

胆汁酸代谢在情感障碍中的研究进展

张 静, 唐小伟*

扬州大学医学院, 江苏 扬州

收稿日期: 2026年8月17日; 录用日期: 2026年9月11日; 发布日期: 2026年9月17日

摘 要

胆汁酸由肝脏中的胆固醇合成, 经肠道微生物代谢形成次级胆汁酸, 它们不仅协助消化脂肪, 还通过激活法尼醇X受体和G蛋白偶联胆汁酸受体等核受体和膜受体, 参与调节脂质代谢、免疫反应以及肠道微生物的平衡。情感障碍, 包括抑郁症(Major Depressive Disorder, MDD)和双相情感障碍(Bipolar Disorder, BD), 是全球范围内非常常见的精神疾病, 其发病机制复杂, 涉及遗传、神经递质失衡、炎症反应以及“肠-脑轴”功能紊乱等多方面。近年来的研究表明, “肠-脑轴”在情感障碍的病理生理中起重要作用。胆汁酸作为肠道微生物群代谢的产物, 是连接肠道和大脑的重要信号。肠道菌群失衡被认为与MDD和BD的发生密切相关。本文综述了近年来胆汁酸代谢在情感障碍病理机制中的研究进展, 期待为情感障碍的早期诊断和个体化治疗提供新的思路和方法。

关键词

胆汁酸, 肠-脑轴, 肠道菌群, 抑郁症, 双相情感障碍

Research Progress on Bile Acid Metabolism in Mood Disorders

Jing Zhang, Xiaowei Tang*

Medical College of Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu

Received: August 17, 2026; accepted: September 11, 2026; published: September 17, 2026

Abstract

Bile acids are synthesized from cholesterol in the liver and metabolized by gut microbiota into secondary bile acids. They not only assist in fat digestion but also participate in the regulation of lipid metabolism, immune responses, and the balance of gut microbiota by activating nuclear receptors and membrane receptors, such as the Farnesoid X Receptor (FXR) and the G Protein-Coupled Bile

*通讯作者。

Acid Receptor (TGR5). Mood disorders, including Major Depressive Disorder (MDD) and Bipolar Disorder (BD), are highly prevalent mental illnesses worldwide. Their pathogenesis is complex and involves genetics, neurotransmitter imbalances, inflammatory responses, and dysfunction of the “gut-brain axis”. Recent studies have indicated that the “gut-brain axis” plays a significant role in the pathophysiology of mood disorders. As metabolic products of the gut microbiota, bile acids serve as crucial signals connecting the gut and the brain. Gut microbiota dysbiosis is considered to be closely related to the development of MDD and BD. This paper reviews recent research progress on the role of bile acid metabolism in the pathological mechanisms of mood disorders, aiming to provide new insights and approaches for the early diagnosis and personalized treatment of these conditions.

Keywords

Bile Acids, Gut-Brain Axis, Gut Microbiota, Major Depressive Disorder, Bipolar Disorder

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. 前言

情感障碍, 包括抑郁症(Major Depressive Disorder, MDD)和双相情感障碍(Bipolar Disorder, BD), 是严重影响患者生活质量的精神疾病。MDD 已成为全球范围内的重大公共卫生问题; 尽管传统的单胺类递质假说在一定程度上解释了情感障碍的发病机制, 但临床上抗抑郁药的低缓解率(仅约 30%~40%) [1]提示我们存在更为复杂的病理生理学机制未被充分阐明。

近年来的“肠-脑轴”理论表明, 肠道微生物群与中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)通过多条途径相互作用。胆汁酸(Bile Acids, BAs)作为肠道微生物的代谢产物, 其在情感障碍, 特别是在 MDD 和 BD 中的作用日益受到关注[2]-[4]。BAs 通过激活法尼醇 X 受体(Farnesoid X Receptor, FXR)和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 (Takeda G protein-coupled bile acid receptor, TGR5), 调节脂肪和糖的代谢[2] [3] [5]。FXR-FGF19 轴(Fibroblast Growth Factor 19 axis, FGF-19)是肠道和肝脏之间重要的信号通路, 肠道微生物群(Gut Microbiota, GM)通过化学修饰 BAs, 调节 FGF19 信号, 从而影响宿主代谢[6]。代谢组学作为系统生物学的重要组成部分, 通过对生物体内小分子代谢产物的全面分析, 为揭示疾病的病理生理机制和寻找生物标志物提供了新的方向[7] [8]。BAs 代谢紊乱可能通过影响神经炎症[9]、神经递质传递及神经可塑性[10]等, 进而参与情感障碍的发生发展。本文将着重对 BAs 代谢在 MDD 和 BD 中的研究进展。

