

胆汁酸代谢与结直肠息肉发生的相关性探讨

董书辰^{1,2*}, 邓晓颖³, 姜相君^{2#}

¹山东第一医科大学(山东省医学科学院), 山东 济南

²青岛市市立医院, 山东 青岛

³济南市槐荫人民医院, 山东 济南

Email: 750706612@qq.com, #drxj@163.com

收稿日期: 2021年5月1日; 录用日期: 2021年5月13日; 发布日期: 2021年6月7日

摘要

目前结直肠息肉(Colorectal polyp, CRP)发病率高且发病机制复杂, 高脂饮食、遗传因素、肠道炎症反应及胆汁酸的代谢等多种因素与CRP的发病均有一定的相关性。胆汁酸(Bile acid, BA)作为人体消化液中胆汁的重要组成部分, 其在体内的合成代谢及循环与CRP的发生有着密切的关系, 本文主要阐述胆汁酸代谢与结直肠息肉的发生与研究进展, 为结直肠息肉的精准防治提供新的思路和方法。

关键词

结直肠息肉, 结直肠癌, 胆汁酸, 脱氧胆酸, TGR5, FXR

The Relationship between Bile Acid Metabolism and Colorectal Polyps

Shuchen Dong^{1,2*}, Xiaoying Deng³, Xiangjun Jiang^{2#}

¹Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan Shandong

²Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

³Huaiyin People's Hospital, Jinan Shandong

Email: 750706612@qq.com, #drxj@163.com

Received: May 1st, 2021; accepted: May 13th, 2021; published: Jun. 7th, 2021

Abstract

At present, colorectal polyp (Colorectal polyp, CRP) has a high incidence and complicated patho-

*第一作者。

#通讯作者。

genesis. Many factors such as high-fat diet, genetic factors, intestinal inflammation and bile acid metabolism are all related to the pathogenesis of CRP. Bile acid (BA) is an important part of bile in human digestive juice. Its anabolism and circulation in the body are closely related to the occurrence of CRP. This article mainly discusses the occurrence and research of bile acid metabolism and colorectal polyps. Progress provides new ideas and methods for the precise prevention and treatment of colorectal polyps.

Keywords

Colorectal Polyps, Colorectal Cancer, Bile Acid, Deoxycholic Acid, TGR5, FXR

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着近年来我国经济水平显著提升,居民饮食结构也进一步改善,逐步向高脂高蛋白的西方饮食转化,在此基础上,我国结直肠息肉(Colorectal polyp, CRP)的发病人数越来越多,患病率处于上升趋势,CRP虽然属于人体肠道内的良性肿瘤,但研究发现一类特殊的息肉病理类型——腺瘤性息肉(Colorectal adenomatous polyp, CAP)是结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)的癌前病变。1947年Morson提出了腺瘤-不典型增生-癌的假说,此假说目前已得到全世界各专家认可,是CRC发病的主要模式之一,据相关数据统计,CRC病人中约75%是由CAP转化而来,早期切除息肉可使结直肠癌的发病风险降低约85% [1] [2]。年龄、性别、吸烟、饮酒、饮食结构、遗传因素、肠道炎症反应及胆汁酸的代谢等多种因素对于CRP的发病均有一定的相关性。胆汁酸(Bile acid, BA)作为人体消化液中胆汁的重要组成部分,其在体内的合成代谢及循环与CRP的发生有着密切的关系,本文主要阐述胆汁酸代谢与结直肠息肉的发病机制与研究进展。

