

胆汁酸与肠道菌群的代谢互作机制及其在疾病发展中的调控作用研究进展

张 蕾, 董晓静*

重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆

收稿日期: 2025年4月14日; 录用日期: 2025年5月7日; 发布日期: 2025年5月15日

摘 要

胆汁酸是一种由肝脏合成,通过肠肝循环维持稳态的化合物。由于近年来对微生物的研究手段不断更新,研究结果不断涌现,人们逐渐认识到胆汁酸与肠道微生物的关联。本文聚焦胆汁酸与肠道微生物的代谢关系及其对疾病的影响,肠道微生物与胆汁酸之间的代谢调节作用,以及与该稳态相关的影响因素,以期为该领域学者提供相关知识图谱,为临床治疗带来新方向。

关键词

胆汁酸代谢, 肠道微生物

Advances in the Study of Metabolic Interactions between Bile Acids and Gut Microbes and Their Regulatory Role in Disease Development

Lei Zhang, Xiaojing Dong*

Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 14th, 2025; accepted: May 7th, 2025; published: May 15th, 2025

Abstract

Bile acids are compounds synthesized by the liver and maintained in homeostasis through the

*通讯作者。

文章引用: 张蕾, 董晓静. 胆汁酸与肠道菌群的代谢互作机制及其在疾病发展中的调控作用研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 626-633. DOI: 10.12677/acm.2025.1551415

enterohepatic circulation. Due to the continuous updates of research methods on microorganisms in recent years and the continuous emergence of research results, people have gradually come to recognize the association between bile acids and gut microbiota. This article focuses on the metabolic relationship between bile acids and gut microbiota and its impact on diseases, the metabolic regulation between gut microbiota and bile acids, as well as the influencing factors related to this homeostasis. It is hoped that this can provide relevant knowledge map for scholars in this field and bring new directions for clinical treatment.

Keywords

Bile Acid Metabolism, Gut Microbiota

Copyright © 2025 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. 前言

近年来,随着代谢组学与微生物组学的不断发展,胆汁酸与肠道菌群的生理功能及其代谢机制相关的知识图谱不断更新。传统观点认为,胆汁酸主要作为消化液参与人体脂质消化吸收,但最新的证据表明,其在人体代谢调节方面也发挥着关键作用,与此同时,肠道微生物已被重新定义为“代谢器官”,其不仅参与宿主营养物质的生物转化、免疫调节等过程,更通过次级胆酸合成等途径,与宿主形成双向代谢对话。肠道微生物与胆汁酸的代谢关系逐渐成为医学研究的热点领域,两者之间的动态平衡状态与人类的健康状态密切相关,代谢性疾病、肠道和肝脏恶性肿瘤等的高发性也促使我们进一步研究这一领域,为开发更有效的治疗方法、改善患者预后提供理论基础。

2. 胆汁酸代谢基础

胆汁酸的代谢系统包括合成、循环、调节三大板块构成。

胆汁酸的合成有两条途径,其中经典合成途径占主导地位(约 75%),经典途径也称为中性途径,由位于肝脏中的胆固醇 7 α -羟化酶(CYP 7A1)负责将胆固醇转化为 7 α -羟基胆固醇,通过催化,胆固醇被转化为初级胆汁酸(如鹅去氧胆酸和胆酸),这一过程不仅生成了胆汁酸的初级形态,而且减少了胆固醇在体内的积累。另一条途径为替代途径,该途径主要在干细胞溶酶体中进行,胆固醇经过固醇 27-羟化酶(CYP 27A1)多种酶催化生成初级胆汁酸包括鼠胆酸及其异构体[1] [2]。