2. 胆汁酸的代谢调控及其信号转导机制

BAs 在哺乳动物肝脏中主要以胆固醇为底物合成, 主要通过两条途径: 经典途径和替代途径。经典途径是 BAs 合成的主要来源, 约占 BAs 总合成的 75%, 该途径起始于肝细胞微粒体或内质网中的限速酶-胆固醇 7 α -羟化酶(Cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)的催化。CYP7A1 将胆固醇转化为 7 α -羟基胆固醇, 随后经过固醇 12 α -羟化酶(Sterol 12 α -hydroxylase, CYP8B1)和甾醇 27-羟化酶(Sterol 27-hydroxylase, CYP27A1)等酶的进一步作用, 最终生成初级胆汁酸(Primary BAs, PBAs): 胆酸(Cholic Acid, CA)和鹅脱氧胆酸(Chenodeoxycholic Acid, CDCA) [11]。替代途径约占 BAs 合成的 25%, 替代途径主要产生 CDCA [12]。替代途径不仅发生在肝脏, 在脑组织、血管内皮及肺脏等肝外组织中也有表达, 提示局部合成的 BAs 可能具有重要的组织特异性旁分泌或自分泌功能, 这为 BAs 直接参与 CNS 调节提供了依据[13]。

肝脏合成的 PBAs 与甘氨酸或牛磺酸结合后进入肠道协助脂类消化。其中约 95% 的 BAs 在回肠末端经肠肝循环返回肝脏[14]。未被重吸收的 BAs 进入大肠, 在肠道菌群(GM)的作用下进行生物转化, 构成了次级胆汁酸(Secondary BAs, SBAs)库[15]。GM 分泌的胆盐水解酶(BSH)解离 BAs 上的甘氨酸或牛磺酸, 随后通过“ 7α -脱羟基作用”将亲水的 PBAs 转化为疏水的次 SBAs: 脱氧胆酸(Deoxycholic acid, DCA)和石胆酸(Lithocholic acid, LCA)[16]。它们在人体内的功能大相径庭, GM 的组成直接决定了这个代谢过程的效率和产物比例。重要的是, GM 的组成决定了 BAs 的代谢效率和产物比例。研究发现, MDD 和 BD 患者的 GM 存在失调, 导致 BAs 的转化模式改变, 血清中 SBAs 的比例异常。有研究发现, MDD 和 BD 患者的 GM 既存在共同特征, 也存在各自独特特征, 这可能有助于区分 MDD 和 BD[17]。还有研究发现 MDD 患者 GM 失调导致 BAs 被转化的模式发生改变, 患者血液中 SBAs 的比例出现异常[18]。这说明, 肠道的健康状态可以通过改变 BAs 谱, 进而影响全身包括大脑的功能[19][20]。另外除了脱羟基外, GM 还能对 BAs 进行氧化、异构化, 如将熊去氧胆酸(Ursodeoxycholic acid, UDCA)转化为异 UDCA 以及差向异构化。这些修饰极大地增加了 BAs 的结构多样性, 使得人体内的 BAs 谱包含超过 50 种不同的分子形式。近年来的宏基因组学研究表明, 肠道微生态的改变与 MDD 患者血清 BAs 谱的变化密切相关, 暗示肠道微生态失调通过改变 BAs 代谢进而影响情绪行为的可能机制[21]。

BAs 作为一种多功能的信号分子, 不仅协助脂肪消化和吸收, 更作为关键的信号分子参与多种生理过程[22][23]。BAs 通过激活两种关键受体发挥生物学效应: FXR 和 TGR5。在 BAs 中, CDCA 是其最有效的内源性配体, 其次是 CA 和 DCA。FXR 主要分布在肝脏和肠道, 激活后可抑制 BAs 合成酶 CYP7A 的表达[24]。在肠道中, FXR 还能促进成纤维细胞生长因子 19 (FGF19)的释放, 进一步抑制 BAs 合成。除了调节代谢, FXR 通过抑制核因子- κ B (Nuclear Factor kappa-B, NF- κ B)通路发挥抗炎作用。在肠道屏障受损时, 激活 FXR 可以加固肠壁, 防止有害细菌毒素进入血液。重要的是, FXR 在脑胶质细胞中也有表达, 其激活可抑制小胶质细胞介导的神经炎症[25], 这对情感障碍的病理机制具有重要意义。