2. 结直肠息肉

结直肠息肉是局部突出于结直肠内壁黏膜的赘生物,分为有蒂和无蒂两类,在未进行医学病理诊断前统称为CRP [3]。腺瘤根据不典型增生程度,分为低度上皮内瘤变(包括轻度/中度不典型增生)和高度上皮内瘤变(称为肉眼不典型增生或原位癌),也根据其结构外观分为管状腺瘤、绒毛状腺瘤、管状-绒毛状腺瘤和锯齿状腺瘤。其他组织学息肉占比较低,包括错构瘤、脂肪瘤、平滑肌瘤、增生性及炎性息肉。腺瘤性息肉临床发病率较其他非腺瘤性息肉高,且癌变的风险更大[4],在结直肠息肉的总发生率中占比为40%~65%,非肿瘤性息肉虽然发病率及癌变风险均较低,但可以通过多种方式影响及作用后转化为CAP [5],一般认为从CAP发展到癌需要数年甚至十年之久[6]。近十年来我国结直肠癌发病人数总计增长了约34%,占恶性肿瘤发病率的第五名[7],当前我国正在进入老龄化社会,但区域医疗水平及各项服务设施仍不平衡,胃肠镜的普及率也远未达到欧美日等先进国家标准,而我国肠镜检查的设备及技术却在不断更新提高,越来越多的消化科医生也对内镜操作进行了系统的培训及考核,肠息肉的检出率较前有明显进步,尽早完善检查发现并切除CRP,可以有效的降低患结直肠癌的风险,也将成为预防其发生的重点。

3. 胆汁酸代谢

胆汁酸作为机体消化液中的重要组成成分,由亲水性的羟基和羧基与疏水性的甲基和烃核共同组成,

这就使其具有界面分子的活性特征，一方面可以促进脂类物质的乳化，帮助其消化、吸收、转运；另一方面，作为重要的信号传导分子，可以通过多种作用来调控机体的代谢反应。

1) 胆汁酸的分类: BA 的分类主要依据其结构与来源, 根据 BA 的结构可以分为游离型以及结合型, 游离型 BA 包括胆酸(CA)、脱氧胆酸(DCA)、鹅脱氧胆酸(CDCA)、石胆酸(LCA); 结合型 BA 包括甘氨酸胆酸、甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺胆酸和牛磺鹅脱氧胆酸。根据胆汁酸的来源又可以分为初级胆汁酸(Primary bile acid, PBC)和次级胆汁酸(Secondary bile acid, SBA), 初级胆汁酸包括 CA 及 CDCA, 通过肠道中不同的菌群的进行的一系列脱羟基去偶联作用, 形成次级胆汁酸 DCA 及 LCA。

2) 胆汁酸的合成: 胆固醇在进入肝脏后, 经过一系列酶促还原反应, 生成胆汁酸。其合成途径主要为经典途径和替代途径, BA 的合成主要以经典途径为主, 该途径的调节启动起点为胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1), 经过一系列复杂的化学酶促反应生成 CA 和 CDCA。替代途径主要通过激活甾醇 27 α 羟化酶, 将胆固醇转化成 27-羟基胆固醇, 在肝脏、类固醇合成组织以及巨噬细胞中非特异性氧化甾醇羟化后形成初级胆汁酸。另外, 极少量人体肝脏内的非 CYP450 辅酶中的类固醇 25-羟化酶及人体大脑中所存在的类固醇 24-羟化酶等都可以直接参与胆汁酸的氧化与合成过程。

3) 胆汁酸的肝肠循环: BA 最先于肝细胞中合成, 经胆汁酸盐输出泵(BSEP)通过小管膜排泄, 并于胆囊中储藏起来, 摄入食物后胆汁酸分泌入小肠, 在肠腔中充当洗涤剂和信号分子的作用, 在回肠远端再由钠依赖性胆汁酸转运蛋白(ASBT)主动重吸收。重吸收的 BAs 从顶端进入肠上皮细胞的基底外侧膜, 并通过有机溶质转运蛋白 α/β 异源二聚体(OST α/β)转运到门脉循环中, 最终在牛磺胆酸钠转运多肽(NTCP)的帮助下进入肝细胞, 从而建立起胆汁酸的肠肝循环。

4. 胆汁酸及代谢产物对于结直肠息肉形成的分析

大量的研究表明胆汁酸及其代谢产物对于结直肠黏膜具有一定的双向作用, 其一方面能够通过抑制肠道菌的活动保护肠道上皮免受破坏, 减少肠黏膜的炎症反应; 另一方面胆汁酸及其代谢产物本身所具有的毒性作用可以诱导产生活性氧簇(ROS)和活性氮簇(RNS)损伤肠上皮, 使细胞膜和细胞内线粒体破坏, 细胞内修复酶的功能也会受此影响, 细胞内 DNA 产生损伤, 导致上皮细胞的异常增殖, 从而加速 CRP 的形成。

