汁酸的代谢产物和合成过程对CD8<sup>+</sup> T细胞的活性具有显著影响。研究发现,初级胆汁酸(如胆酸和鹅脱氧胆酸)和次级胆汁酸(如石胆酸和脱氧胆酸)对CD8<sup>+</sup> T细胞的作用不同:初级胆汁酸通过诱导氧化应激,降低CD8<sup>+</sup> T细胞的存活率和功能<sup>[17]</sup>;而次级胆汁酸LCA则通过激活内质网应激反应,抑制CD8<sup>+</sup> T细胞的功能。此外,UDCA能够拮抗这些抑制作用,

增强CD8<sup>+</sup> T细胞的活性。在肝癌模型中,通过敲除胆汁酸-CoA: 氨基酸 N-酰基转移酶(BAAT)降低共轭胆汁酸的水平,可以显著增强肿瘤特异性CD8<sup>+</sup> T细胞的浸润和功能,减缓肿瘤生长<sup>[17]</sup>。初级胆汁酸主要通过氧化应激抑制CD8<sup>+</sup> T细胞,而次级胆汁酸则通过内质网应激导致其功能障碍<sup>[18]</sup>。相反,熊去氧胆酸能够缓解这些抑制作用,增强CD8<sup>+</sup> T细胞的活性<sup>[19]</sup>。这些发现为通过调节胆汁酸代谢来改善肿瘤免疫治疗提供了新的思路。

#### 4 胆汁酸代谢及调控的关键限制因素及其研究进展

分析胆汁酸代谢和作用的关键限制因素具有重要应用价值和临床价值,比如 FXR、PPAR 等核受体,通过与胆汁酸的特异性结合,调控下游基因的表达,影响胆汁酸的合成、转运以及脂质代谢等关键环节;胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)、牛磺胆酸钠共转运蛋白(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)等转运蛋白,在胆汁酸的肝肠循环中扮演着核心角色,其功能的正常与否直接关系到胆汁酸的摄取、分泌与排泄,一旦出现异常,往往会引发严重的胆汁淤积性肝病和肝损伤;CYP 酶系作为胆汁酸合成途径中的关键催化酶,其活性变化对胆汁酸合成的速率和产物种类有着决定性影响。深入剖析这些关键限制因素及其研究进展,不仅有助于我们从分子层面揭示胆汁酸代谢的内在机制,还为开发针对胆汁酸相关疾病的创新治疗策略、药物以及临床干预提供了坚实的理论基础和全新的研究思路。

##### 4.1 FXR

FXR是核受体超家族的成员,具有典型的结构,包括N端的激活功能-1(activation function 1, AF-1)结构域、DNA结合结构域(DBD)、铰链区、C端的配体结合结构域(LBD)和配体依赖的激活功能-2(AF-2)结构域<sup>[20]</sup>。FXR在哺乳动物中有FXR $\alpha$ 和FXR $\beta$ 两个成员,FXR $\alpha$ 基因编码四个亚型,FXR $\alpha$ 1~4,人类和小鼠的FXR表达具有组织特异性,如人类肝脏组织优先表达FXR $\alpha$ 1和FXR $\alpha$ 2,小鼠肝脏组织优先表达FXR $\alpha$ 2或FXR $\alpha$ 4,肠道则表达FXR $\alpha$ 3和FXR $\alpha$ 4<sup>[21]</sup>。FXR是胆汁酸稳态的关键调节因子,通过激活下游效应分子,如小肠中的FGF15和肝脏中的小异二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP),抑制胆汁酸