TGR5 在棕色脂肪、肠道 L 细胞和 CNS 中均有表达, LCA 是最强效的 TGR5 激动剂, 其次是 DCA[26]。在肠道中, TGR5 激活促进胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)释放, GLP-1 不仅参与血糖调节, 还具有神经保护作用, 能够改善情绪和认知[27]。在 CNS 中, TGR5 信号参与焦虑样行为和摄食行为的调节, 且 BAs 通过激活 TGR5 参与能量代谢调控, 而能量代谢异常是 BD 的重要病理特征。此外, 对大鼠实验的研究表明, 在 BAs 敏感离子通道(BASIC)顶端施加 BAs 可诱导跨上皮电流出现强烈且短暂的增加[28], 这一机制可能介导了 BAs 对神经系统兴奋性的快速调节。

越来越多的证据表明, BAs 能够进入大脑并参与脑内局部调节[29]。血脑屏障上存在特定的转运体介导 BAs 的转运, 在神经炎症或血脑屏障受损的病理状态下(如 MDD), 这种通透性可能发生改变, 外周 BAs 更易进入大脑, 从而影响脑内微环境[21]。此外, 参与 BAs 代谢的关键酶 CYP27A1 和 CYP7B1 在神经元和星形胶质细胞中有表达[30]; 这意味着大脑能够局部合成; 意味着这些 BAs 可能直接在神经元或胶质细胞内部发挥作用, 参与神经信号的调节[31]。脑内的 BAs 可能通过旁分泌方式调节神经元的存活、突触可塑性以及神经递质的合成[32]。例如, 神经甾体(如别孕烯醇酮)具有抗抑郁作用, 其合成与胆固醇代谢密切相关[33]。有研究甚至发现某些 BAs(如 DCA)能直接作用于神经元表面的 GABA 受体或甘氨酸受体, 像神经递质一样快速改变神经元的兴奋性[34]。

综上所述, SBAs 作为沟通膳食摄入、肠道微生态与脑功能的关键信号分子, 其代谢的任何异常(包括合成酶的基因改变、肠道菌群结构失调或受体敏感性变化)都可能导致代谢信号网络紊乱, 进而通过影响神经炎症、突触可塑性或神经递质传递, 成为 MDD 和 BD 的潜在风险因素或病理特征[35][36], 明确这一调控机制对理解情感障碍的病理生理学具有重要意义。

3. 胆汁酸代谢与抑郁症

3.1. MDD 患者的胆汁酸代谢谱改变

MDD 是以心境低落为主要特征的精神障碍。多项基于代谢组学的临床研究及动物实验表明, MDD 患者存在明显的 BAs 代谢谱改变[37] [38]。早期的临床研究多关注 MDD 患者的脂质代谢异常, 随着高通量检测技术的应用, 特定的 BAs 亚类变化逐渐被揭示[39]。人们发现 MDD 患者的 BAs 代谢不仅涉及初级和次级 BAs 的比例失衡, 还与肠道菌群组成、代谢方向的改变密切相关。更重要的是, 这些代谢谱改变与患者的临床症状和神经生物学特征高度相关, 提示 BAs 代谢异常可能是 MDD 的关键病理机制之一。