1) 胆汁酸及其代谢产物对于结直肠息肉形成的抑制作用: 研究发现, 阻塞胆汁流通后可以导致部分肠道菌加快增殖并产生移位, 在给予胆汁酸后细菌的增殖及移位均有不同程度的减弱, 这说明 BA 有限制部分肠道菌的定植及增殖功能, 从而帮助减轻其对肠上皮产生的炎症反应。有研究人员发现, 胆汁酸及其代谢产物也具有直接破坏部分肠道菌细胞膜的功能, 从而起到直接杀伤细菌的作用[8]。多项研究表明 DCA 及 LCA 在抑制肠道内艰难梭菌的增殖中起到很大的作用[9]。CA 与 UDCA 也可以通过降低疏水性胆汁酸的比例间接保护肠上皮细胞, 减弱因上皮细胞破坏而产生的不典型增生的作用。Hess 等[10]在研究中发现可以通过减少 DCA/UDCA 值, 使得肠道内亲水性的胆汁酸进一步升高, 通过下调 MAPKs 通路, 减弱肠上皮的异常增殖, 降低 CRP 形成的风险。

2) 胆汁酸及其代谢产物对于结直肠息肉形成的促进作用: 大量研究表明胆汁酸与 CRP 发生有紧密的联系, 过多的胆汁酸进入肠道使机体活性氧簇(ROS)和活性氮簇(RNS)数量显著增加, 对结直肠上皮产生一定的细胞毒性作用, 易造成细胞膜和细胞内线粒体破坏, 细胞内修复酶的功能也会受此影响, 其最终会导致细胞内 DNA 的损伤, 基因组的稳定性也受到一定程度的破坏, 基因突变机率也会增加[11] [12]。已经有多项研究证实胆酸和鹅脱氧胆酸能够激活人体内的肥大细胞, 其具备的洗涤剂特点可以对体内细胞膜中的磷脂进行溶解, 受刺激后产生的组胺、类胰蛋白酶等相关炎性介质, 可以通过激活蛋白酶受体, 破坏肠道粘膜屏障使肠上皮通透性增加, 易造成肠壁细胞出现不可逆的损伤[13]。研究发现几乎所有

的胆汁酸都有助于促进链球菌在结直肠黏膜的定植，而胆酸及鹅脱氧胆酸又是艰难梭菌生长必需的营养成分，有害的肠道菌通过介导一系列的炎症反应，将会进一步损伤肠壁上皮细胞[14] [15]。REDDY [16]早在 1977 年就已经证实了 CRP 及 CRC 患者粪便内的次级胆汁酸的平均含量明显高于一般正常人群，因此考虑胆汁酸是 CRC 的辅助诱变因素。过多的食用高脂质的肉类及高脂质的饮食也是导致 CRP 发病的一个重要危险因素，高脂饮食不仅加快了人体胆汁的合成与分泌，使得 PBC 在肠道内含量不断增加；另一方面高脂饮食也易使得肠道内的部分肠道菌群加快活动与增殖，并通过一系列脱羟基去偶联的作用使得肠道内 SBA 的含量明显增加，特别是 DCA 的浓度水平[17]。肠道内高浓度的 DCA 可以通过产生氧化应激作用破坏肠黏膜屏障，从而引起肠上皮细胞的损伤，并激活 EGFR 及 WNT 通路，抑制肠上皮的凋亡并增强细胞的增殖能力[18]。DCA 也可以通过干扰细胞内线粒体的活动等方式直接刺激启动核因子- κ B (NF- κ B)通路，促进了肠道中的炎症反应的发生，并导致一些拮抗凋亡的特定性突变细胞 DNA 的过度受损，使其逐步演变为息肉及恶性肿瘤[19]。国外一项 META 分析表明胆囊结石患者和 CRP 的发病之间具有密切的相关性，这与胆囊切除后并没有直接的关联，研究结论显示胆囊结石患者含有比健康人更多的 DCA，而高浓度的 DCA 会加速 CRP 的形成[20]。M. Barone 等[21]在小鼠结肠上皮细胞模型中已经表明了小鼠肠道内的胆汁酸对结肠上皮细胞具有直接促增生功能；Daniela 等[22]研究结果表明，脱氧胆酸可以通过诱导 LT97 结肠腺瘤细胞中的 C-fos 和 Cox-2 基因上调，而 C-fos 基因与细胞的异常增殖之间存在着直接的关系，Cox-2 基因更是恶性肿瘤细胞的代谢产物，这就充分说明了 DCA 可以使得腺瘤更易于向癌进行转化。Zhu 等[23]研究发现 DCA 能够通过 PKC 的途径诱导激活 Cox-2，且 Cox-2 的激活可以显著地增加结直肠上皮细胞的增殖性，加快对肠上皮细胞的破坏。Dianhua Qiao 等[24]研究表明，DCA 可以通过蛋白激酶来抑制 p53 基因，且 p53 基因是属于其中一类对肿瘤具有抑制效果的基因，对其进行抑制将会使 CRC 的发生风险显著增高。

