

TGR5在非酒精性脂肪性肝病中的研究进展

廖家豪¹, 谢 军^{2*}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院消化内科, 江西 赣州

收稿日期: 2026年5月5日; 录用日期: 2026年5月29日; 发布日期: 2026年6月9日

摘 要

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是全球范围内最为常见的慢性肝病, 可从单纯性脂肪肝逐步发展为肝纤维化进而引发肝硬化。虽然我们对这一疾病的认知不断深入, 但临床上尚缺乏有效的靶向治疗药物。Takeda G蛋白偶联受体5 (TGR5)作为胆汁酸信号传导过程中的关键膜受体, 参与了机体的能量代谢、胰岛素敏感性以及炎症反应的调节与调控, 这些生理过程恰恰与非酒精性脂肪性肝病的发生发展环环相扣, 现已成为该领域的研究热点。本文系统综述了TGR5在NAFLD中的作用机制及药物的研发进展, 希望为临床防治这一疾病拓展新的思路。

关键词

非酒精性脂肪性肝病, 胆汁酸代谢, TGR5, TGR5激动剂

Research Progress of TGR5 in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Jiahao Liao¹, Jun Xie^{2*}

¹The First Clinical Medical School of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: May 5, 2026; accepted: May 29, 2026; published: June 9, 2026

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease worldwide. It can gradually progress from simple fatty liver to liver fibrosis and eventually to cirrhosis. Despite our increasing understanding of this disease, effective targeted therapies remain lacking in clinical practice. Takeda G protein-coupled receptor 5 (TGR5), a key membrane receptor in bile acid signaling,

*通讯作者。

文章引用: 廖家豪, 谢军. TGR5 在非酒精性脂肪性肝病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 468-480.

DOI: 10.12677/acm.2026.1662241

participates in regulating energy metabolism, insulin sensitivity, and inflammatory responses, which are closely linked to the development and progression of NAFLD. Accordingly, TGR5 has become a research hotspot in this field. This article systematically reviews the mechanism of TGR5 in NAFLD and the research progress of its targeted drugs, aiming to provide new insights for the clinical prevention and treatment of NAFLD.

Keywords

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Bile Acid Metabolism, TGR5, TGR5 Agonist

Copyright © 2026 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

非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver diseases, NAFLD)是一种在全球范围内最常见的慢性肝脏疾病,其定义为在排除酒精摄入、药物毒性等其他明确肝损伤因素后,病理特征表现为肝脏中超过5%的肝细胞发生脂肪变性。最初的单纯性脂肪肝可进展为非酒精性脂肪性肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis, NASH),此时肝细胞除脂肪变性外还会伴随炎症反应与细胞损伤。若NASH未能得到有效控制,病情可能进一步发展为肝纤维化并逐步演变为肝硬化,最终可能导致肝细胞癌[1]-[3]。NAFLD的发病机制较为复杂,涉及多种因素的相互作用。传统的二次打击学说已经无法完全解释NAFLD的发生与发展过程。而多重打击学说提出胰岛素抵抗、脂肪组织功能障碍、饮食因素、肠道微生物群、遗传和表观遗传因素等共同推动了NAFLD的发生发展[4]。流行病学数据显示,NAFLD的全球患病率已高达30%且呈持续上升趋势,现阶段NAFLD尚未有标准治疗方案,研究表明通过合理饮食与规律运动调整生活方式,能够有效减轻肝脂肪变性并延缓肝纤维化进展[5]。但仅靠改变生活方式难以满足所有患者的临床需求,因此研发针对NAFLD的新型靶向药物具有重要意义。

Takeda G 蛋白偶联受体 5 (Takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5) 又称 G 蛋白偶联胆汁酸受体 1 (GPBAR1), 其组织分布特征较为广泛, 在肠道黏膜、各类免疫细胞以及脂肪组织等肝外部位均有表达, 被认为是调节胆汁酸信号、能量代谢、葡萄糖代谢与免疫稳态的重要分子[6] [7]。TGR5 与非酒精性脂肪性肝病发病机制中的多个核心环节存在密切关联, 包括脂质代谢[8]、胰岛素抵抗[9] [10]、炎症反应[11] [12]。基于上述发现, TGR5 可能成为干预 NAFLD/NASH 进展的潜在靶点。本文围绕 TGR5 在 NAFLD 中的作用机制及相关药物研发进展展开综述, 以期为该病的治疗策略提供理论参考。

2. TGR5 的概述

2.1. 基本特性

TGR5 是一种膜受体, 亦称为 GPBAR1, 属于 G 蛋白偶联受体(GPCR)家族, 由 Kawamata 等人基于基因组数据库的筛选首次鉴定, 被确认为一种对胆汁酸响应的新型 GPCR, 并命名为 TGR5 [6] [7]。从结构上看, TGR5 属于典型的 7 次跨膜受体, 其氨基酸序列在人类、兔、小鼠等哺乳动物中高度保守 [7]。

TGR5 基因由单外显子编码, 其编码的蛋白质包含七个跨膜结构域、三个细胞外环和三个细胞内环 [13], 该基因定位于人类染色体 2q35 和小鼠染色体 1c3 上[14]。人 TGR5 受体的开放阅读框由 993 个碱

基对组成, 可编码 330 个氨基酸[13]。

TGR5 广泛表达于肠、胆囊、肝窦内皮细胞、Kupffer 细胞、脾脏、胎盘、单核/巨噬细胞、内分泌腺、肾脏、脂肪、肌肉、中枢神经系统和肺等多种组织与细胞中, 但不在肝细胞表达[6] [7] [15]。

2.2. 配体

胆汁酸(Bile acid)是 TGR5 的天然配体, 不同胆汁酸对 TGR5 的激活效率存在显著差异。其激动效力一般遵循以下规律: 次级胆汁酸强于初级胆汁酸, 即石胆酸 > 脱氧胆酸 > 鹅去氧胆酸 > 胆酸(LCA > DCA > CDCA > CA), 且疏水性越强的胆汁酸, 激动活性越高。此外, 胆汁酸经过酰胺化形成的结合型(包括牛磺酸与甘氨酸结合型), 其激活能力显著强于对应的非结合型胆汁酸[7]。

2.3. 信号通路

TGR5 被配体激活后会与 Gs 蛋白发生偶联, 刺激腺苷酸环化酶(AC)并催化 ATP 生成第二信使 cAMP [7], cAMP 进一步激活蛋白激酶 A (PKA)等下游效应因子, 进而调节葡萄糖稳态[9] [10]、能量代谢[16] [17]和炎症[11] [12]等多种信号通路以改善非酒精性脂肪性肝病。TGR5 还可通过 ERK 通路影响细胞的增殖与代谢[18] [19], 通过酪氨酸蛋白激酶参与免疫反应的调控[20]。

3. TGR5 在 NAFLD 中的作用机制

3.1. 调控胆汁酸代谢

胆汁酸分为初级胆汁酸和次级胆汁酸两类, 主要在肝中通过经典途径和替代途径合成[21] [22]。经典途径由限速酶胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)启动, 主要生成鹅去氧胆酸(CDCA)和胆酸(CA)等初级胆汁酸, 其中胆固醇 12 α -羟化酶(CYP8B1)的活性是决定 CA 合成效率并影响胆汁酸池疏水性的关键因素[23]。替代途径依赖胆固醇 27-羟化酶(CYP27A1)的侧链氧化作用和甾醇 7 α -羟化酶(CYP7B1)催化的 7 α -羟化反应。生理条件下, 这一途径对人类胆汁酸合成的贡献较小, 但在寒冷、高脂饮食或肝病等情况下, CYP7B1 的表达会上调从而增强其作用[24]。