MDD 患者血清中结合型初级 BAs 普遍升高。Yang 等研究发现, MDD 患者组中甘氨胆酸(Glycocholic acid, GCA)、牛磺胆酸(Taurocholic acid, TCA)等初级结合 BAs 水平显著高于健康对照组, 且这些变化与汉密尔顿抑郁量表评分呈正相关[40]。这反映了患者肝脏 BAs 合成增加或肠道重吸收效率改变。PBAs 与结合型 BAs 比例的失衡往往反映 CYP7A1 活性异常亢进, 而 CYP7A1 受糖皮质激素调节, 这与 MDD 患者下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)功能亢进密切相关[41]。相反, SBAs 如 DCA 和 LCA 则明显降低[42]; 由于 DCA 和 LCA 是 TGR5 受体的强效激动剂, 其水平降低可能导致 TGR5 信号通路受损, 进而减弱 BAs 对神经元的保护作用及抗炎效应[43]。研究表明, TGR5 受体信号通路对于情绪调节至关重要, TGR5 缺陷会导致小鼠出现焦虑和抑郁样行为, 这与 GM 失调有关, 其功能障碍可导致抑郁样行为[44]。此外, 某些 BAs 亚类(如 T β MCA, FXR 的内源性拮抗剂)升高可能意味着 FXR 信号通路的抑制。BAs 谱的这种改变与患者的认知功能损害程度显著相关[40], 暗示特定种类的 BAs 不仅影响情绪, 还参与认知过程的调节。牛磺酸结合的 β -鼠胆酸(Tauro- β -muricholic acid, T β MCA)在小鼠中是 FXR 的内源性拮抗剂, 其升高可能意味着 FXR 信号通路的抑制。这提示特定种类的 BAs 可能不仅影响情绪, 还参与调节认知过程, 为解释 MDD 患者出现的执行功能下降提供了代谢层面的解释。此外, 抗抑郁治疗可能逆转部分代谢异常。例如, 柴胡疏肝散通过改变 GM 以及 BAs 水平(如 CDCA 和 7-酮脱氧胆酸), 来缓解慢性不可预测温和应激(CUMS)诱导的小鼠抑郁样行为[44]。MDD 患者常伴有 GM 失调及 BAs 谱改变。MDD 患者粪便中主要 PBAs(如牛磺酸)减少, 而细菌代谢产生的 SBAs 发生改变, 这种代谢的改变与抑郁症状密切相关[45]。此外, BAs 作为信号分子, 可通过激活 FXR 和 TGR5 抑制小胶质细胞活化, 具有神经保护和抗炎的作用[46]。以上提示调节 BAs 谱是治疗抑郁的潜在策略。

3.2. 胆汁酸介导抑郁的分子机制

GM 通过调控 BAs 的代谢, 影响宿主的神经炎症与神经递质传递, 从而调节情绪行为。恢复 GM 平衡及 BAs 稳态可能是治疗 MDD 的有效策略。TGR5 是一种在中脑黑质、海马及下丘脑中分布的 G 蛋白偶联受体。BAs 激活 TGR5 后, 可促进环磷酸腺苷(cAMP)水平升高, 激活蛋白激酶 A (PKA)通路。研究证实, TGR5 激活能改善应激诱导的认知障碍, 这可能通过调节细胞凋亡、促进神经发生等途径实现[46]。这表明 TGR5 在神经系统中具有重要的保护功能, 能够对抗损伤引起的认知功能下降。最近的研究表明, 在慢性社会挫败应激模型中, TGR5 在下丘脑外侧区(LHA) GABA 能神经元中的功能障碍与抑郁样行为相关; 上调 LHA 中的 TGR5 或抑制 GABA 能神经元兴奋性能够减轻抑郁样行为作用[47], 强调了 TGR5 在特定脑区对情绪回路的调控作用。此外, TGR5 受体的激活在多种神经系统疾病中已证实具有神经保护作用[48]。

FXR 是 BAs 的主要核受体, 在肠道屏障功能、炎症反应和先天免疫中具有广泛作用。BAs 对 FXR 的激活程度不同导致不同的下游效应[49] [50]。研究显示, FXR 不仅在肝脏和肠道中发挥作用, 还在包括