5. 胆汁酸受体对结直肠息肉形成的影响

胆汁酸在人体中主要通过两个受体影响其功能，分别是法尼酯 X 受体(FXR)和 G 蛋白偶联受体(TGR5)。以下通过对两个受体的介绍，分析其对 CRP 形成的影响。

1) G 蛋白偶联胆汁酸受体 1 (GPBAR1)即 TGR5 (膜受体)，是 2003 年日本学者 Kawamata 通过利用人类脾脏的 cDNAs，从而在人类基因库中探测到的[25] [26]。TGR5 在人体中多个组织中均有表达，在整个肠道中表达水平较高，尤以回肠为甚。BA 是内源性 TGR5 的天然配体，LCA 对其亲和力最强，其次分别为 DCA、CDCA、CA [27]。激活后的 TGR5 可以有效调节机体内胆汁酸、糖类、脂类的代谢，起到抑制肠道炎症、维护肠壁上皮屏障、维持细胞正常的生理活动的作用[28]。Xia [29]根据研究实验结果分析发现，激活后的 TGR5 可以有效地促进体内 cAMP 受体水平的快速提高，cAMP 受体水平的快速升高能够有效地诱导肠上皮内表面 ASBT 的正常转运功能，不仅增加了机体对 BA 的重吸收效果，也改善了 BA 在机体的代谢作用，激活后的 TGR5 可以通过抑制核因子- κ B (NF- κ B)，减少 Kupffer 细胞释放促炎因子，有助于维持肠上皮物理及化学屏障不受破坏。Cipriani 等[30]发现，TGR5 选择性的激动剂可以帮助维持肠上皮的完整性，可以有效的减轻肠道内的炎症反应。实验证明，TGR5 基因敲除小鼠结肠组织出现黏膜细胞的分布与动力学的改变，容易加剧巨噬细胞在局部肠道内的聚集，易产生严重的炎症反应，同时结肠紧密连接的分子结构(Zonulin-1 蛋白和 Occludin 蛋白)也出现显著破坏，导致肠道上皮的通透性增加。Keitel 等[31]研究显示，胆汁酸可以有效激活肝脏内 Kupffer 细胞的 TGR5，使细胞水平的 cAMP 显著升高，使得 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子分泌减少，这提示 TGR5 的激活具有一定的抗炎效果。然而在 CAP 的发病进程中 TGR5 的作用尚不明确，仍需进一步研究。