胆汁酸被认为是重要的代谢信使, 可通过靶向法尼类 X 受体(Farnesoid X receptor, FXR)和 TGR5 来调节自身的代谢和免疫功能[8]。

Keitel 等人的研究发现, 刺激胆囊上皮的 TGR5 之后, cAMP 水平升高激活了顶膜的囊性纤维化跨膜传导调节因子(Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)通道, 促进氯离子分泌到胆道里, 从而促进了钠离子和水的被动转运, 增加胆汁的分泌[25]。后续他们研究发现, 胆汁酸还可通过激活胆管细胞顶膜及初级纤毛上的受体 TGR5, 激活细胞内 cAMP 信号通路以调节胆汁的分泌[26]。

在胆管上皮细胞和胆汁淤积小鼠模型中, TGR5 的激活通过 PKC ζ 介导的连接黏附分子 A (Junctional adhesion molecule A, JAM-A) Ser285 位点的磷酸化, 增强了 JAM-A 蛋白的稳定性, 从而加强了胆管上皮屏障功能, 降低细胞旁通透性, 有效防止了富含疏水性胆汁酸的胆汁泄漏进入肝实质, 发挥保护作用[27]。

TGR5 还参与调控胆汁酸池的组成。McGavigan 等人发现, 在袖状胃切除术后的鼠模型中, 野生型小鼠比 TGR5 敲除型小鼠的胆汁酸疏水性指数下降明显, 并且可观察到野生型小鼠肝脏中 Cyp8b1 表达下降[28]。而 Pathak 等人的研究提到, 选择性 TGR5 激动剂 INT-777 可同样下调肝脏 Cyp8B1 的表达[29]。CYP8B1 是合成 12 α -羟基化胆汁酸的关键酶[23], 提示 TGR5 可能通过抑制 Cyp8b1, 减少 12 α -羟基化胆汁酸如胆酸与脱氧胆酸的合成, 导致胆汁酸池疏水性下降, 从而减少毒性作用。

3.2. 促进能量消耗与产热

Watanabe 等人首次报告, 胆汁酸可以通过诱导 2 型碘甲腺原氨酸脱碘酶(D2)的表达增加能量消耗

[16]。研究者对野生型小鼠和 D2 敲除小鼠分别给予高脂饮食、高脂加胆酸饮食。结果显示, 在野生型小鼠中, 喂食胆酸小鼠体重增长明显低于高脂饮食小鼠[16][30]。而 D2 敲除小鼠经胆酸喂食后, 其体重曲线与高脂饮食组小鼠相似。且无论有无胆酸摄入, D2 敲除小鼠的附睾白色脂肪组织和棕色脂肪组织重量均无明显差异[16]。进一步体外实验表明, 胆汁酸激活 TGR5 后, 细胞内 cAMP 水平升高, 进而激活 PKA, 诱导 D2 的表达, D2 将无活性素(T4)转化为活性三碘甲状腺原氨酸(T3), T3 与甲状腺激素受体结合后, 增加线粒体氧化磷酸化, 继而在棕色脂肪组织和肌肉细胞中增加能量消耗[9][16][31]。一项关于 12 名受试者的随机、双盲、安慰剂对照试验显示, 口服 CDCA 的受试者的棕色脂肪组织活性增加且基础代谢率升高。进一步体外实验表明, CDCA 激活棕色脂肪细胞的 TGR5 受体, 上调 D2 和 UCP1 基因表达, 介导线粒体解偶联, 增加氧气消耗, 从而促进能量消耗[17]。

TGR5 信号通路的激活能够诱导白色脂肪组织米色化重塑。Velazquez-Villegas 团队研究发现, 在冷暴露条件下, 脂肪细胞特异性 TGR5 敲除小鼠的核心体温低于对照组。经 qPCR 检测, 相比于对照组, 敲除小鼠皮下白色脂肪组织 Ucp1、Pgc1a、Cidea 等米色化标志基因上调降低, 线粒体数量也减少。去除冷暴露刺激后, INT-777 刺激后仍能观察到上述现象, 说明其不依赖于交感神经激活。分离野生型小鼠的原代脂肪细胞, 可观察到 ERK 的磷酸化水平升高, 促进 DRP1 蛋白 Serine 616 的磷酸化, 诱导线粒体网络碎片化、点状的形态改变, 增加线粒体数量及呼吸能力, 从而实现米色脂肪细胞的产热功能。在人类 SGBS 脂肪细胞中, TGR5 激活也可诱导米色化标志基因表达, 提示具有潜在临床转化价值[19]。

3.3. 改善胰岛素敏感性

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)由肠道 L 细胞分泌, 是一种具有多种代谢调节功能的肠促胰岛素激素。GLP-1 可促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 达到抑制胰高血糖素释放、降低血糖、改善胰岛素敏感性的效果。GLP-1 还能抑制胃排空、减少食物摄入, 协同调节能量平衡[6][16][32][33]。

TGR5 在肠道 L 细胞中表达较多, 在结肠中含量最为丰富。通过 Gs α -cAMP-PKA, 肠道 L 细胞上的 TGR5 受体促进 GLP-1 的合成与分泌, 并可诱导前胰高血糖素基因的表达[9][10]。TGR5 激活后增加线粒体氧化磷酸化、ATP/ADP 比率升高, 从而关闭 KATP 通道, 使得细胞膜去极化, 促进钙离子内流, 最终引起 GLP-1 释放[9][29]。

Thomas 等人发现, 在高脂饮食的 TGR5 转基因小鼠中, 小鼠葡萄糖耐量受损得到改善, 餐后 GLP-1 和胰岛素分泌增强, 胰岛形态更加健康且胰岛素含量更高。相反地, TGR5 基因敲除小鼠则表现出葡萄糖耐量受损, 且 INT-777 提高血浆 GLP-1 水平作用减弱, 证实了 TGR5 是体内 GLP-1 释放开关, 即 GLP-1 是其改善糖代谢的重要下游效应因子[9]。在此基础上, Pathak 等人进一步发现, FXR 能够直接转录调控 TGR5 的表达[29]。TGR5 激活还可通过 cAMP/PKA/CREB 信号通路上调胰腺 α 细胞中 PC1 的表达, 不增加胰高血糖素, 而是促进分泌 GLP-1, 通过旁分泌机制增强 β 细胞功能、促进增殖并改善葡萄糖代谢[34]。

除了 GLP-1 轴, TGR5 的激活也可直接作用于代谢组织以改善胰岛素敏感性。TGR5 激动剂能直接增强肝脏和骨骼肌等胰岛素靶器官以促进胰岛素分泌、抑制肝糖输出、增加外周葡萄糖利用[9][29]。

3.4. 抑制炎症与调节免疫

TGR5 分布于单核细胞、巨噬细胞、NKT 细胞及肝脏 Kupffer 细胞等多种免疫细胞中[32][35]-[37]。TGR5 可通过抑制炎症信号通路和调节免疫细胞极化来发挥抗炎作用。