神经系统在内的多个器官系统中广泛表达并发挥生理作用,且在某些系统中(如CNS)具有积极促进作用,但也有证据表明FXR在特定情况下可能具有神经毒性或导致神经损伤,这提示FXR在神经系统中的作用可能具有双重性。即在MDD中,FXR拮抗作用可改善症状,而过度表达则会加剧症状[51]。例如,在脂多糖(LPS)诱导的BV2小胶质细胞神经炎症模型研究中,通过激活FXR,能够减轻LPS诱导的神经炎症[52],这提示FXR可能通过抗炎机制提供神经保护。但在另一项研究中,脑缺血后FXR的敲除可以减少小鼠神经元凋亡,从而保护大脑免受缺血损伤;这表明FXR在脑缺血再灌注损伤中可能起到促进神经元凋亡的作用,敲除FXR反而具有神经保护效果[53]。另外,MDD常与慢性炎症状态相关,FXR在胃肠道中具有调节炎症反应的作用,如果FXR功能失调导致肠道炎症,这可能通过“肠-脑”轴影响CNS,从而加剧或诱发抑郁症状[54]。此外,FXR可在大脑中发挥作用,动物实验中已显示某些BAs可减少类似抑郁的行为[55]。然而,FXR的作用具有复杂性:FXR激活介导的某些信号(如CRTC2)可能干扰海马的CREB-BDNF通路,进而导致小鼠产生抑郁样行为[56],这提示FXR在神经系统中的作用可能具有双重性,其在MDD中的具体角色需要进一步阐明。

4. 胆汁酸代谢与双相情感障碍

4.1. BD患者的胆汁酸代谢谱特征与临床特点

BD是以情绪高涨(躁狂或轻躁狂)和情绪低落(抑郁)交替或混合发作为特征的精神疾病。与MDD相比,关于BD患者的BAs代谢的研究相对较少,但已有的研究表明,BD患者的BAs谱存在紊乱。一项基于靶向代谢组学的研究发现,与健康对照组相比,BD患者的血浆代谢谱发生了多方面改变,这提示BAs合成和代谢途径可能出现异常[57]。更值得注意的是,BD作为一种周期性情感波动的疾病,其BAs代谢可能随心境状态变化而波动,这种动态变化可能与线粒体功能、昼夜节律等多个生物学系统相互调控。

BD与MDD在临床表现上存在重叠,但两者的BAs代谢谱特征可能存在差异。虽然目前尚无针对BD与MDD的BAs代谢的直接对比研究,但鉴于两者在神经生物学机制及临床转归上存在显著差异,可以推测这两类患者的BAs代谢谱应当有所区别。精神分裂症患者血浆中某些BAs(如CA、TCDCA和TDCA)水平存在改变[58],提示BAs可作为精神疾病的生物标志物。此外,BD患者普遍存在GM失调,这种失调可能导致BAs代谢谱的改变,进而影响神经炎症、神经递质系统和能量代谢。例如,GM可通过调节色氨酸代谢来影响血清素的产生,从而影响情绪[59]。炎症被认为是BD患者急性躁狂发作时病理生理的重要组成部分,BAs本身也具有调节炎症的作用,最新的研究显示BAs通过激活TGR5来减轻炎症反应[5][60]。

4.2. BD患者的药物治疗与胆汁酸代谢影响

BD的一线治疗药物包括锂盐、丙戊酸盐以及喹硫平等非典型抗精神病药。这些心境稳定剂与BD患者的BAs代谢存在密切关联。丙戊酸盐(VPA)是临床常用的心境稳定剂,但其常见副作用是引起体重增加及代谢综合征。一项研究表明,VPA处理的小鼠肝脏BAs代谢组学谱显示大多数BAs增加,尤其是CDCA、DCA以及未结合BAs,证明VPA诱导的肝毒性导致了BAs稳态紊乱[61]。肝内BAs蓄积,尤其是疏水性BAs的增加,具有直接的细胞毒性,可诱导肝细胞凋亡和坏死。研究显示小鼠给予牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)可抑制内质网应激,防止肝脏中STARD1的上调,保护小鼠免受VPA和对乙酰氨基酚给药后的肝毒性[62]。有研究利用网络药理学、分子对接和分子动力学模拟,揭示了奥贝胆酸(一种FXR激动剂)通过激活FXR来缓解VPA诱导肝毒性的机制,从侧面说明VPA通过抑制FXR活性影响BAs代谢[63]。锂盐对BAs代谢的直接作用研究较少。在临床研究中,患者常联合用药,使得难以将锂盐的单

一效应从其他药物的混杂影响中区分开来。最新的研究关注到锂盐可能改变肠道菌群的组成,从而间接影响 BAs 代谢[64]。总体而言,关于心境稳定剂对 BD 患者 BAs 代谢的影响还存在很多未知,需要更多临床研究来进一步厘清 BAs 代谢与药物治疗之间的关系。