合成相关基因的表达,如肝细胞中的CYP7A1和CYP8B1<sup>[22]</sup>。在肠道中,FXR激活可促进胆汁酸的吸收和分泌,调节肠道胆汁酸转运蛋白的表达,如顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT)、脂肪酸结合蛋白6(FABP6)、有机溶质转运蛋白 $\alpha$ 和 $\beta$ (OST $\alpha$ 和OST $\beta$ )等,以维持胆汁酸的平衡。在肝脏中,FXR激活可诱导BSEP、MRP2等转运蛋白的表达,促进胆汁酸从门静脉循环分泌到胆汁中。肠道菌群对胆汁酸的生物转化至关重要,FXR可调节肠道菌群对胆汁酸的修饰,如通过抑制细菌胆盐水解酶(BSHs)的活性,减少胆汁酸的去结合和进一步代谢,从而维持胆汁酸的稳态<sup>[23]</sup>。

##### 4.2 TGR5

TGR5是胆汁酸的主要膜受体之一,广泛表达于多种组织,包括肠道、肝脏、脂肪组织和免疫细胞。TGR5也是一种G蛋白偶联受体,主要响应胆汁酸类配体。其基因编码的蛋白在细胞膜上形成七次跨膜结构,这种结构使得TGR5能够高效地结合胆汁酸并触发下游信号通路<sup>[22]</sup>。TGR5的激活能够促进细胞内cAMP的生成,进而调节多种细胞功能,如促进肠道L细胞分泌胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1),增强能量消耗和脂质代谢<sup>[24]</sup>。此外,肠道中的TGR5的激活能够促进胆汁酸的重吸收和转运,维持胆汁酸池的稳态<sup>[25]</sup>。例如,TGR5激动剂能够增加肠道上皮细胞中ASBT的膜定位,从而促进胆汁酸的重吸收<sup>[26]</sup>。TGR5在调节免疫反应中也发挥重要作用,例如,在肠道中,TGR5的激活能够抑制炎症细胞的迁移和活化,减轻肠道炎症<sup>[24]</sup>。此外,TGR5还能够调节免疫细胞的极化,促进抗炎细胞因子的分泌<sup>[27]</sup>。在肝脏中,TGR5的激活能够减轻肝细胞的炎症反应,保护肝脏免受胆汁酸毒性损伤。例如,研究发现,TGR5在胆管上皮细胞中的表达下调与原发硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)的发病密切相关<sup>[28]</sup>。

##### 4.3 PPAR

PPARs是研究最深入的脂肪酸活化核受体,包括以下三种亚型:PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 和PPAR $\delta$ (也称为PPAR $\beta$ ),与FXR相互作用,协同参与调节脂肪酸的摄取、氧化和代谢,共同调节脂质代谢相关基因的表达,如SREBP-1c、PPAR $\gamma$ 等,从而影响甘油三酯、胆固醇等脂质的代谢水平<sup>[26]</sup>。既往研究表明PPAR $\alpha$ 、

$\beta$  和  $\gamma$  参与脂肪酸的氧化和代谢,而胆汁酸的代谢也与脂肪酸代谢密切相关,因此 PPAR 在胆汁酸代谢中具有协同作用<sup>[29]</sup>。另有研究表明 FXR 激活可抑制脂肪生成相关基因的表达,如 SREBP-1c,从而减少脂肪酸的合成;而 PPAR $\gamma$  激动剂可用于胰岛素增敏,调节脂肪代谢。因此,PPAR 参与调控胆汁酸的生成和分解平衡<sup>[23]</sup>。胆汁酸激活 FXR 后,可诱导 FGF15/FGF19 的分泌,这些因子通过与 FGFR4- $\beta$ -klotho 受体复合物结合,调节 PPAR 的活性,因此 FXR-FGF15/19 信号轴在胆汁酸代谢和肝脏疾病中起着重要作用,FGF15/FGF19 可调节肝脏中的脂质代谢和细胞增殖,同时也可能影响 PPAR 的活性<sup>[30]</sup>。