TGR5 能抑制 NLRP3 炎症小体的活化。胆汁酸与 TGR5 结合后, 会促使细胞内 cAMP 水平增加, 进而激活 PKA, PKA 进一步诱导 NLRP3 Ser291 磷酸化, 促进其泛素化, 抑制了 NLRP3 炎症小体活化, 从而减少 caspase-1 的活化及 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子的释放。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中, 对野生

型小鼠给予 INT-777 后, 葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗较前改善, 但在 NLRP3 基因敲除小鼠中, 给予 INT-777 后并未出现代谢改善的结局。这也印证了 NLRP3 在该通路的重要地位[11]。

在 NASH 患者和小鼠模型中, 肝组织 TGR5 表达下降且信号功能受损[12]。实验证实, 从 NASH 小鼠分离的门静脉血浆对 LPS 诱导的巨噬细胞 TNF α 表达的抑制能力显著低于对照组, 说明 TGR5 信号功能受损, 进一步加剧炎症反应[38]。TGR5 缺失会解除对 NLRP3 炎症小体的抑制, 促进 caspase-1 活化及 IL-1 β /IL-18 释放, 从而驱动巨噬细胞向表达 iNOS、CD86 等标志物的 M1 促炎表型极化。而使用 NLRP3 抑制剂 CY-09 可逆转 TGR5 缺失导致的炎症表型, 证实 TGR5 通过抑制 NLRP3 通路以调控巨噬细胞极化[12]。

TGR5 是 NF- κ B 炎症通路的负调控因子。Pols 等人的研究发现, 在巨噬细胞中, TGR5 激动剂 INT-777 可抑制脂多糖诱导 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的表达, 主要通过抑制 NF- κ B 通路, 阻断 p65 亚基的核转位及其 DNA 结合活性来实现。在加入腺苷酸环化酶抑制剂 SQ22536 阻断 cAMP 生成后, 上述抗炎效果消失, 证实了巨噬细胞通过 TGR5-cAMP-NF- κ B 信号轴进行炎症调控[39]。

TGR5 缺失加剧了炎症反应以及肝细胞损伤及纤维化。注射脂多糖后, TGR5 基因敲除小鼠中的丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶远高于野生型小鼠, 且 TGR5 敲除小鼠的肝脏中有大量炎性细胞聚集。在肝脏 Kupffer 细胞中, TGR5 激活通过 β -arrestin2 依赖的方式抑制 NF- κ B 信号, 从而减少促炎因子生成[40]。TGR5 缺失会解除其对 NF- κ B 的抑制[40], 通过下调 IL-10 [41]或上调 Cathepsin E [42], 促使巨噬细胞向 M1 促炎表型极化, 表现为 iNOS、MCP-1、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等高表达, 进而加剧肝脏炎症与纤维化[37] [41] [42]。

Perino 等人的研究表明, TGR5 通过激活 AKT-mTORC1 信号轴发挥抗炎作用。TGR5 激活增强 AKT-mTORC1 信号, 导致 4E-BP1 磷酸化增强, 促进转录因子 C/EBP β 的亚型肝脏抑制蛋白(LIP)翻译, LIP 是一种负性调节因子, 抑制了 Ccl2、Ccl3、Ccl4 等趋化因子的产生, 减少巨噬细胞的迁移与浸润, 减轻脂肪组织炎症并改善了胰岛素抵抗。使用 mTORC1 抑制剂雷帕霉素处理后, 未能观察到 LIP 的增加, 这也验证了该通路的特异性[43] [44]。

3.5. TGR5 调控网络的整合

上述研究分别阐述了 TGR5 在能量代谢、胰岛素敏感性和炎症反应中的独立作用, NAFLD 作为一种全身代谢性疾病, TGR5 的治疗潜力恰源于其整合上述通路形成协同网络的能力。当胆汁酸或激动剂激活 TGR5 后, 以 cAMP 为核心的第二信使在不同细胞类型中触发相互关联的效应链。

在胆管上皮, cAMP 通过 CFTR 调节胆汁流量与成分[25]。在棕色及米色脂肪, cAMP-PKA 轴一方面通过激活 D2/T3 通路增强产热[16] [31], 另一方面经 ERK/DRP1 通路诱导线粒体碎片化与呼吸能力提升, 促进白色脂肪米色化重塑[19]。在巨噬细胞和 Kupffer 细胞中, cAMP-PKA 通过磷酸化 NLRP3 蛋白(Ser291)抑制炎症小体活化, 并阻断 NF- κ B 核转位, 减少 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子释放[11] [39]。在肠道 L 细胞, cAMP-PKA/CREB 通路促进 GLP-1 合成与分泌, 改善胰岛素抵抗[9] [29]。这些效应虽发生在不同器官, 却都由同一信号分子启动, 构成了 TGR5 广谱调控的基础。

同时, TGR5 介导的代谢改善间接改善了局部炎症。肥胖和胰岛素抵抗导致的脂毒性、游离脂肪酸蓄积可导致 NAFLD 炎症和纤维化的进展[1] [4]。TGR5 激活后, 通过促进脂肪组织产热[16]与米色化[19]、增强能量消耗[16]、改善胰岛素敏感性[9], 降低了脂毒性负荷及游离脂肪酸释放。代谢环境得到改善, 减少了肝脏、脂肪组织和肠道中炎症通路的激活底物, 从而实现炎症减轻。研究指出, 慢性炎症是胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的重要介质, 而抑制 NF- κ B 相关炎症可改善体内葡萄糖代谢, 提示 TGR5 可能通过抗炎作用参与代谢调控[40]。

4. TGR5 药物与天然产物的研究进展

4.1. 合成及半合成 TGR5 激动剂

4.1.1. INT-777

INT-777 是一种高效、选择性 TGR5 激动剂。该化合物由 Roberto Pellicciari 和其团队发现, 通过在胆酸骨架上引入 6 α -乙基与 23(S)-甲基两个关键修饰, 获得了目标化合物: 6 α -乙基-23(S)-甲基胆酸(S-EMCA, INT-777)。INT-777 对 TGR5 的选择性极高, 而对 FXR 无交叉活性[45], 具有调节能量代谢、改善糖代谢、减轻肝脏脂肪变性及纤维化等多种作用[9] [45]。

INT-777 能促进 GLP-1 释放以改善血糖控制。在 STC-1 和 NCI-H716 肠内分泌细胞模型中, INT-777 通过激活 TGR5, 增强线粒体活性, 提升 ATP/ADP 比率, 进而关闭 KATP 通道并促进钙内流, 从而刺激 GLP-1 分泌。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠中, 使用 INT-777 治疗 10 周后, 小鼠体重增长减缓、脂肪质量下降以及能量消耗增加, 同时小鼠肝脏脂肪变性减轻, 糖耐量、胰岛素敏感性也提高。从小鼠分离培养的原代棕色脂肪细胞中, INT-777 通过增强线粒体氧化磷酸化来增加能量消耗。这些代谢改善效应在 TGR5 敲除小鼠中消失, 证实其作用具有 TGR5 特异性[9]。值得注意的是, 在 foz/fozNASH 模型中, INT-777 改善糖代谢与肝保护作用可能不依赖 GLP-1 途径, 提示其可能通过其他肠肝轴信号通路发挥作用[46]。