法尼酯 X 受体(FXR)在胆汁酸代谢中起重要作用。当胆汁酸水平升高时,它们会激活 FXR,导致小异二聚体伴侣(SHP)的表达增加。SHP 进一步与肝脏受体同源物-1 (LRH-1)结合,抑制 CYP 7A1 基因的表达,从而降低胆汁酸的合成,维持体内胆汁酸水平的平衡[2]。除了肝脏中的局部调控,FXR 还在远端回肠被激活,诱导成纤维细胞生长因子 15/19 (FGF 15/19)的表达。FGF15/19 通过门静脉进入肝脏,与 FGFR4/ β -Klotho 复合体结合,激活 JNK/ERK 信号通路,进一步抑制 CYP 7A1 的表达,从而调节胆汁酸合成水平[2]。

合成后的胆汁酸与甘氨酸或牛磺酸结合,形成结合型初级胆汁酸,在生理 PH 状态下与钠盐结合,形成胆汁酸盐,通过胆管盐输出泵(BSEP)主动运输分泌到胆管并储存在胆囊中。研究表明,胆盐转运蛋白(BSEP)和多药耐药蛋白(MDR-3)的基因突变与 ICP 的发生密切相关,其中 MDR-3 的突变与重度 ICP (TBA > 40 μ mol/L)有关[3]。

胆汁酸通过胆管排入小肠,在肠道内部分被肠道菌群进一步代谢成为初级胆汁酸(如脱氧胆酸和石胆

酸)。胆汁酸的重吸收主要发生在回肠,通过顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白(ASBT)完成,重吸收的胆汁酸经门静脉返回肝脏,形成肝肠循环以维持胆汁酸水平的稳定[4]。未被重吸收的胆汁酸随粪便排出。

此外,胆汁酸肝肠循环受到受体的严格控制,肠道菌群可通过激活 FXR 来调节胆汁酸的合成和重吸收。FXR 可与许多内源性胆汁酸结合,包括鹅去氧胆酸(CDCA)、牛磺胆酸(TCA)、脱氧胆酸(DCA)、石胆酸(LCA)、胆酸(CA)和穆里胆酸,FXR 激活的效力估计为 $CDCA > LCA = DCA$ [5]。在肠道中胆汁酸水平升高的情况下,FXR 在回肠的上皮细胞中被激活,并刺激胆汁酸转运到门静脉血中以输送回肝脏,增加胆汁酸向肠道的出口,减少血液中胆汁酸的吸收,减少胆汁酸合成。另外通过尚不清楚的机制,FXR 还调节肝脏和血清中的脂质和葡萄糖水平,并与心血管疾病的发生有关[6]。

3. 肠道菌群对胆汁酸的代谢转化

肠道菌群通过多种酶促反应和信号调控机制影响胆汁酸的代谢转化。肠道微生物在胆汁酸代谢中起着重要作用,这是由于肠道微生物所具有的胆盐水解酶(BSH)和 7α -脱羟基化酶充当着胆汁酸代谢解偶联反应关键酶的角色,经过 BSH 和脱氢化作用,初级胆汁酸会被转化为次级胆汁酸(LCA、DCA、UDCA 和啮齿动物中的 ω MCA)。

胆盐水解酶(BSH)广泛存在于拟杆菌门、厚壁菌门等肠道菌群中,并在其中高度保守[7]。在代谢过程中,BSH 负责将共轭胆汁酸水解为游离形式,释放甘氨酸或牛磺酸,随后,肠道微生物通过 7α -脱羟基化将 CA 和 CDCA 转化为 DCA 和 LCA;通过 7β -脱羟基化将 UDCA 转化为 LCA [8]。并且有研究发现,在小鼠中,肠道微生物可以将 α -MCA 和 β -MCA 进一步转化为鼠脱氧胆酸(ω MCA) [9]。小肠中胆盐成分与胆汁酸池相似,但在肠道内,胆盐水解酶(BSH)催化共轭胆汁酸水解为游离胆汁酸,且微生物介导的 7α -脱羟基化改变胆汁酸结构、增加游离胆汁酸生成,致使粪便胆汁酸谱以游离胆汁酸为主。