2) 法尼酯 X 受体(FXR)是胆汁酸、脂类物质和葡萄糖等营养物质的主要调节剂，属于核受体(NR)超

家族的成员, 分类为 NR1H4。有两个已知的 FXR 基因, 分别称为 FXR α 和 FXR β , FXR α 是人类中是保守的, 由于启动子的使用不同和 RNA 的可变剪接, 其编码四种 FXR α 亚型。FXR 蛋白具有典型的 NR 结构, 该结构由模块化结构域组成, 包括 N 端不依赖配体的转录激活 AF1 域, DNA 结合域(DBD), 铰链区和 C 端配体结合域(LBD) [32]。FXR 受体主要分布于小肠、肝脏、肾脏和肾上腺等相关组织, 其中分布最为广泛的是回肠[33]。研究发现 FXR 在生理浓度下可以与 BA 相结合, 其两者相互作用可以协同活化因子和抑制辅助因子的募集, 说明 BA 是内源性 FXR 的配体。不同类型的 BA 对于肠道 FXR 的激活程度也不尽相同, 强度由强及弱依次为 CDCA、DCA、LCA, 此外 UDCA 对 FXR 受体有显著的抑制作用。FXR 也被称为 BA 的传感器, 它通过控制 BA 的合成, 转运和代谢维持 BA 在体内平衡中起关键作用[34]。FXR 受体在机体被激活后, 一方面上调 FGF15/19 (小鼠为 FGF15, 人类为 FGF19), FGF15/19 经门静脉到达肝脏后, 通过抑制 CYP7A1 的活性, 减少胆汁酸的合成, 同时肠道内的胆汁酸含量也因此降低[35]; 另一方面, 被激活的肠道 FXR 能够抑制 ASBT, 促进 BA 的排泄。激活后的 FXR 受体在回肠中调节几种基因的产物, 其中包括 Ang1、iNos 和 IL-18, 多种活性物质可以建立起抗菌作用, 避免肠上皮屏障受到肠道菌群的破坏[36]。实验证明, 在结肠炎的小鼠中, 应用 FXR 激动剂 INT-747 可明显减轻肠道炎症反应, 改善受损的肠黏膜屏障, 降低肠上皮细胞的通透性; 作为对照, FXR 敲除的小鼠应用 FXR 激动剂后, 结肠炎症未有明显改善。Gadaleta 等[37]研究发现, 激活 FXR 可以抑制肠黏膜细胞分泌 INF- γ 、IL-17、TNF- α 等炎症因子, 具有减轻肠道炎症反应, 抑制肠上皮通透性增加, 减少杯状细胞消亡的功能。FXR 受体表达缺失对于 CAP 的发生也有一定的意义, 在 CAP 中, FXR mRNA 表达较正常黏膜组织降低, 而在 CRC 的中其表达进一步减少, FXR 基因缺失使小鼠模型的肠道肿瘤数目增加、体积增大[38]。De Gottardi 等[39]对于 CAP 及 CRC 的患者进行了大样本的对照研究, 其中 FXR 在各个细胞内的表达水平均不相同, 在 CAP 中, FXR 的 mRNA 表达比正常肠镜检查结果阴性的人群减少 5 倍, 在 CRC 阶段 FXR 的 mRNA 表达下降了将近 10 倍。在 FXR 过度表达的肿瘤动物学模型中, FXR 受体的激活能够有效的限制恶性肿瘤细胞的异常增殖, 并加快其凋亡, 对恶性肿瘤的发展起到明显的抑制作用[40] [41]。FXR 在阻止一部分肠道菌群移位中也有显著的效果, 其主要是通过产生抗菌肽及维持肠道内的酸碱度, 使肠壁化学屏障稳定, 抑制部分肠道菌的过度增殖[42] [43]。可以看出, FXR 受体对于肠道炎症、细胞增殖及凋亡、结直肠息肉的发生发展方面有着重要意义。

6. 展望

综上所述, 胆汁酸及其代谢产物在抑制某些肠道菌的活动及增殖上虽然起到了保护肠上皮的积极作用, 但其对于肠上皮通透性的增加、肠黏膜屏障的破坏以及肠上皮细胞异常的增殖产生了更为消极的影响。TGR5 及 FXR 两个胆汁酸受体可以有效地调节肠道炎症反应, 对于肠上皮细胞的增殖及凋亡、息肉及肿瘤发生与发展产生了一定的影响, 其可能存在对机体的进一步作用, 研究认识尚不足, 随着科研人员的不断发现, 胆汁酸及其代谢产物与胆汁酸受体在肠道免疫调节作用、息肉的发生与发展的问题将会有新的突破, TGR5 及 FXR 受体也可以作为新的治疗靶点, 为 CRP 的预防及治疗提供新的方法和思路。

参考文献

- [1] 董一凡, 郭涛, 杨红, 钱家鸣, 李景南. 幽门螺杆菌感染与结直肠息肉及结直肠癌的相关性分析[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(2): 139-142.
- [2] Cappell, M.S. (2008) Reducing the Incidence and Mortality of Colon Cancer: Mass Screening and Colonoscopic Polypectomy. *Gastroenterology Clinics of North America*, **37**, 129-160. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2007.12.003>
- [3] Oines, M., Helsingen, L.M., Bretthauer, M. and Emilsson, L. (2017) Epidemiology and Risk Factors of Colorectal Po-