#### 4.4 BSEP

BSEP(ABCB11)是一种 ATP 结合盒转运蛋白,表达于肝细胞,可将胆盐排到肝脏的胆小管中。它有两个跨膜结构域(TMDs),每个由六个跨膜螺旋组成,还有两个核苷酸结合结构域(NBDs)。NBDs 含有一个功能性核苷酸结合位点(NBS2)和一个简并核苷酸结合位点(NBS1)。BSEP 是参与胆盐肝肠循环的转运蛋白,位于肝细胞顶膜,负责将多种胆盐逆浓度梯度转运到胆小管,其功能与另外两种 ABC 转运蛋白 ABCB4 和 ABCG5/G8 密切相关,对胆汁形成至关重要,它们共同介导胆汁中主要胆汁成分(胆盐、磷脂酰胆碱和胆固醇)的流出,这些成分在胆汁中形成混合胶束。BSEP 功能障碍(由突变或药物诱导)常与严重的胆汁淤积性肝病相关。突变会损害 BSEP 活性,导致肝细胞内胆盐积累,最终引发肝细胞坏死或凋亡,导致轻度良性复发性肝内胆汁淤积2型(BRIC2)到严重进行性家族性肝内胆汁淤积2型(PFIC2)等疾病。此外,药物抑制 BSEP 功能可导致药物性肝损伤(DILI),发展为胆汁淤积和混合性肝损伤模式,如常用药物格列本脲(glibenclamide)可抑制 BSEP,可能在易感患者中引起药物性肝损伤(DILI)<sup>[31]</sup>。在研究曼氏血吸虫感染的实验中发现,Bsep 基因敲除小鼠感染后,肝脏炎症和纤维化减轻,寄生虫繁殖率降低。这表明 BSEP 缺失及由此导致的胆汁酸组成和血液 pH 变化与寄生虫繁殖能力下降有关,进而影响疾病进程<sup>[32]</sup>。在大鼠肝门部胆管癌模型研究中发现,肝门部胆管癌组织中 BSEP 表达明显低于对照组和假手术组。BSEP 通常表达于胆管,在胆汁酸

排泄、胆汁酸浓度稳定及胆汁酸进入肠肝循环中起重要作用,其表达水平变化可能与胆管癌的发生发展相关<sup>[33]</sup>。

#### 4.5 NTCP

NTCP 是一种重要的转运蛋白,人的 NTCP 基因长度为 21.4 kb,定位于染色体 6q24 和 14q24,编码长 349 个氨基酸,具有 9 个跨膜结构域的多重跨膜蛋白。NTCP 主要位于肝细胞的基底外侧膜上,也是乙肝病毒(HBV)和丁肝病毒(HDV)入侵人体肝细胞的共同受体<sup>[34]</sup>。在人类肾小球足细胞(HPCs)上也有表达<sup>[35]</sup>。在肝脏中,NTCP 负责胆汁酸的摄取和转运,在胆汁酸的肝肠循环中起着关键作用。血清 TCA 浓度可作为肝损伤的敏感标志物,其敏感性甚至可能超过血清 AST/ALT 活性。这表明 NTCP 对胆汁酸的摄取和转运功能与肝脏健康密切相关,NTCP 功能异常可能影响胆汁酸代谢,进而反映在血清胆汁酸浓度的变化<sup>[36]</sup>。

## 5 总结与展望

本文分析胆汁酸代谢介导免疫调控及药物干预的进展。胆汁酸作为胆固醇代谢产物,不仅参与脂质吸收,还能调节代谢与炎症,维持肝肠稳态。胆汁酸发挥多方面的免疫调节作用,在髓系细胞中,胆汁酸通过多种途径调节单核-巨噬细胞、树突状细胞、MDSCs 和中性粒细胞的功能与表型;在淋巴细胞中,胆汁酸也能调控 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的分化和功能。胆汁酸通过其受体(如 FXR、TGR5、PPAR 等)及调控其合成、转运与代谢的关键分子(如 BSEP、NTCP、CYP 酶系等)发挥作用。这些胆汁酸受体和合成调控关键蛋白分子不仅影响机体的病理生理功能,还可能作为药物靶点,如 FXR 受体激动剂奥贝胆酸被开发用于原发性硬化性胆管炎治疗。未来需进一步阐明胆汁酸与免疫细胞相互作用的精细分子机制,深入解析肠道菌群与胆汁酸的双向调控网络,开发更多以胆汁酸代谢为靶点的创新治疗策略,探索联合用药方案,并加速基础研究向临床应用的转化。特别是建立基于生物标志物的筛选和评价体系,不仅有助于摸索胆汁酸代谢异常相关疾病发病机制和生命科学研究的思路和方法,而且有助于推进胆汁酸相关通路蛋白的药物开发,为炎症性肠病、代谢性疾病和肿瘤防治提供新方向。