其他的肠道细菌对胆汁酸的生物转化作用包括氧化/异构化、脱硫、酯化和偶联等。例如,胆汁酸的 C3、C7 和 C12 位置所存在的羟基能够被肠道细菌的羟基类固醇脱氢酶(HSDH)氧化催化[2],羟基类固醇脱氢酶存在于放线菌门、变形菌门、厚壁菌门和拟杆菌门中,经过这些细菌的转化作用,可降低胆汁酸的疏水性和毒性,并保护肝脏[10] [11],这些氧化反应是可逆的,最终会导致胆汁酸的差向异构化。

肠道菌群除了可以调控胆汁酸的代谢,还可通过抑制 CYP 7A1 表达激活 FXR 15/19 等机制反向调控肝脏中胆汁酸的合成[12]。Sayin SI [12]等人的研究分析了无菌饲养(GF)和常规饲养(CONV-R)小鼠的肠肝系统,发现了 CONV-R 小鼠的穆里胆汁酸水平显著降低的情况下,总胆酸水平并没有降低。该研究中,研究人员将 FXR 缺陷小鼠进行无菌饲养(GF),结果发现 β -和 α -穆里胆酸是 FXR 拮抗剂,肠道菌群可以通过 FXR 决定机制调节回肠中纤维原始细胞生长因子-15 和肝脏胆固醇 7α -羟化酶(CYP 7A1)的表达来调节胆酸水平[12]。另外,Swann 等人的研究发现,与正常菌群的大鼠相比,无菌大鼠的各种组织中的胆汁酸水平降低,牛磺酸结合型胆汁酸显著增加。然而,在 Selwyn 等人的研究中却指出相同情况下无菌 C57BL/6 小鼠肝脏中的胆汁酸水平显著增加。在对无菌动物模型中胆汁酸水平的研究结果进行综合分析时,现有研究呈现出矛盾的结论。如上所述,部分研究表明,无菌动物体内胆汁酸水平显著低于正常动物,而另有研究却发现无菌动物某些胆汁酸亚型的含量有所升高,如穆里胆酸。深入探讨其背后的原因,肠道微生物群在胆汁酸代谢过程中发挥着关键作用。一方面,由于缺乏微生物介导的胆汁酸转化,初级胆汁酸无法顺利转化为次级胆汁酸,可能导致初级胆汁酸在体内蓄积,进而使某些胆汁酸水平升高;另一方面,肠道微生物还可能通过影响胆汁酸的肠肝循环效率来调控胆汁酸水平,无菌动物中,肠肝循环的动力学参数可能发生变化,如胆汁酸的重吸收效率、肝脏对胆汁酸的摄取和分泌能力等,这些改变都可能导致胆汁酸水平的下降[13]。这种矛盾结果对于理解胆汁酸代谢的调控网络具有重要意义。提示我们肠道微生物群与胆汁酸代谢之间存在着复杂的相互作用关系,深入解析这一关系对于揭示宿主代谢性疾

病的发病机制至关重要。

4. 胆汁酸调节肠道微生物群

肠道微生物群与胆汁酸之间的影响并不是单向的,胆汁酸可以促进胆汁酸相关代谢细菌的生长或对肠道菌群进行生长调节。胆汁酸调节菌群的相关生化机制可能是:胆汁酸通过蛋白质错误折叠、聚集和二硫键来改变细菌中的关键蛋白质[14];胆汁酸激活 DNA 修复相关的酶并诱导 DNA 损伤等[6] [15]。

研究发现,新生儿发育期间初级胆汁酸浓度增加会导致小肠中表达胆汁酸代谢基因的细菌富集[16],与此同时,胆汁酸还可促进大肠杆菌和李斯特菌的增殖[17]。另一项研究提示,在没有胆汁酸的情况下,胆汁酸 7 α -脱羟基化细菌种群会崩溃[18],原因可能在于,细菌分泌胆汁酸相关代谢酶能提高细菌种群对胆汁酸毒性的耐受性。此外,胆汁酸还能够通过抑制胆汁酸敏感细菌的生长来调节肠道微生物群。胆汁酸是天然的抗菌剂,源于胆汁酸的两亲性结构有助于插入并破坏细菌膜[15],从而起到抗菌作用。胆汁酸还可通过激活 FXR 调节肠道菌群。一项研究表明,胆道梗阻会导致细菌在小肠中过度生长和跨粘膜屏障的易位,而口服胆汁酸激活 FXR 可以改善这种菌群紊乱现象;即使没有额外的损伤,FXR 的缺乏也会导致粘膜损伤和细菌易位[19]。简单来说,胆汁酸可以促进肠道中胆汁酸代谢细菌的增殖和胆汁酸敏感细菌的减少,并可能通过 FXR 介导这种调节作用。