研究表明, 在高脂饮食喂养的小鼠中, INT-777 通过激活 ERK/DRP1 依赖的线粒体分裂来增强细胞呼吸能力, 促进了诱导白色脂肪向米色脂肪转化, 增加能量消耗与产热[19]。INT-777 还可通过抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的表达调控免疫[39]。

4.1.2. BAR501

BAR501 是一种选择性 TGR5 激动剂, 具有改善胰岛素抵抗、减轻肝脂肪变性、增加能量消耗、减轻炎症反应的作用。在小鼠结肠炎模型中, 经 BAR501 灌胃处理 4 天后, 可发现 M1 型巨噬细胞比例下降, 表现为结肠组织中 Cd38、Fpr2 等 M1 标志物的 mRNA 表达降低, 并向 M2 型巨噬细胞转化, ChIP 实验表明 IL-10 是 TGR5 介导巨噬细胞 M2 极化所必需的下游效应分子[41]。

NASH 小鼠模型中, BAR501 治疗不仅改善胰岛素敏感性, 减轻肝脏脂肪堆积、炎症浸润及纤维化, 还通过促进白色脂肪组织褐变和增强棕色脂肪产热功能, 调节能量代谢。NASH 小鼠经 BAR501 干预后, 口服葡萄糖耐量试验和胰岛素耐量试验证实, 治疗组小鼠在葡萄糖负荷后血糖曲线下移。肝脏病理中, BAR501 治疗使肝脏脂肪变性、肝细胞气球样变及小叶内炎症评分降低 50%~70%, 且天狼星红染色提示肝组织胶原沉积面积减少, 纤维化评分降低。同时可观察到附睾白色脂肪组织中 Ucp1 等褐变调控基因水平升高, 治疗组小鼠肩胛间区温度较未治疗组升[47]。

此外, BAR501 在原发性硬化性胆管炎小鼠模型中表现出多器官、多靶点的协同作用。研究表明, BAR501 可通过抑制 NF- κ B 通路, 减轻胆管炎症与肝纤维化。同时, 它还能上调 CYP7A1 和 CYP8B1 的表达促进胆汁合成与排泄, 并且能修复肠道屏障, 增加有益菌群, 通过肠肝轴缓解肝脏与肠道炎症[48]。

4.1.3. RDX8940

RDX8940 是一种新型口服 TGR5 激动剂, 具有高效、高选择性以及良好安全性等特点, 主要通过肠道上的 TGR5 受体发挥作用。

在动物模型中, RDX8940 口服后主要分布于远端小肠和近端结肠, 并在该处维持高浓度, 而血浆浓度极低, 80%剂量随粪便排泄, 这种药代动力学特征使其能够特异性激活肠道 L 细胞膜上的 TGR5, 进而促进 GLP-1、胰高血糖素样肽-2 (GLP-2)和肽 YY 的分泌。

研究显示, 多次给药或与 DPP-4 抑制剂联用可进一步增强其促 GLP-1 释放效应。在西方饮食诱导的

NAFLD 小鼠模型中, RDX8940 与 DPP-4 抑制剂利格列汀联用, 能改善肝脏脂肪变性、降低肝脏甘油三酯与胆固醇含量, 并改善胰岛素敏感性, 其效果与阳性对照药利拉鲁肽组相似。治疗 29 天后, RDX8940 组小鼠的空腹血浆胰岛素水平低于西方饮食安慰剂组, 且 RDX8940 治疗使肝脏中的甘油三酯水平显著降低($P < 0.001$)。与 INT-777 不同, RDX8940 未表现出胆囊排空抑制的副作用[49]。

4.1.4. INT-767

INT-767 是一种 FXR 与 TGR5 双重激动剂, 在 NASH 脂肪变性、炎症和纤维化的改善方面优于奥贝胆酸[29] [50]。

在野生型 C57BL/6J 小鼠肝脏中, INT-767 激活 FXR, 抑制经典胆汁酸合成途径中的限速酶 CYP7A1 与 CYP8B1, 激活替代途径中的 CYP7B1 与 CYP27A1, 从而使得牛黄胆酸降低, 牛磺- β -鼠胆酸水平升高, 降低胆汁酸疏水性。在肠道中, FXR 可结合并激活 TGR5 基因启动子的 FXRE 区, 直接上调 TGR5 的转录表达, 二者协同促进 GLP-1 的分泌。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠中, INT-767 治疗 9 天后, 小鼠肝脏和血液甘油三酯降低, 且注射胰岛素后血糖下降得更快, qPCR 检测显示小鼠肝脏脂质合成基因 *Srebp-1c*、*Fasn* 和糖异生基因 *Pepck*、*G6pase* 下调[8] [29]。值得注意的是, INT-767 在 TGR5 敲除小鼠中仍能刺激 GLP-1 分泌, 但在 FXR 敲除小鼠中无效, 说明 FXR 在 GLP-1 分泌中起关键作用[29]。进一步研究表明, INT-767 可通过抑制星状细胞的活化与胶原沉积减轻肝脏纤维化[8]。在高脂饮食诱导的 MetS 兔模型中, 经过 INT-767 治疗后也能观察到肝脏脂肪变性、炎症及纤维化的改善[51]。此外, INT-767 还通过诱导肝内单核细胞由促炎的 Ly6C 高表型向抗炎的 Ly6C 低表型转化, 并促进巨噬细胞向 M2 型极化, 增加抗炎因子 IL-10 的分泌, 同时抑制 TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1 等促炎因子的产生, 从而减轻肝脏炎症[52]。

4.1.5. BAR502

BAR502 是一种甾体类 FXR 与 TGR5 双重激动剂, 在肝脏、脂肪、肠道和肌肉等多种器官和组织中发挥协调作用, 改善 NASH 所导致的代谢紊乱、脂肪变性、炎症和纤维化[49] [53], 目前已进入 I 期临床试验[54]。

BAR502 抑制了高脂饮食诱导的 NASH 小鼠的体重增长, 降低了小鼠的 BMI 指数, 并改善了胰岛素抵抗, 表现为口服葡萄糖耐量试验曲线下面积下降。同时, 降低了血清转氨酶和甘油三酯水平, 提示 BAR502 具有肝脏保护和降脂作用。肝脏病理结果显示, BAR502 治疗减轻了肝细胞的脂肪变性、气球样变和炎症浸润, NAS 活动评分显著低于高脂饮食加果糖组($P < 0.05$), 并抑制了炎症因子 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1 和巨噬细胞标志物 F4/80 的表达。肝纤维化程度也减轻, 表现为胶原沉积减少, 纤维化基因 *Tgfb*、*Coll1a1*、 *α Sma* 表达下调[53] [55]。在附睾白色脂肪组织中, BAR502 减少了脂肪细胞体积和炎症浸润, 并上调了褐变标志物 UCP1 和 *Cited1* 的表达, 在肌肉组织中也能观察到 UCP1、UCP2 和 UCP3 水平升高, 增强能量代谢。在肠道中, BAR502 激活 FXR 和 TGR5, 分别上调 FGF15/SHP 和 GLP-1 的表达, 还能增加拟杆菌科等有益菌丰度, 调节胆汁酸代谢和改善胰岛素抵抗[53]。Marchianò 等人指出, BAR502 联合熊去氧胆酸治疗后, 西方饮食诱导的肝脏脂肪变性、肝细胞气球样变、炎症和纤维化在联合治疗组小鼠中几乎完全消失[54]。此外, 在 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠中, BAR502 上调了肝脏中 eNOS 和 CSE 的表达, 改善了门静脉高压, 提示其可能通过改善肝窦内皮功能延缓肝病进展[53]。