4.3. BD 的代谢生物学特征: 线粒体功能与昼夜节律

BD 中,线粒体功能障碍和能量代谢受损在不同状态下均有报道[65]。目前的研究认为线粒体功能障碍是 BD 的重要病理生理机制之一;线粒体疾病患者中 BD 的患病率是普通人群的近 20 倍,表明线粒体疾病是 BD 的一个重要危险因素[66]。线粒体 DNA (mtDNA)在维持线粒体功能中扮演关键角色,研究表明,mtDNA 拷贝数与双相情感障碍 I 型(BD-I)和双相情感障碍 2 型(BD-II)状态显著相关,但关联方向不同,这说明线粒体功能障碍参与 BD 病理过程[67]。FXR 被 BAs 激活后可诱导一系列基因表达。基于 FXR 在 BAs 稳态中的关键作用及其对能量代谢的影响,BAs 可能间接参与线粒体功能的调节。例如,FXR 的激活可能通过调节脂肪酸氧化、糖异生等过程,进而影响线粒体的能量产生效率[68]。BD 患者常共病代谢综合征,可表现为胆固醇的改变,而胆固醇是 BAs 合成不可或缺的初始底物,因此可能影响 BAs 的合成和平衡。

BD 患者普遍存在昼夜节律紊乱,昼夜节律与 GM 相互关联[69],因此可能影响肝脏 BAs 合成进而导致 BAs 代谢的异常,大量文献支持 BAs 与昼夜节律之间存在关联[70],这确立了昼夜节律-胆汁酸-情感障碍三者之间的潜在联系。值得注意的是,BD 患者的 BAs 代谢异常并非单纯的代谢紊乱,而是其昼夜节律调控失调在代谢层面的外在表现。这提示 BAs 紊乱本质上反映了 BD 患者昼夜节律调控的深层失调,为从代谢层面理解 BD 的病理生理学提供了新的切入口。

5. 总结与展望

现有证据表明,MDD 和 BD 患者均存在显著的 BAs 代谢异常,但其具体表型特征存在本质差异:MDD 患者主要表现为 SBAs 减少及 TGR5 信号通路受损,而 BD 患者则呈现结合型 BAs 升高及 PBAs 合成活跃的特征。GM 失调被认为是引发上述 BAs 代谢异常的关键上游因素,进而通过“肠-脑轴”介导神经炎症和神经递质系统的紊乱。未来的研究应致力于在以下三个维度深入探索,以期从生物学基础到临床转化实现突破。

第一,系统构建 MDD 与 BD 的“多维异质性图谱”,提升鉴别诊断能力。

鉴于目前 MDD 与 BD 的临床误诊率较高,基于代谢表型的系统比较具有重要的临床意义。未来的研究应重点聚焦于两者的异质性,详细对比 GM 定植差异、BAs 代谢谱(初级/次级、结合/游离)的特异性改变、关键受体(FXR、TGR5 等)信号通路的激活状态,以及上述生物学变化与临床特征(如病程长短、昼夜节律紊乱、认知执行功能)的关联强度。此外,单一维度的生物标志物往往难以全面阐释精神疾病的复杂性,未来研究应整合 GM 宏基因组、外周炎症因子(如细胞因子、CRP)及神经影像学特征(如脑结构及功能连接)等多维度数据,对 MDD 和 BD 的神经生物学机制差异进行系统性解析。这种多维度的对比分析不仅有助于阐明两者不同的病理生理机制,更有望发现特定的 BAs 标志物用于辅助诊断与鉴别诊断。

第二,开展纵向追踪与严谨设计的队列研究,明确 BAs 动态变化的病理意义。

既往研究多受限于横断面设计,难以区分 BAs 异常是疾病的原因、结果或是伴随现象。未来研究需纳入纵向随访数据,通过对比治疗前后 BAs 代谢谱的动态演变,精准区分“状态性标志物”(随治疗缓解而逆转)与“特征性/素质性标志物”(独立于疾病发作期存在),从而捕捉 BAs 代谢在疾病发生、发展、转归及复发全过程中的动态轨迹。同时,为排除长期服用精神类药物对代谢的潜在后遗效应,明确疾病原发性的代谢特征,未来的研究应考虑纳入从未用药的首发患者队列,或设置严格的清洗期,以更大规模