胆汁酸可通过诱导宿主细胞分泌抗菌肽来调节肠道菌群组成[20]。例如,在肠道上皮细胞中,胆汁酸能够激活特定的信号通路,促使抗菌肽如 RegIII γ 等的表达上调。RegIII γ 具有广谱抗菌活性,能够选择性地抑制革兰氏阳性菌的生长,从而维持肠道菌群的平衡[21]。在无菌动物模型中,由于缺乏肠道微生物的刺激,胆汁酸诱导抗菌肽表达的信号通路可能处于未激活状态,这可能进一步影响肠道菌群的定植和组成。

从免疫调节角度来看,胆汁酸与肠道免疫系统密切相关。胆汁酸受体如法尼醇 X 受体(FXR)和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 (TGR5)广泛表达于肠道免疫细胞表面[22]。胆汁酸与这些受体结合后,能够调节免疫细胞的功能和细胞因子的分泌。例如,激活 FXR 可抑制炎症因子的产生,从而减轻肠道炎症反应,维持肠道内环境的稳定。在肠道菌群失调的情况下,胆汁酸代谢发生改变,可能影响 FXR 和 TGR5 的激活,进而导致免疫调节失衡,引发肠道炎症等疾病。

5. 影响细菌代谢胆汁酸的因素及与疾病的关联

肠道微生物稳态与胆汁酸代谢之间存在着密切的调控关系。抗生素暴露、膳食结构改变、代谢性疾病、消化系统疾病等都能够通过多途径打破这种生理平衡。

5.1. 饮食

近期研究发现,高脂肪饮食可能导致肠道微生物群和粪便胆汁酸谱改变。高脂饮食的人群中,次级和未结合的胆碱酯酶水平尤其升高,这是由于表达 7 α -脱羟基酶和 BSH 的细菌数量增加所致[7]。近期的小鼠实验表明,高脂肪饮食会导致肠道脱氧胆酸浓度(DCA)增加,这种次级胆汁酸是肠道微生物代谢的产物[23],并且可诱导肝脏疾病的发生。研究发现在高脂肪饮食,细菌编码 BSH 基因的表达增加,而该基因的表达,是肠道微生物产生 DCA 的先决条件,因此可推断,可能是由于动物性饮食中的肠道微生物发生了变化导致了 DCA 水平的升高[24]。这些研究表明,胆汁酸和微生物群之间存在动态相互作用,可以通过饮食进行改变,从而对宿主代谢产生有益或有害的影响。

5.2. 抗生素

抗生素治疗已被用于调节肠道菌群和调节胆汁酸稳态的研究。然而,我们对于那些肠道细菌和胆汁

酸被抗生素修饰的认识是有限的。近期研究显示,与两种抗生素组合(万古霉素 + 亚胺培南和头孢菌素 + 新霉素)相比,单一抗生素(甲硝唑、环丙沙星和氨曲南)对肠道细菌谱的影响较小,对宿主胆汁酸稳态影响也较小。原因是两种抗生素组合减少了肠道中厚壁菌门与拟杆菌门的占比,进而减少了胆汁酸池中次级胆汁酸的含量。此外,两种抗生素组合显著增加了肝脏胆汁酸摄取转运蛋白(Ntcp 和 Oatp1b2)和胆汁酸小管外排转运蛋白(Bsep 和 Mrp2)的 mRNA 表达,但降低了肝脏胆汁酸合成酶 Cyp8b1 的 mRNA 表达,表明两种抗生素组合的胆汁酸肠肝循环升高[25]。其他药物,如抗抑郁药帕罗西汀,由于其部分的抗菌作用,也同样能够干扰人体胆汁酸水平[26]。