4.2. 天然产物与中草药

4.2.1. 三七皂苷 Ft1

近年来, 越来越多的研究聚焦于中草药对 NAFLD 的治疗。三七皂苷 Ft1, 来源于传统中药三七的茎叶, 是一种 TGR5 激动剂, 同时也是 FXR 拮抗剂。体外实验证实, Ft1 可激活 TGR5 并促进 cAMP 的生

成及 GLP-1 释放。在喂食 8 周的高脂饲料的野生型小鼠中, 可观察到 Ft1 组小鼠体重增长速度慢于对照组, 且肝脏和脂肪重量降低, 肝脏油红 O 染色显示 Ft1 组肝细胞内脂滴积聚明显减少。胰岛素耐量试验中, Ft1 组小鼠注射胰岛素后血糖下降幅度更大。在肠道中, Ft1 通过抑制 FXR 信号, 下调 FGF15/19 的表达, 从而提高血清胆汁酸水平, 升高的胆汁酸进一步激活脂肪组织中的 TGR5, 在白色脂肪组织中, TGR5 的激活可促进激素敏感脂肪酶磷酸化, 增强脂肪分解。在棕色脂肪及米色脂肪细胞中, TGR5 信号上调 UCP1 及 PGC-1 α 等产热基因的表达, 增强能量消耗和产热能力。且这些效应在 TGR5 敲除小鼠中消失[56]。

4.2.2. 黄芩

黄芩昔是从中药黄芩中提取的黄酮类活性成分, 在中国已有数千年的药用历史, 传统上多用于清热燥湿、泻火解毒。现代研究表明, 黄芩昔具有抗炎、抗凋亡、免疫调节等多种生物活性, 在多种肝病模型中均表现出保护作用[57]。

黄芩-黄连药对来源于张仲景的《伤寒论》, 在高脂饮食诱导的 NASH 大鼠模型中, 提高了肝脏组织中 TGR5 的 mRNA 表达水平, 并上调了肠道中 GLP-1 的 mRNA 表达。进一步实验表明, 黄芩-黄连药对能调节胆汁酸池, 降低了粪便中去甲胆酸、异石胆酸和 α -鼠胆酸等有害胆汁酸的水平, 解除了对 FXR 的抑制。激活后的 TGR5 与 FXR 共同调节 CYP7A1 的活性以维持胆汁酸稳态, 并通过促进 GLP-1 分泌改善胰岛素抵抗和能量代谢[58]。张忠义等人的研究结果也表明, 包含黄芩、黄连的芩连红曲汤通过 FXR/TGR5/GLP-1 信号通路, 改善胆汁酸代谢及胰岛素抵抗[59]。

4.2.3. 泽泻白术汤

泽泻白术汤是由泽泻与白术按 5:2 比例配伍而成的中药经典方剂, 源自《金匱要略》, 传统用于调理水液代谢紊乱。研究表明, 泽泻白术汤能够改善高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠模型中的肝脏脂肪变性、炎症反应及肝功能损伤。泽泻白术汤通过调节肠道菌群结构, 增加了有益菌嗜黏蛋白阿克曼菌的丰度, 并增加具有 TGR5 激动活性的牛磺酸结合型胆汁酸的水平。在脂肪组织层面, 泽泻白术汤上调白色脂肪组织中 TGR5 的基因表达, 促进激素敏感性脂酶的磷酸化, 增强脂解作用, 减少脂肪堆积[60]。

4.2.4. 五味子甲素

五味子甲素来源于中药五味子, 是一种 FXR 和 TGR5 双重激动剂, 参与胆汁酸代谢、脂质合成、葡萄糖稳态和能量消耗的调控[61] [62]。

在饮食诱导的肥胖小鼠模型中, DS 处理 6 周后, 可观察到小鼠体重下降, 摄食量减少, 并提高了血清中 GLP-1 的水平, 改善了胰岛素抵抗。同时能上调棕色脂肪组织中 Ucp3、Dio2 产热基因的表达, 促进脂肪组织产热与能量消耗。研究证实, 五味子甲素可通过中枢 TGR5 发挥厌食作用。给高脂饮食诱导肥胖小鼠脑室直接注射五味子甲素后, 可快速减少小鼠的摄食量。免疫荧光染色发现, 五味子甲素处理后, 小鼠下丘脑中与能量平衡相关的室旁核和背内侧核区域的 c-Fos 阳性神经元数量增加。在过表达 TGR5 的 GT1-7 细胞中, 五味子甲素处理会提高细胞内 cAMP 水平, 并下调促食欲神经肽刺鼠相关肽的 mRNA 表达, 从而抑制食欲。五味子甲素还增敏瘦素信号, 五味子甲素与瘦素联合处理增强了 STAT3 的磷酸化水平, 其效果优于单独使用瘦素或五味子甲素组。在活体小鼠中使用五味子甲素, 也观察到了瘦素抵抗改善的结局[62]。

4.2.5. 红景天苷

红景天苷是中药红景天的主要活性成分, 是一种天然苯丙素类化合物, 具有调节免疫、抗氧化、抗炎和保肝作用[63]-[65]。

最新研究表明, 红景天苷能够改善 NASH 小鼠模型的肝脂肪变性和炎症损伤, 其作用机制与调节肠道微生物群密切相关。红景天苷通过调节肠道菌群, 增加有益菌拟杆菌属的丰度, 通过胆汁盐水解酶促进胆汁酸去结合化, 降低牛磺- α/β -鼠胆酸等结合型胆汁酸水平, 进而激活 FXR 和 TGR5 受体表达。激活后的 TGR5 通过 cAMP-PKA 信号通路增强 GLP-1 分泌, 改善胰岛素抵抗。在肝内则上调 CPT1 α 、LPL 等脂代谢相关基因表达, 促进脂质代谢, 并抑制 NF- κ B 等炎症通路, 减轻肝内炎症。此外, 使用胆汁盐水解酶、FXR 或 TGR5 抑制剂均可逆转红景天苷的治疗效果[65]。

4.2.6. 亚麻籽粉

亚麻籽粉富含 α -亚麻酸、膳食纤维和木脂素等[66], 研究表明, 亚麻籽粉能够降低 NAFLD 小鼠的体重、体脂含量和血清甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平, 同时减轻肝脏脂肪变性程度, 降低炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 的表达。亚麻籽粉能改善高脂饮食引起的肠道菌群紊乱, 促进肠道内如拟杆菌、双歧杆菌的增殖, 进而影响胆汁酸代谢, 非结合型胆汁酸石胆酸与熊脱氧胆酸的水平明显增加, 同时降低了如牛磺酰- β -鼠胆酸等内源性 FXR 拮抗剂的浓度。胆汁酸谱的变化激活了肠道中的 FXR 和 TGR5。FXR 的激活促进 FGF15 释放, 进而抑制肝脏 CYP7A1 表达, 减少胆汁酸合成。激活后的 TGR5 信号在肝脏 Kupffer 细胞中抑制 NF- κ B 通路, 减轻肝脏炎症反应[36] [67]。