的前瞻性队列明确 BAs 异常与情感障碍的因果关系。

第三, 基于“药物重定位”策略探索 BAs 调节剂的治疗潜力与机制。

心境稳定剂和抗抑郁药可能部分通过调节 BAs 代谢发挥治疗作用, 但其具体机制尚未完全阐明。鉴于部分 BAs 调节剂已在肝病和代谢综合征领域证实具有良好的安全性与药理活性, 未来可基于“药物重定位”策略, 重点考察其在情感障碍中的应用可行性。例如, FXR 激动剂(如奥贝胆酸)和 TGR5 激动剂在调节糖脂代谢和抗炎方面的作用值得关注; 熊去氧胆酸(UDCA)作为一种亲水性胆汁酸, 其神经保护特性也可能对情感障碍具有辅助治疗价值。深入探讨“肠-肝-脑”轴作为药物治疗新靶点的潜力, 评估这些药物是否能通过纠正外周及中枢的 BAs 失衡来改善患者的情绪症状及认知功能, 将是为难治性情感障碍提供新治疗途径的重要方向。

总的来说, 深入理解 BAs 代谢与情感障碍的复杂联系, 结合多维度的系统对比与前沿的药物重定位策略, 将极大地推动我们对这些疾病生物学基础的认识, 为实现精准医疗提供理论依据。

参考文献

- [1] Quintanilla, B., Zarate, C.A. and Pillai, A. (2024) Ketamine's Mechanism of Action with an Emphasis on Neuroimmune Regulation: Can the Complement System Complement Ketamine's Antidepressant Effects? *Molecular Psychiatry*, **29**, 2849-2858. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02507-7>
- [2] Zhao, X., Zheng, I., Huang, W., Tang, D., Zhao, M., Hou, R., *et al.* (2025) Research Progress on the Mechanism of Bile Acids and Their Receptors in Depression. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 4023. <https://doi.org/10.3390/ijms26094023>
- [3] Chen, S., Shao, Q., Chen, J., Lv, X., Ji, J., Liu, Y., *et al.* (2023) Bile Acid Signalling and Its Role in Anxiety Disorders. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1268865. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1268865>
- [4] Wu, L.R., Zhao, M.L., Li, M.C., Guo, Q.H., Ren, Z.X., Zheng, X.J. and Chen, T.L. (2022) The Clinical and Mechanistic Roles of Bile Acids in Depression, Alzheimer's Disease, and Stroke. *Proteomics*, **22**, e2100324. <https://doi.org/10.1002/pmic.202100324>
- [5] Stanimirov, B., Đanić, M., Pavlović, N., Zaklan, D., Lazarević, S., Mikov, M., *et al.* (2025) Gut-Brain Axis and Bile Acid Signaling: Linking Microbial Metabolism to Brain Function and Metabolic Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 12167. <https://doi.org/10.3390/ijms262412167>
- [6] Lai, J., Luo, L., Zhou, T., Feng, X., Ye, J. and Zhong, B. (2023) Alterations in Circulating Bile Acids in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomolecules*, **13**, Article 1356. <https://doi.org/10.3390/biom13091356>
- [7] Chernonosov, A.A., Mednova, I.A., Levchuk, L.A., Mazurenko, E.O., Roschina, O.V., Simutkin, G.G., *et al.* (2024) Untargeted Plasma Metabolomic Profiling in Patients with Depressive Disorders: A Preliminary Study. *Metabolites*, **14**, Article 110. <https://doi.org/10.3390/metabo14020110>
- [8] Yin, B., Cai, Y., Teng, T., Wang, X., Liu, X., Li, X., *et al.* (2024) Identifying Plasma Metabolic Characteristics of Major Depressive Disorder, Bipolar Disorder, and Schizophrenia in Adolescents. *Translational Psychiatry*, **14**, Article No. 163. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02886-z>
- [9] Romero-Ramírez, L., García-Rama, C., Wu, S. and Mey, J. (2022) Bile Acids Attenuate PKM2 Pathway Activation in Proinflammatory Microglia. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 1459. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05408-3>
- [10] Ackerman, H.D. and Gerhard, G.S. (2023) Bile Acids Induce Neurite Outgrowth in NSC-34 Cells via TGR5 and a Distinct Transcriptional Profile. *Pharmaceuticals*, **16**, Article 174. <https://doi.org/10.3390/ph16020174>
- [11] Li, X., Fang, C., Zhao, R., Zou, L., Miao, H. and Zhao, Y. (2024) Bile Acid Metabolism in Health and Ageing-Related Diseases. *Biochemical Pharmacology*, **225**, Article ID: 116313. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116313>
- [12] Pandak, W.M. and Kakiyama, G. (2019) The Acidic Pathway of Bile Acid Synthesis: Not Just an Alternative Pathway. *Liver Research*, **3**, 88-98. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2019.05.001>
- [13] Romero-Ramírez, L. and Mey, J. (2024) Emerging Roles of Bile Acids and TGR5 in the Central Nervous System: Molecular Functions and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 9279. <https://doi.org/10.3390/ijms25179279>
- [14] Yang, N., Dong, Y., Jia, G., Fan, S., Li, S., Yang, S., *et al.* (2020) ASBT(SLC10A2): A Promising Target for Treatment of Diseases and Drug Discovery. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **132**, Article ID: 110835. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110835>