5.3. 代谢性疾病

胆汁酸对于人体的热量代谢有着显著的影响,主要原因就在于 Takeda G 蛋白偶联受体 5 (Takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5), TGR5 在人体内能够促进褐色脂肪产热,同时抑制肝脂肪的变性,增强胰岛素的敏感性,而 7α -羟化酶是胆汁酸合成经典途径的限速酶,该酶基因序列受到多种核受体的调控,其中就包括 TGR5 和 FXR [27]。有研究表明,胆汁酸作为微生物菌群产生的能量稳态分子介质通过 TGR5 等多种途径干预肥胖[1]。胆酸的缺乏会升高白色脂肪组织内脂质的堆积[28],通过分析高脂饲料诱导的肥胖大鼠的血清胆汁酸代谢发现,在肥胖大鼠中 17 种胆汁酸含量下降,其中绝大多数的胆汁酸由肠道菌群代谢而来,这表明肠道菌群的紊乱是诱导肥胖且进一步干扰胆汁酸合成的机制之一。

胆汁酸与肠道微生物的代谢,不仅影响着人类体重,还能够通过影响促炎活性、肠道激素等影响 2 型糖尿病和非酒精性脂肪肝的发生与发展。代谢性疾病的小鼠模型已经证明,抑制肠道 FXR 信号传导可以调节肝脏和肠道细菌介导的胆汁酸代谢以及调节肠道神经酰胺的合成来减少肥胖、胰岛素抵抗和脂肪肝疾病。有研究表明,胆汁酸代谢相关微生物升高次级胆汁酸水平与 NAFLD 有关[29]。肠道产生的脂多糖刺激核因子 κ B (NF- κ B)通过增加 TNF 和 IL-1 β 的水平来募集炎症细胞,从而导致组织纤维化。激活 FXR 可以抑制 NF- κ B,从而减少肝脏炎症。而肠道微生物群波动可以改变肠道胆汁酸的组成,从而导致肠道 FXR 拮抗作用,这种 FXR 拮抗作用减少了肝脏中的神经酰胺合成和脂肪从头合成[30],并且促进炎症及肝脏损伤。另有研究表明,抗生素引起厚壁菌门细菌丰度减少,进而导致次级胆汁酸的耗竭与代谢综合征患者胰岛素敏感度下降有关[31]。以上研究结果都表明了肠道微生物与胆汁酸对人体代谢的重要性。

5.4. 肠道、肝脏恶性肿瘤

目前研究发现,胆汁酸 - 肠道微生物轴失衡可能与肠道及肝脏恶性肿瘤的发生有关。

近期研究表明,肠道菌群失调可能会影响结肠炎相关结直肠癌(CAC)发展过程中的胆汁酸代谢,具有抗炎作用的次级胆汁酸的减少可能会促进肿瘤发生。次级胆汁酸减少导致回肠 FXR 受体成纤维细胞生长因子 15 (FXR-FGF15)下调,而 G 蛋白偶联胆汁酸受体(TGR5)在结肠肿瘤组织中过表达[32]。另一研究结果显示,脱氧三酸(DCA)处理的小鼠肠道微生物群变化导致肠道屏障受损、肠道炎症和肿瘤进展。更重要的是,该研究结果表明移植该组小鼠粪便微生物群增加了肿瘤的多样性;可募集 M2 表型的肿瘤相关巨噬细胞;激活了肿瘤相关的 Wnt/ β -catenin 信号通路[33]。

在非酒精性脂肪性肝炎(NASH)相关肝细胞癌(HCC)模型中,肠道微生物产生的次级胆汁酸的积累导致肝脏炎症和损伤,并通过激活肝细胞中的 mTOR 信号传导通路导致致癌作用增强。在原发性肝肿瘤和转移模型实验中,发现肠道微生物以胆汁酸作为信号分子来调节肝脏自然杀伤细胞(NKT)的累积,从而实现 NKT 相关的抗肿瘤作用。趋化因子 CXCL16 表达受初级胆汁酸(CDCA TCA)调控,可导致肝脏 NKT 细胞积累,而次级胆汁酸表现出相反的效果。此外,梭菌可以促进次级 BAs 的转化,从而抑制 NKT 细胞的积累[34]。