- lyps. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **31**, 419-424. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.06.004>
- [4] Cai, B., Liu, Z., Xu, Y., Wei, W. and Zhang, S. (2015) Adenoma Detection Rate in 41,010 Patients from Southwest China. *Oncology Letters*, **9**, 2073-2077. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3005>
- [5] Lam, K.Y., Chan, S.Y. and Leung, M. (2014) Synchronous Colorectal Cancer: Clinical, Pathological and Molecular Implications. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 6815-6820. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i22.6815>
- [6] Irvani, S., Kashfi, S.M.H., Azimzadeh, P. and Lashkari, M.H. (2014) Prevalence and Characteristics of Colorectal Polyps in Symptomatic and Asymptomatic Iranian Patients Undergoing Colonoscopy from 2009-2013. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **15**, 9933-9937. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.22.9933>
- [7] Martin, O.C., Lin, C., Naud, N., Tache, S., Raymond-Letron, I., Corpet, D.E., et al. (2015) Antibiotic Suppression of Intestinal Microbiota Reduces Heme-Induced Lipoperoxidation Associated with Colon Carcinogenesis in Rats. *Nutrition and Cancer*, **67**, 119-125. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.976317>
- [8] Kurdi, P., Veen, H.W.V., Tanaka, H., Mierau, I., Konings, W.N., Tannock, G.W., et al. (2000) Cholic Acid Is Accumulated Spontaneously, Driven by Membrane Delta pH, in Many Lactobacilli. *Journal of Bacteriology*, **182**, 6525-6528. <https://doi.org/10.1128/JB.182.22.6525-6528.2000>
- [9] Weingarden, A.R., Dosa, P.I., DeWinter, E., Steer, C.J., Shaughnessy, M.K., Johnson, J.R., et al. (2016) Changes in Colonic Bile Acid Composition Following Fecal Microbiota Transplantation Are Sufficient to Control *Clostridium difficile* Germination and Growth. *PLoS ONE*, **11**, e0147210. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147210>
- [10] Hess, L.M., Krutzsch, M.F., Guillen, J., Chow, H.H., Einspahr, J., Batta, A.K., et al. (2004) Results of a Phase I Multiple-Dose Clinical Study of Ursodeoxycholic Acid. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **13**, 861-867.
- [11] Huang, C., Guo, Y. and Yuan, J. (2014) Dietary Taurine Impairs Intestinal growth and Mucosal Structure of Broiler Chickens by Increasing Toxic Bile Acid Concentrations in the Intestine. *Poultry Science*, **93**, 1475-1483. <https://doi.org/10.3382/ps.2013-03533>
- [12] Nijmeijer, R.M., Gadaleta, R.M., Van Mil, S.W.C., van Bodegraven, A.A., Crusius, J.B.A., Dijkstra, G., et al. (2011) Farnesoid X Receptor (FXR) Activation and FXR Genetic Variation in Inflammatory Bowel Disease. *PLoS ONE*, **6**, e23745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023745>
- [13] Martínez, C., González-Castro, A. and Vicario, M. (2012) Cellular and Molecular Basis of Intestinal Barrier Dysfunction in the Irritable Bowel Syndrome. *Gut & Liver*, **6**, 305-315. <https://doi.org/10.5009/gnl.2012.6.3.305>