5. 小结

NAFLD 不仅是全球最常见的慢性肝病, 同样也是我国最常见的慢性肝病之一。尽管生活方式干预是 NAFLD 治疗的基石, 但仅依靠生活方式改变远不足以遏制该病的流行与进展, 因此, 开发靶向药物迫在眉睫。TGR5 因整合代谢调节与抗炎功能而成为极具潜力的药物靶点, 但目前多数激动剂仍处于早期临床阶段。NAFLD 的发病机制涉及代谢、炎症、纤维化等多个维度, 单靶点药物往往难以逆转晚期疾病。TGR5 与 FXR 具有协同作用, 双重激动剂在临床前模型中疗效更优。此外, TGR5 激动剂与 GLP-1 受体激动剂、PPAR 激动剂等现有代谢药物联用有望产生叠加效应, 未来的临床前及临床研究应系统评估这些组合的药效协同性与安全性。目前, 多数 TGR5 激动剂在临床前模型中虽有效, 但普遍存在胆囊排空抑制、胃肠道反应、瘙痒等副作用, 限制了其临床应用。因此, 未来应着力开发肠道靶向 TGR5 激动剂, 避免全身暴露带来的安全风险, 提升临床可接受性。中草药三七皂苷 Ft1 等天然产物已显示出 TGR5 激动或双重调节作用, 但毒副作用尚未明确, 未来应加强天然产物的研究与临床转化, 为 NAFLD 提供源自中医药的创新策略。总之, TGR5 靶向疗法有望为 NAFLD 提供安全、有效、精准的治疗方案, 具有重要的临床价值与广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Nassir, F. (2022) NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. *Biomolecules*, **12**, Article No. 824. <https://doi.org/10.3390/biom12060824>
- [2] Zhou, J., Zhou, F., Wang, W., Zhang, X., Ji, Y., Zhang, P., *et al.* (2020) Epidemiological Features of NAFLD from 1999 to 2018 in China. *Hepatology*, **71**, 1851-1864. <https://doi.org/10.1002/hep.31150>
- [3] Han, S.K., Baik, S.K. and Kim, M.Y. (2023) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Definition and Subtypes. *Clinical and Molecular Hepatology*, **29**, S5-S16. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0424>
- [4] Buzzetti, E., Pinzani, M. and Tsochatzis, E.A. (2016) The Multiple-Hit Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Metabolism*, **65**, 1038-1048. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>
- [5] Rong, L., Zou, J., Ran, W., Qi, X., Chen, Y., Cui, H., *et al.* (2023) Advancements in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 1087260. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1087260>
- [6] Chiang, J.Y.L. and Ferrell, J.M. (2020) Bile Acid Receptors FXR and TGR5 Signaling in Fatty Liver Diseases and Therapy. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **318**, G554-G573. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00223.2019>

- [7] 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>
- [8] Wang, X.X., Xie, C., Libby, A.E., Ranjit, S., Levi, J., Myakala, K., *et al.* (2022) The Role of FXR and TGR5 in Reversing and Preventing Progression of Western Diet-Induced Hepatic Steatosis, Inflammation, and Fibrosis in Mice. *Journal of Biological Chemistry*, **298**, Article ID: 102530. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102530>
- [9] Thomas, C., Gioiello, A., Noriega, L., Strehle, A., Oury, J., Rizzo, G., *et al.* (2009) TGR5-Mediated Bile Acid Sensing Controls Glucose Homeostasis. *Cell Metabolism*, **10**, 167-177. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.001>
- [10] Katsuma, S., Hirasawa, A. and Tsujimoto, G. (2005) Bile Acids Promote Glucagon-Like Peptide-1 Secretion through TGR5 in a Murine Enteroendocrine Cell Line STC-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **329**, 386-390. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.01.139>
- [11] Guo, C., Xie, S., Chi, Z., Zhang, J., Liu, Y., Zhang, L., *et al.* (2016) Bile Acids Control Inflammation and Metabolic Disorder through Inhibition of NLRP3 Inflammasome. *Immunity*, **45**, 802-816. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.09.008>
- [12] Shi, Y., Su, W., Zhang, L., Shi, C., Zhou, J., Wang, P., *et al.* (2021) TGR5 Regulates Macrophage Inflammation in Nonalcoholic Steatohepatitis by Modulating NLRP3 Inflammasome Activation. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 609060. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.609060>
- [13] 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)
- [14] Tiwari, A. and Maiti, P. (2009) TGR5: An Emerging Bile Acid G-Protein-Coupled Receptor Target for the Potential Treatment of Metabolic Disorders. *Drug Discovery Today*, **14**, 523-530. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.02.005>
- [15] Holter, M.M., Chirikjian, M.K., Govani, V.N. and Cummings, B.P. (2020) TGR5 Signaling in Hepatic Metabolic Health. *Nutrients*, **12**, Article No. 2598. <https://doi.org/10.3390/nu12092598>
- [16] Watanabe, M., Houten, S.M., Matakai, C., Christoffolete, M.A., Kim, B.W., Sato, H., *et al.* (2006) Bile Acids Induce Energy Expenditure by Promoting Intracellular Thyroid Hormone Activation. *Nature*, **439**, 484-489. <https://doi.org/10.1038/nature04330>
- [17] Broeders, E.P.M., Nascimento, E.B.M., Havekes, B., Brans, B., Roumans, K.H.M., Tailleux, A., *et al.* (2015) The Bile Acid Chenodeoxycholic Acid Increases Human Brown Adipose Tissue Activity. *Cell Metabolism*, **22**, 418-426. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.002>
- [18] Jensen, D.D., Godfrey, C.B., Niklas, C., Canals, M., Kocan, M., Poole, D.P., *et al.* (2013) The Bile Acid Receptor TGR5 Does Not Interact with β -Arrestins or Traffic to Endosomes but Transmits Sustained Signals from Plasma Membrane Rafts. *Journal of Biological Chemistry*, **288**, 22942-22960. <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.455774>
- [19] Velazquez-Villegas, L.A., Perino, A., Lemos, V., Zietak, M., Nomura, M., Pols, T.W.H., *et al.* (2018) TGR5 Signalling Promotes Mitochondrial Fission and Beige Remodelling of White Adipose Tissue. *Nature Communications*, **9**, Article No. 245. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02068-0>
- [20] Hu, M., He, W., Gao, P., Yang, Q., He, K., Cao, L., *et al.* (2019) Virus-Induced Accumulation of Intracellular Bile Acids Activates the TGR5- β -Arrestin-Src Axis to Enable Innate Antiviral Immunity. *Cell Research*, **29**, 193-205. <https://doi.org/10.1038/s41422-018-0136-1>
- [21] Perino, A., Demagny, H., Velazquez-Villegas, L. and Schoonjans, K. (2021) Molecular Physiology of Bile Acid Signaling in Health, Disease, and Aging. *Physiological Reviews*, **101**, 683-731. <https://doi.org/10.1152/physrev.00049.2019>
- [22] Hofmann, A.F. and Hagey, L.R. (2008) Bile Acids: Chemistry, Pathochemistry, Biology, Pathobiology, and Therapeutics. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **65**, 2461-2483. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-7568-6>
- [23] Hofmann, A.F., Hagey, L.R. and Krasowski, M.D. (2010) Bile Salts of Vertebrates: Structural Variation and Possible Evolutionary Significance. *Journal of Lipid Research*, **51**, 226-246. <https://doi.org/10.1194/jlr.r000042>
- [24] Russell, D.W. (2003) The Enzymes, Regulation, and Genetics of Bile Acid Synthesis. *Annual Review of Biochemistry*, **72**, 137-174. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.72.121801.161712>
- [25] Keitel, V., Cupisti, K., Ullmer, C., Knoefel, W.T., Kubitz, R. and Häussinger, D. (2009) The Membrane-Bound Bile Acid Receptor TGR5 Is Localized in the Epithelium of Human Gallbladders. *Hepatology*, **50**, 861-870. <https://doi.org/10.1002/hep.23032>
- [26] Keitel, V., Ullmer, C. and Häussinger, D. (2010) The Membrane-Bound Bile Acid Receptor TGR5 (Gpbar-1) Is Localized in the Primary Cilium of Cholangiocytes. *Biological Chemistry*, **391**, 785-789. <https://doi.org/10.1515/bc.2010.077>
- [27] Merlen, G., Kahale, N., Ursic-Bedoya, J., Bidault-Jourdainne, V., Simerabet, H., Doignon, I., *et al.* (2019) TGR5-Dependent Hepatoprotection through the Regulation of Biliary Epithelium Barrier Function. *Gut*, **69**, 146-157. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316975>
- [28] McGavigan, A.K., Garibay, D., Henseler, Z.M., Chen, J., Bettaieb, A., Haj, F.G., *et al.* (2015) TGR5 Contributes to