6. 粪菌移植应用

已知胆汁酸和肠道菌群之间的动态平衡对于维持机体稳态十分重要, 当平衡被打破后, 肠肝循环被破坏, 就会诱发肝脏炎症。目前调节肠道菌群最直接的干预方式就是粪菌移植(FMT), FMT 在调节胆汁酸代谢中的作用, 为代谢性疾病的精准治疗提供了新策略。在转化医学领域, FMT 已从复发性艰难梭菌感染的治疗扩展至肥胖、2 型糖尿病及非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的临床探索。例如, 临床试验显示, 进行 FMT 的肝硬化患者的肝性脑病发病率更低, 认知能力提升[35], 另外 FMT 导致的肠道菌群代谢变化使酒精性肝硬化患者的酒精渴望度下降, 社会和心理生活质量都得到了改善[36]。不仅如此, 更有研究发现 FMT 组的艰难梭菌复发感染率更低[37], 并且能够降低抗生素的耐药性, 改善了患者的肠道微生态环境[38], 肝硬化患者生活质量大大改善。

7. 总结

肠道微生物与胆汁酸代谢的关联密切。在代谢机制方面, 人体胆汁酸的合成有经典途径、替代途径生成初级胆汁酸, 肠道微生物可通过胆盐水解酶(BSH)、脱羟基化、异构化等化学反应将胆汁酸代谢为次级胆汁酸, 且胆汁酸也能通过蛋白质错误折叠、诱导 DNA 损伤及 FXR 调节肠道微生物群。由于两者在代谢上密不可分, 在疾病影响上, 二者失衡也关联多种疾病, 如代谢性疾病、肠道肝脏恶性肿瘤等的发病也受其影响。以上研究结果在疾病治疗靶点研究中有重要启示, 如 CYP 7A1、FXR 等胆汁酸代谢相关的酶或信号通路及胆盐水解酶等肠道微生物相关靶点的确定, 有助于未来靶向药物的研发, 同时启示我们胆汁酸、微生物、抗生素等调控措施有望成为临床新疗法。

参考文献

- [1] Pols, T.W.H., Noriega, L.G., Nomura, M., Auwerx, J. and Schoonjans, K. (2011) The Bile Acid Membrane Receptor TGR5 as an Emerging Target in Metabolism and Inflammation. *Journal of Hepatology*, **54**, 1263-1272. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.004>
- [2] Wahlström, A., Sayin, S.I., Marschall, H. and Bäckhed, F. (2016) Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metabolism*, **24**, 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.005>
- [3] Piechota, J. and Jelski, W. (2020) Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 1361. <https://doi.org/10.3390/jcm9051361>
- [4] 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>
- [5] Forman, B.M., Goode, E., Chen, J., Oro, A.E., Bradley, D.J., Perlmann, T., et al. (1995) Identification of a Nuclear Receptor That Is Activated by Farnesol Metabolites. *Cell*, **81**, 687-693. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90530-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90530-8)
- [6] Sayin, S.I., Wahlström, A., Felin, J., Jäntti, S., Marschall, H., Bamberg, K., et al. (2013) Gut Microbiota Regulates Bile Acid Metabolism by Reducing the Levels of Tauro-Beta-Muricholic Acid, a Naturally Occurring FXR Antagonist. *Cell Metabolism*, **17**, 225-235. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.01.003>
- [7] Foley, M.H., O'Flaherty, S., Allen, G., Rivera, A.J., Stewart, A.K., Barrangou, R., et al. (2021) *Lactobacillus* Bile Salt Hydrolase Substrate Specificity Governs Bacterial Fitness and Host Colonization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **118**, e2017709118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2017709118>
- [8] Ridlon, J.M., Harris, S.C., Bhowmik, S., Kang, D. and Hylemon, P.B. (2016) Consequences of Bile Salt Biotransformations by Intestinal Bacteria. *Gut Microbes*, **7**, 22-39. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1127483>
- [9] Collins, S.L., Stine, J.G., Bisanz, J.E., Okafor, C.D. and Patterson, A.D. (2022) Bile Acids and the Gut Microbiota: Metabolic Interactions and Impacts on Disease. *Nature Reviews Microbiology*, **21**, 236-247. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00805-x>
- [10] Devlin, A.S. and Fischbach, M.A. (2015) A Biosynthetic Pathway for a Prominent Class of Microbiota-Derived Bile Acids. *Nature Chemical Biology*, **11**, 685-690. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1864>
- [11] Li, Y., Tang, R., Leung, P.S.C., Gershwin, M.E. and Ma, X. (2017) Bile Acids and Intestinal Microbiota in Autoimmune Cholestatic Liver Diseases. *Autoimmunity Reviews*, **16**, 885-896. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.07.002>