## 参考文献

- [1] Li T, Chiang JYL. Bile acid signaling in metabolic and inflammatory diseases and drug development. *Pharmacol Rev*, 2024, 76: 1221–53.
- [2] Cai J, Sun LL, Gonzalez FJ. Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis. *Cell Host Microbe*, 2022, 30: 289–300.
- [3] Chen ML, Takeda K, Sundrud MS. Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation. *Mucosal Immunol*, 2019, 12: 851–61.
- [4] Mohanty I, Allaband C, Mannochio-Russo H, et al. The changing metabolic landscape of bile acids-keys to metabolism and immune regulation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, 21: 493–516.
- [5] Liu Y, Xu J, Ren X, et al. Cholecystectomy-induced secondary bile acids accumulation ameliorates colitis through inhibiting monocyte/macrophage recruitment. *Gut Microbes*, 2022, 14: 2107387.
- [6] Wu R, Yuan X, Li X, et al. The bile acid - activated retinoic acid response in dendritic cells is involved in food allergen sensitization. *Allergy*, 2021, 77: 483–98.
- [7] Oleszycka E, O'Brien EC, Freeley M, et al. Bile acids induce IL-1 $\alpha$  and drive NLRP3 inflammasome-independent production of IL-1 $\beta$  in murine dendritic cells. *Front Immunol*, 2023, 14: 1285357.
- [8] Hu J, Wang C, Huang X, et al. Gut microbiota-mediated secondary bile acids regulate dendritic cells to attenuate autoimmune uveitis through TGR5 signaling. *Cell Rep*, 2021, 36: 109726.
- [9] Zhang H, Liu Y, Bian Z, et al. The critical role of myeloid-derived suppressor cells and FXR activation in immune-mediated liver injury. *J Autoimmun*, 2014, 53: 55–66.
- [10] Sun L, Yang N, Liu Z, et al. Cholestasis-induced phenotypic transformation of neutrophils contributes to immune escape of colorectal cancer liver metastasis. *J Biomed Sci*, 2024, 31: 66.
- [11] Campbell C, Mckenney PT, Konstantinovskiy D, et al. Bacterial metabolism of bile acids promotes generation of peripheral regulatory T cells. *Nature*, 2020, 581: 475–79.
- [12] Jia W, Li Y, Cheung KCP, et al. Bile acid signaling in the regulation of whole body metabolic and immunological homeostasis. *Sci Chin Life Sci*, 2023, 67: 865–78.
- [13] Wammers M, Schupp AK, Bode JG, et al. Reprogramming of pro-inflammatory human macrophages to an anti-inflammatory phenotype by bile acids. *Sci Rep*, 2018, 8: 255.
- [14] Gujral JS, Farhood A, Bajt ML, et al. Neutrophils aggravate acute liver injury during obstructive cholestasis in bile duct-ligated mice. *Hepatology*, 2003, 38: 355–63.
- [15] Liu S, Gou H, Wei H, et al. Cholecystohepatic shunt pathway reduces secondary bile acid accumulation to enhance natural killer T cell-mediated anti-hepatocellular carcinoma immunity. *J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 39: 1684–94.
- [16] Varanasi SK, Chen D, Liu Y, et al. Bile acid synthesis impedes tumor-specific T cell responses during liver cancer. *Science*, 2025, 387: 192–201.
- [17] Huang D, Xiong M, Xu X, et al. Bile acids elevated by high-fat feeding induce endoplasmic reticulum stress in intestinal stem cells and contribute to mucosal barrier damage. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 529: 289–95.
- [18] Ma C, Han M, Heinrich B, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. *Science*, 2018, 360: eaan5931.
- [19] Wei H, Suo C, Gu X, et al. AKR1D1 suppresses liver cancer progression by promoting bile acid metabolism-mediated NK cell cytotoxicity. *Cell Metab*, 2025, 37: 1103–18.e7.
- [20] Jiang L, Zhang H, Xiao D, et al. Farnesoid X receptor (FXR): Structures and ligands. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19: 2148–59.
- [21] Meadows V, Yang Z, Basaly V, et al. FXR friend-ChIPs in the enterohepatic system. *Semin Liver Dis*, 2023, 43: 267–78.
- [22] Castellanos-Jankiewicz A, Guzmán-Quevedo O, Fénelon VS, et al. Hypothalamic bile acid-TGR5 signaling protects from obesity. *Cell Metab*, 2021, 33: 1483–92.
- [23] Stofan M, Guo GL. Bile acids and FXR: Novel targets for liver diseases. *Front Med*, 2020, 7: 544.
- [24] Ding L, Yang Q, Zhang E, et al. Notoginsenoside Ft1 acts as a TGR5 agonist but FXR antagonist to alleviate high fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11: 1541–54.
- [25] Hong T, Zou J, He Y, et al. Bisphenol A induced hepatic steatosis by disturbing bile acid metabolism and FXR/TGR5 signaling pathways via remodeling the gut microbiota in CD-1 mice. *Sci Total Environ*, 2023, 889: 164307.
- [26] Henry Z, Meadows V, Guo GL. FXR and NASH: an avenue for tissue-specific regulation. *Hepatol Commun*, 2023, 7: e0127.
- [27] Li W, Zhuang T, Wang Z, et al. Red ginseng extracts ameliorate high-fat diet-induced obesity and insulin resistance by activating the intestinal TGR5-mediated bile acids signaling pathway. *Phytomedicine*, 2023, 119: 154982.
- [28] Reich M, Spomer L, Klindt C, et al. Downregulation of TGR5 (GPBAR1) in biliary epithelial cells contributes