- [14] Aymeric, L., Donnadieu, F., Mulet, C., du Merle, L., Nigro, G., Saffarian, A., et al. (2017) Colorectal Cancer Specific Conditions Promote *Streptococcus gallolyticus* Gut Colonization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **115**, E283-E291. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715112115>
- [15] Theriot, C.M., Koenigsknecht, M.J., Carlson Jr., P.E., Hatton, G.E., Nelson, A.M., Li, B., et al. (2014) Antibiotic-Induced Shifts in the Mouse Gut Microbiome and Metabolome Increase Susceptibility to *Clostridium difficile* Infection. *Nature Communications*, **5**, Article No. 3114. <https://doi.org/10.1038/ncomms4114>
- [16] Reddy, B.S., Simi, B., Patel, N., Aliaga, C. and Rao, C.V. (1996) Effect of Amount and Types of Dietary Fat on Intestinal Bacterial 7 α -Dehydroxylase and Phosphatidylinositol-Specific Phospholipase C and Colonic Mucosal Diacylglycerol Kinase and PKC Activities during Different Stages of Colon Tumor Promotion. *Cancer Research*, **56**, 2314-2330.
- [17] Hee, K.N., Yul, S.J., Ho, P.J., Park, D.I., Cho, Y.K., Sohn, C.I., et al. (2017) Parameters of Glucose and Lipid Metabolism Affect the Occurrence of Colorectal Adenomas Detected by Surveillance Colonoscopies. *Yonsei Medical Journal*, **58**, 347-354. <https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.2.347>
- [18] Larriba, M.J., Martín-Villar, E., García, J.M., Pereira, F., Peña, C., de Herreros, A.G., et al. (2009) Snail2 Cooperates with Snail1 in the Repression of Vitamin D Receptor in Colon Cancer. *Carcinogenesis*, **30**, 1459-1468. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp140>
- [19] Payne, C.M., Weber, C., Crowley-Skillicorn, C., Dvorak, K., Bernstein, H., Bernstein, C., Holubec, H., Dvorakova, B. and Garewal, H. (2007) Deoxycholate Induces Mitochondrial Oxidative stress and Activates NF- κ B through Multiple Mechanisms in HCT-116 Colon Epithelial Cells. *Carcinogenesis*, **2**, 215-222. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl139>
- [20] Liu, Y.L., Wu, J. S., Yang, Y.C., Lu, F.-H., Lee, C.-T., Lin, W.-J., et al. (2018) Gallbladder Stones and Gallbladder Polyps Associated with Increased Risk of Colorectal Adenoma in Men. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **33**, 800-806. <https://doi.org/10.1111/jgh.14006>
- [21] Berloco, M., Berloco, P., Ladisa, R., Ierardi, E., Caruso, M.L., Valentini, A.M., et al. (2002) Demonstration of a Direct Stimulatory Effect of Bile Salts on Rat Colonic Epithelial Cell Proliferation. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **37**, 88-94. <https://doi.org/10.1080/003655202753387419>
- [22] Romagnolo, D.F., Chirnomas, R.B., Ku, J., Jeffy, B.D., Payne, C.M., Holubec, H., et al. (2003) Deoxycholate, an Endogenous Tumor Promoter and DNA Damaging Agent, Modulates BRCA-1 Expression in Apoptosis-Sensitive Epi-