- [12] Gonzalez, F.J., Jiang, C. and Patterson, A.D. (2016) An Intestinal Microbiota-Farnesoid X Receptor Axis Modulates Metabolic Disease. *Gastroenterology*, **151**, 845-859. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.057>
- [13] Makki, K., Deehan, E.C., Walter, J. and Bäckhed, F. (2018) The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host & Microbe*, **23**, 705-715. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.012>
- [14] Cremers, C.M., Knoefler, D., Vitvitsky, V., Banerjee, R. and Jakob, U. (2014) Bile Salts Act as Effective Protein-Unfolding Agents and Instigators of Disulfide Stress *in Vivo*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **111**, E1610-E1619. <https://doi.org/10.1073/pnas.1401941111>
- [15] Begley, M., Gahan, C.G.M. and Hill, C. (2005) The Interaction between Bacteria and Bile. *FEMS Microbiology Reviews*, **29**, 625-651. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2004.09.003>
- [16] 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>
- [17] Basson, A., Trotter, A., Rodriguez-Palacios, A. and Cominelli, F. (2016) Mucosal Interactions between Genetics, Diet, and Microbiome in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Immunology*, **7**, Article 290. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00290>
- [18] Kakiyama, G., Pandak, W.M., Gillevet, P.M., Hylemon, P.B., Heuman, D.M., Daita, K., *et al.* (2013) Modulation of the Fecal Bile Acid Profile by Gut Microbiota in Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **58**, 949-955. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.01.003>
- [19] 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*, **103**, 3920-3925. <https://doi.org/10.1073/pnas.0509592103>
- [20] Vaishnav, S., Behrendt, C.L., Ismail, A.S., *et al.* (2008) Paneth Cells Directly Sense Gut Commensals and Maintain Homeostasis at the Intestinal Host-Microbial Interface. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 20858-20863.
- [21] Song, X., Sun, X., Oh, S.F., Wu, M., Zhang, Y., Zheng, W., *et al.* (2019) Microbial Bile Acid Metabolites Modulate Gut ROR γ ⁺ Regulatory T Cell Homeostasis. *Nature*, **577**, 410-415. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1865-0>
- [22] Lefebvre, P., Cariou, B., Lien, F., Kuipers, F. and Staels, B. (2009) Role of Bile Acids and Bile Acid Receptors in Metabolic Regulation. *Physiological Reviews*, **89**, 147-191. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2008>
- [23] Porter, J.L., Fordtran, J.S., Santa Ana, C.A., Emmett, M., Hagey, L.R., MacDonald, E.A., *et al.* (2003) Accurate Enzymatic Measurement of Fecal Bile Acids in Patients with Malabsorption. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **141**, 411-418. [https://doi.org/10.1016/s0022-2143\(03\)00040-4](https://doi.org/10.1016/s0022-2143(03)00040-4)
- [24] David, L.A., Maurice, C.F., Carmody, R.N., Gootenberg, D.B., Button, J.E., Wolfe, B.E., *et al.* (2013) Diet Rapidly and Reproducibly Alters the Human Gut Microbiome. *Nature*, **505**, 559-563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>
- [25] Zhang, Y., Limaye, P.B., Renaud, H.J. and Klaassen, C.D. (2014) Effect of Various Antibiotics on Modulation of Intestinal Microbiota and Bile Acid Profile in Mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **277**, 138-145. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.03.009>
- [26] Dethloff, F., Vargas, F., Elijah, E., Quinn, R., Park, D.I., Herzog, D.P., *et al.* (2020) Paroxetine Administration Affects Microbiota and Bile Acid Levels in Mice. *Frontiers in Psychiatry*, **11**, Article 518. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00518>
- [27] Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., *et al.* (2013) Richness of Human Gut Microbiome Correlates with Metabolic Markers. *Nature*, **500**, 541-546. <https://doi.org/10.1038/nature12506>
- [28] Zheng, X., Chen, T., Jiang, R., *et al.* (2021) Hycocholic Acid Species Improve Glucose Homeostasis through a Distinct TGR5 and FXR Signaling Mechanism. *Cell Metabolism*, **33**, 791-803 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33338411>.
- [29] Leung, C., Rivera, L., Furness, J.B. and Angus, P.W. (2016) The Role of the Gut Microbiota in NAFLD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **13**, 412-425. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.85>
- [30] Sun, L., Cai, J. and Gonzalez, F.J. (2021) The Role of Farnesoid X Receptor in Metabolic Diseases, and Gastrointestinal and Liver Cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **18**, 335-347. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00404-2>
- [31] Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A., Magrini, V., Mardis, E.R. and Gordon, J.I. (2006) An Obesity-Associated Gut Microbiome with Increased Capacity for Energy Harvest. *Nature*, **444**, 1027-1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
- [32] Liu, L., Yang, M., Dong, W., Liu, T., Song, X., Gu, Y., *et al.* (2021) Gut Dysbiosis and Abnormal Bile Acid Metabolism in Colitis-Associated Cancer. *Gastroenterology Research and Practice*, **2021**, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2021/6645970>
- [33] Cao, H., Xu, M., Dong, W., Deng, B., Wang, S., Zhang, Y., *et al.* (2017) Secondary Bile Acid-Induced Dysbiosis