- to the pathogenesis of sclerosing cholangitis. *J Hepatol*, 2021, 75: 634–46.
- [29] Christofides A, Konstantinidou E, Jani C, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses. *Metabolism*, 2021, 114: 154338.
- [30] Katafuchi T, Makishima M. Molecular basis of bile acid-FXR-FGF15/19 signaling axis. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 6046.
- [31] Liu H, Irobalieva RN, Kowal J, et al. Structural basis of bile salt extrusion and small-molecule inhibition in human BSEP. *Nat Commun*, 2023, 14: 7296.
- [32] Macháček T, Fuchs CD, Winkelmann F, et al. Bsep/Abcb11 knockout ameliorates *Schistosoma mansoni* liver pathology by reducing parasite fecundity. *Liver Int*, 2023, 43: 2469–78.
- [33] Zhang MY, Wang JP, He K, et al. Bsep expression in hilar cholangiocarcinoma of rat model. *Sci Rep*, 2021, 11: 2861.
- [34] Salhab A, Amer J, Lu Y, et al. Sodium<sup>+</sup>/taurocholate cotransporting polypeptide as target therapy for liver fibrosis. *Gut*, 2022, 71: 1373–85.
- [35] Wang L, Wang C, Wang X, et al. Hepatitis B virus-targeting sodium taurocholate cotransporting polypeptide mediates HBV infection and damage in human renal podocytes. *Microbiol Spectr*, 2024, 12: e0136523.
- [36] Yang H, Yang T, Ding J, et al. Taurocholic acid represents an earlier and more sensitive biomarker and promotes cholestatic hepatotoxicity in ANIT-treated rats. *J Appl Toxicol*, 2024, 44: 1742–60.