- thelial Cells: Loss of BRCA-1 Expression in Colonic Adenocarcinomas. *Nutrition & Cancer*, **46**, 82-92. https://doi.org/10.1207/S15327914NC4601_11
- [23] Zhu, Y., Zhu, M. and Lance, P. (2012) Stromal COX-2 Signaling Activated by Deoxycholic Acid Mediates Proliferation and Invasiveness of Colorectal Epithelial Cancer Cells. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, **425**, 607-612. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.137>
- [24] Qiao, D., Gaitonde, S.V., Qi, W. and Martinez, J.D. (2001) Deoxycholic Acid Suppresses p53 by Stimulating Proteasome-Mediated p53 Protein Degradation. *Carcinogenesis*, **22**, 957-964. <https://doi.org/10.1093/carcin/22.6.957>
- [25] Maruyama, T., Miyamoto, Y., Nakamura, T., Tamai, Y., Okada, H., Sugiyama, E., et al. (2002) Identification of Membrane-Type Receptor for Bile Acids (M-BAR). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **298**, 714-719. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)02550-0](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)02550-0)
- [26] Kawamata, Y., Fujii, R., Hosoya, M., Harada, M., Yoshida, H., Miwa, M., et al. (2003) A G Protein-Coupled Receptor Responsive to Bile Acids. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 9435-9440. <https://doi.org/10.1074/jbc.M209706200>
- [27] Schaap, F.G., Trauner, M. and Jansen, P.L.M. (2014) Bile Acid Receptors as Targets for Drug Development. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **11**, 55-67. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.151>
- [28] Ji, C.G., Xie, X.L., Yin, J., Qi, W., Chen, L., Bai, Y., et al. (2017) Bile Acid Receptor TGR5 Overexpression Is Associated with Decreased Intestinal Mucosal Injury and Epithelial Cell Proliferation in Obstructive Jaundice. *Translational Research*, **182**, 88-102. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.12.001>
- [29] Xia, X., Francis, H., Glaser, S., Alpini, G. and LeSag, G. (2006) Bile acid Interactions with Cholangiocytes. *World Journal of Gastroenterology*, **12**, 3553-3563. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i22.3553>
- [30] Sabrina, C., Andrea, M., Giovanna, C.M., Distrutti, E., Renga, B., Bifulco, G., et al. (2011) The Bile Acid Receptor GPBAR-1 (TGR5) Modulates Integrity of Intestinal Barrier and Immune Response to Experimental Colitis. *PLoS ONE*, **6**, e25637. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025637>
- [31] Keitel, V., Donner, M., Winandy, S., Kubitz, R. and Häussinger, D. (2008) Expression and Function of the Bile Acid Receptor TGR5 in Kupffer Cells. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, **372**, 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.04.171>
- [32] Modica, S., Gadaleta, R.M. and Moschetta, A. (2010) Deciphering the Nuclear Bile Acid Receptor FXR Paradigm. *Nuclear Receptor Signaling*, **8**, e005. <https://doi.org/10.1621%2Fnrns.08005>
- [33] Higashiyama, H., Kinoshita, M. and Asano, S. (2008) Immunolocalization of Farnesoid X Receptor (FXR) in Mouse Tissues Using Tissue Microarray. *Acta Histochemica*, **110**, 86-93. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2007.08.001>
- [34] Sinal, C.J., Tohkin, M., Miyata, M., Ward, J.M., Lambert, G. and Gonzalez, F. (2000) Targeted Disruption of the Nuclear Receptor FXR/BAR Impairs Bile Acid and Lipid Homeostasis. *Cell*, **102**, 731-744. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)00062-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)00062-3)
- [35] Inagaki, T., Choi, M., Moschetta, A., Peng, L., Cummins, C.L., McDonald, J.G., et al. (2005) Fibroblast Growth Factor 15 Functions as an Enterohepatic Signal to Regulate Bile Acid Homeostasis. *Cell Metabolism*, **2**, 217-225. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.09.001>
- [36] Inagaki, T., Moschetta, A., Lee, Y., Peng, L., Zhao, G., Downes, M., et al. (2006) Regulation of Antibacterial Defense in the Small Intestine by the Nuclear Bile Acid Receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 3920-3925. <https://doi.org/10.1073/pnas.0509592103>
- [37] Gadaleta, R.M., Van Erpecum, K.J., Oldenburg, B., Willemsen, E.C.L., Renooij, W., Murzilli, S., et al. (2011) Farnesoid X Receptor Activation Inhibits Inflammation and Preserves the Intestinal Barrier in Inflammatory Bowel Disease. *Gut*, **60**, 463-472. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.212159>
- [38] 杨博丽, 曹海龙, 王邦茂. 次级胆汁酸与结直肠癌发生的机制研究进展[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(8): 568-570.
- [39] De Gottardi, A., Touri, F., Maurer Christoph, A., Perez, A., Maurhofer, O., Ventre, G., Bentzen Craig, L., Niesor, E.J. and Dufour, J.-F. (2004) The Bile Acid Nuclear Receptor FXR and the Bile Acid Binding Protein IBABP Are Differently Expressed in Colon Cancer. *Digestive Diseases and Sciences*, **49**, 982-989. <https://doi.org/10.1023/B:DDAS.0000034558.78747.98>
- [40] Peng, Z., Raufman, J.-P. and Xie, G. (2012) Src-Mediated Cross-Talk between Farnesoid X and Epidermal Growth Factor Receptors Inhibits Human Intestinal Cell Proliferation and Tumorigenesis. *PLoS ONE*, **7**, e48461. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048461>
- [41] Brenner, H., Kloor, M. and Pox, C.P. (2014) Colorectal Cancer. *Lancet*, **383**, 1490-1502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61649-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61649-9)
- [42] De Aguiar Vallim, T.Q., Tarling, E.J. and Edwards, P.A. (2013) Pleiotropic Roles of Bile Acids in Metabolism. *Cell Metabolism*, **17**, 657-669. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.013>

-
- [43] Ridlon, J.M., Kang, D.J., Hylemon, P.B. and Bajaj, J.S. (2014) Bile Acids and the Gut Microbiome. *Current Opinion in Gastroenterology*, **30**, 332-338. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000057>