- Glucoregulatory Improvements after Vertical Sleeve Gastrectomy in Mice. *Gut*, **66**, 226-234. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309871>
- [29] Pathak, P., Liu, H., Boehme, S., Xie, C., Krausz, K.W., Gonzalez, F., *et al.* (2017) Farnesoid X Receptor Induces Takeda G-Protein Receptor 5 Cross-Talk to Regulate Bile Acid Synthesis and Hepatic Metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, **292**, 11055-11069. <https://doi.org/10.1074/jbc.m117.784322>
- [30] Maruyama, T., Tanaka, K., Suzuki, J., Miyoshi, H., Harada, N., Nakamura, T., *et al.* (2006) Targeted Disruption of G Protein-Coupled Bile Acid Receptor 1 (Gpbar1/M-Bar) in Mice. *Journal of Endocrinology*, **191**, 197-205. <https://doi.org/10.1677/joe.1.06546>
- [31] 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>
- [32] Fiorucci, S., Distrutti, E., Carino, A., Zampella, A. and Biagioli, M. (2021) Bile Acids and Their Receptors in Metabolic Disorders. *Progress in Lipid Research*, **82**, Article ID: 101094. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2021.101094>
- [33] Chen, J. and Vitetta, L. (2020) Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 5214. <https://doi.org/10.3390/ijms21155214>
- [34] Kumar, D.P., Asgharpour, A., Mirshahi, F., Park, S.H., Liu, S., Imai, Y., *et al.* (2016) Activation of Transmembrane Bile Acid Receptor TGR5 Modulates Pancreatic Islet A Cells to Promote Glucose Homeostasis. *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 6626-6640. <https://doi.org/10.1074/jbc.m115.699504>
- [35] Lewis, N.D., Patnaude, L.A., Pelletier, J., Souza, D.J., Lukas, S.M., King, F.J., *et al.* (2014) A GPBAR1 (TGR5) Small Molecule Agonist Shows Specific Inhibitory Effects on Myeloid Cell Activation *in Vitro* and Reduces Experimental Auto-immune Encephalitis (EAE) *in Vivo*. *PLOS ONE*, **9**, e100883. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100883>
- [36] 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 and Biophysical Research Communications*, **372**, 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.04.171>
- [37] Ma, K., Tang, D., Yu, C. and Zhao, L. (2021) Progress in Research on the Roles of TGR5 Receptor in Liver Diseases. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **56**, 717-726. <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1903547>
- [38] Gillard, J., Clerbaux, L., Nachit, M., Sempoux, C., Staels, B., Bindels, L.B., *et al.* (2022) Bile Acids Contribute to the Development of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Mice. *JHEP Reports*, **4**, Article ID: 100387. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100387>
- [39] Pols, T.W.H., Nomura, M., Harach, T., Lo Sasso, G., Oosterveer, M.H., Thomas, C., *et al.* (2011) TGR5 Activation Inhibits Atherosclerosis by Reducing Macrophage Inflammation and Lipid Loading. *Cell Metabolism*, **14**, 747-757. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.11.006>
- [40] Wang, Y., Chen, W., Yu, D., Forman, B.M. and Huang, W. (2011) The G-Protein-Coupled Bile Acid Receptor, Gpbar1 (TGR5), Negatively Regulates Hepatic Inflammatory Response through Antagonizing Nuclear Factor Kappa Light-Chain Enhancer of Activated B Cells (NF- κ B) in Mice. *Hepatology*, **54**, 1421-1432. <https://doi.org/10.1002/hep.24525>
- [41] Biagioli, M., Carino, A., Cipriani, S., Francisci, D., Marchianò, S., Scarpelli, P., *et al.* (2017) The Bile Acid Receptor GPBAR1 Regulates the M1/M2 Phenotype of Intestinal Macrophages and Activation of GPBAR1 Rescues Mice from Murine Colitis. *The Journal of Immunology*, **199**, 718-733. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700183>
- [42] Zhou, H., Zhou, S., Shi, Y., Wang, Q., Wei, S., Wang, P., *et al.* (2021) TGR5/Cathepsin E Signaling Regulates Macrophage Innate Immune Activation in Liver Ischemia and Reperfusion Injury. *American Journal of Transplantation*, **21**, 1453-1464. <https://doi.org/10.1111/ajt.16327>
- [43] Perino, A., Pols, T.W.H., Nomura, M., Stein, S., Pellicciari, R. and Schoonjans, K. (2014) TGR5 Reduces Macrophage Migration through mTOR-Induced C/EBP β Differential Translation. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 5424-5436. <https://doi.org/10.1172/jci76289>
- [44] Perino, A. and Schoonjans, K. (2015) TGR5 and Immunometabolism: Insights from Physiology and Pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences*, **36**, 847-857. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.08.002>
- [45] Pellicciari, R., Gioiello, A., Macchiarulo, A., Thomas, C., Rosatelli, E., Natalini, B., *et al.* (2009) Discovery of 6 α -Ethyl-23(s)-Methylcholic Acid (s-EMCA, INT-777) as a Potent and Selective Agonist for the TGR5 Receptor, a Novel Target for Diabetes. *Journal of Medicinal Chemistry*, **52**, 7958-7961. <https://doi.org/10.1021/jm901390p>
- [46] Gillard, J., Picalausa, C., Ullmer, C., Adorini, L., Staels, B., Tailleux, A., *et al.* (2022) Enterohepatic Takeda G-Protein Coupled Receptor 5 Agonism in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Related Glucose Dysmetabolism. *Nutrients*, **14**, Article No. 2707. <https://doi.org/10.3390/nu14132707>
- [47] Carino, A., Cipriani, S., Marchianò, S., Biagioli, M., Scarpelli, P., Zampella, A., *et al.* (2017) Gpbar1 Agonism Promotes a Pgc-1 α -Dependent Browning of White Adipose Tissue and Energy Expenditure and Reverses Diet-Induced Steatohepatitis in Mice. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 13689. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13102-y>