- Promotes Intestinal Carcinogenesis. *International Journal of Cancer*, **140**, 2545-2556. <https://doi.org/10.1002/ijc.30643>
- [34] Wu, L., Feng, J., Li, J., Yu, Q., Ji, J., Wu, J., *et al.* (2021) The Gut Microbiome-Bile Acid Axis in Hepatocarcinogenesis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **133**, Article 111036. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111036>
- [35] Paratore, M., Santopaolo, F., Cammarota, G., Pompili, M., Gasbarrini, A. and Ponziani, F.R. (2021) Fecal Microbiota Transplantation in Patients with HBV Infection or Other Chronic Liver Diseases: Update on Current Knowledge and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 2605. <https://doi.org/10.3390/jcm10122605>
- [36] Hassouneh, R. and Bajaj, J.S. (2021) Gut Microbiota Modulation and Fecal Transplantation: An Overview on Innovative Strategies for Hepatic Encephalopathy Treatment. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 330. <https://doi.org/10.3390/jcm10020330>
- [37] Kao, D., Roach, B., Silva, M., Beck, P., Rioux, K., Kaplan, G.G., *et al.* (2017) Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection. A Randomized Clinical Trial *JAMA*, **318**, 1985-1993. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17077>
- [38] Bajaj, J.S., Shamsaddini, A., Fagan, A., Sterling, R.K., Gavis, E., Khoruts, A., *et al.* (2021) Fecal Microbiota Transplant in Cirrhosis Reduces Gut Microbial Antibiotic Resistance Genes: Analysis of Two Trials. *Hepatology Communications*, **5**, 258-271. <https://doi.org/10.1002/hep4.1639>