- [48] Di Giorgio, C., Urbani, G., Marchianò, S., Biagioli, M., Bordoni, M., Bellini, R., *et al.* (2025) Liver GPBAR1 Associates with Immune Dysfunction in Primary Sclerosing Cholangitis and Its Activation Attenuates Cholestasis in Abcb4^{-/-} Mice. *Liver International*, **45**, e16235. <https://doi.org/10.1111/liv.16235>
- [49] Finn, P.D., Rodriguez, D., Kohler, J., Jiang, Z., Wan, S., Blanco, E., *et al.* (2019) Intestinal TGR5 Agonism Improves Hepatic Steatosis and Insulin Sensitivity in Western Diet-Fed Mice. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **316**, G412-G424. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00300.2018>
- [50] Roth, J.D., Feigh, M., Veidal, S.S., Fensholdt, L.K., Rigbolt, K.T., Hansen, H.H., *et al.* (2018) INT-767 Improves Histopathological Features in a Diet-Induced *ob/ob* Mouse Model of Biopsy-Confirmed Non-Alcoholic Steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 195-210. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i2.195>
- [51] Comeglio, P., Cellai, I., Mello, T., Filippi, S., Maneschi, E., Corcetto, F., *et al.* (2018) INT-767 Prevents NASH and Promotes Visceral Fat Brown Adipogenesis and Mitochondrial Function. *Journal of Endocrinology*, **238**, 107-127. <https://doi.org/10.1530/joe-17-0557>
- [52] McMahan, R.H., Wang, X.X., Cheng, L.L., Krisko, T., Smith, M., El Kasmi, K., *et al.* (2013) Bile Acid Receptor Activation Modulates Hepatic Monocyte Activity and Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Biological Chemistry*, **288**, 11761-11770. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.446575>
- [53] Carino, A., Cipriani, S., Marchianò, S., Biagioli, M., Santorelli, C., Donini, A., *et al.* (2017) BAR502, a Dual FXR and GPBAR1 Agonist, Promotes Browning of White Adipose Tissue and Reverses Liver Steatosis and Fibrosis. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 42801. <https://doi.org/10.1038/srep42801>
- [54] Marchianò, S., Biagioli, M., Morretta, E., Di Giorgio, C., Roselli, R., Bordoni, M., *et al.* (2023) Combinatorial Therapy with BAR502 and UDCA Resets FXR and GPBAR1 Signaling and Reverses Liver Histopathology in a Model of NASH. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 1602. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28647-4>
- [55] Carino, A., Marchianò, S., Biagioli, M., Fiorucci, C., Zampella, A., Monti, M.C., *et al.* (2019) Transcriptome Analysis of Dual FXR and GPBAR1 Agonism in Rodent Model of NASH Reveals Modulation of Lipid Droplets Formation. *Nutrients*, **11**, Article No. 1132. <https://doi.org/10.3390/nu11051132>
- [56] Ding, L., Yang, Q., Zhang, E., Wang, Y., Sun, S., Yang, Y., *et al.* (2021) Notoginsenoside Ft1 Acts as a TGR5 Agonist but FXR Antagonist to Alleviate High Fat Diet-Induced Obesity and Insulin Resistance in Mice. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **11**, 1541-1554. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.038>
- [57] Hu, Q., Zhang, W., Wu, Z., Tian, X., Xiang, J., Li, L., *et al.* (2021) Baicalin and the Liver-Gut System: Pharmacological Bases Explaining Its Therapeutic Effects. *Pharmacological Research*, **165**, Article ID: 105444. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105444>
- [58] Xue, Y., Wei, Y., Cao, L., Shi, M., Sheng, J., Xiao, Q., *et al.* (2024) Protective Effects of Scutellaria-Coptis Herb Couple against Non-Alcoholic Steatohepatitis via Activating NRF2 and FXR Pathways *In Vivo* and *In Vitro*. *Journal of Ethnopharmacology*, **318**, Article ID: 116933. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116933>
- [59] Zhang, Z., He, Y., Zhao, M., He, X., Zhou, Z., Yue, Y., *et al.* (2024) Qinlian Hongqu Decoction Modulates FXR/TGR5/GLP-1 Pathway to Improve Insulin Resistance in NAFLD Mice: Bioinformatics and Experimental Study. *ACS Omega*, **9**, 45447-45466. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c07463>
- [60] Shi, J., Liu, Y., Zhang, Z., Zhong, X., Cao, Y., Ni, H., *et al.* (2025) Zexie-Baizhu Decoction Ameliorates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease through Gut-Adipose Tissue Crosstalk. *Journal of Ethnopharmacology*, **337**, Article ID: 118700. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118700>
- [61] Zhou, Y., Men, L., Sun, Y., Wei, M. and Fan, X. (2021) Pharmacodynamic Effects and Molecular Mechanisms of Lignans from *Schisandra chinensis* Turcz. (Baill.), a Current Review. *European Journal of Pharmacology*, **892**, Article ID: 173796. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173796>
- [62] Gu, M., Feng, Y., Chen, Y., Fan, S. and Huang, C. (2023) Deoxyschizandrin Ameliorates Obesity and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Involvement of Dual Farnesyl X Receptor/G Protein-Coupled Bile Acid Receptor 1 Activation and Leptin Sensitization. *Phytotherapy Research*, **37**, 2771-2786. <https://doi.org/10.1002/ptr.7770>
- [63] Liu, X., Zhou, M., Dai, Z., Luo, S., Shi, Y., He, Z., *et al.* (2022) Salidroside Alleviates Ulcerative Colitis via Inhibiting Macrophage Pyroptosis and Repairing the Dysbacteriosis-Associated Th17/Treg Imbalance. *Phytotherapy Research*, **37**, 367-382. <https://doi.org/10.1002/ptr.7636>
- [64] Gao, Z., Zhan, H., Zong, W., Sun, M., Linghu, L., Wang, G., *et al.* (2023) Salidroside Alleviates Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity via Sirt1-Mediated Activation of Akt/Nrf2 Pathway and Suppression of NF- κ B/NLRP3 Inflammasome Axis. *Life Sciences*, **327**, Article ID: 121793. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121793>
- [65] Zhang, J., Zhou, J., He, Z., Xia, Z., Liu, H., Wu, Y., *et al.* (2025) Salidroside Attenuates NASH through Regulating Bile Acid-FXR/TGR5 Signaling Pathway via Targeting Gut Microbiota. *International Journal of Biological Macromolecules*, **307**, Article ID: 142276. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.142276>
- [66] Shim, Y.Y., Kim, J.H., Cho, J.Y. and Reaney, M.J.T. (2022) Health Benefits of Flaxseed and Its Peptides (Linusorbs).

Critical Reviews in Food Science and Nutrition, **64**, 1845-1864. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2119363>

- [67] Yang, C., Yang, L., Yang, Y., Wan, M., Xu, D., Pan, D., *et al.* (2023) Effects of Flaxseed Powder in Improving Non-Alcoholic Fatty Liver by Regulating Gut Microbiota-Bile Acids Metabolic Pathway through FXR/TGR5 Mediating. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **163**, Article ID: 114864. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114864>