- [15] Lucas, L.N., Barrett, K., Kerby, R.L., Zhang, Q., Cattaneo, L.E., Stevenson, D., *et al.* (2021) Dominant Bacterial Phyla from the Human Gut Show Widespread Ability to Transform and Conjugate Bile Acids. *mSystems*, **6**. <https://doi.org/10.1128/msystems.00805-21>
- [16] Ridlon, J.M., Kang, D. and Hylemon, P.B. (2006) Bile Salt Biotransformations by Human Intestinal Bacteria. *Journal of Lipid Research*, **47**, 241-259. <https://doi.org/10.1194/jlr.r500013-jlr200>
- [17] Zheng, P., Yang, J., Li, Y., Wu, J., Liang, W., Yin, B., *et al.* (2020) Gut Microbial Signatures Can Discriminate Unipolar from Bipolar Depression. *Advanced Science*, **7**, Article ID: 1902862. <https://doi.org/10.1002/adv.201902862>
- [18] MahmoudianDehkordi, S., Bhattacharyya, S., Brydges, C.R., Jia, W., Fiehn, O., Rush, A.J., *et al.* (2022) Gut Microbiome-Linked Metabolites in the Pathobiology of Major Depression with or without Anxiety—A Role for Bile Acids. *Frontiers in Neuroscience*, **16**, Article 937906. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.937906>
- [19] Barbosa, I.G., Miranda, A.S., Berk, M. and Teixeira, A.L. (2025) The Involvement of the Microbiota-Gut-Brain Axis in the Pathophysiology of Mood Disorders and Therapeutic Implications. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **25**, 85-99. <https://doi.org/10.1080/14737175.2024.2438646>
- [20] Han, W., Wang, N., Han, M., Ban, M., Sun, T. and Xu, J. (2022) Reviewing the Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Depression and Exploring New Therapeutic Options. *Frontiers in Neuroscience*, **16**, Article 1029495. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1029495>
- [21] Qu, Y., Su, C., Zhao, Q., Shi, A., Zhao, F., Tang, L., *et al.* (2022) Gut Microbiota-Mediated Elevated Production of Secondary Bile Acids in Chronic Unpredictable Mild Stress. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 837543. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.837543>
- [22] Monteiro-Cardoso, V.F., Corliano, M. and Singaraja, R.R. (2021) Bile Acids: A Communication Channel in the Gut-Brain Axis. *NeuroMolecular Medicine*, **23**, 99-117. <https://doi.org/10.1007/s12017-020-08625-z>
- [23] Grant, S.M. and DeMorrow, S. (2020) Bile Acid Signaling in Neurodegenerative and Neurological Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 5982. <https://doi.org/10.3390/ijms21175982>
- [24] Cai, J., Rimal, B., Jiang, C., Chiang, J.Y.L. and Patterson, A.D. (2022) Bile Acid Metabolism and Signaling, the Microbiota, and Metabolic Disease. *Pharmacology & Therapeutics*, **237**, Article ID: 108238. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108238>
- [25] Tao, Y., Zhou, H., Li, Z., Wu, H., Wu, F., Miao, Z., *et al.* (2024) TGR5 Deficiency-Induced Anxiety and Depression-Like Behaviors: The Role of Gut Microbiota Dysbiosis. *Journal of Affective Disorders*, **344**, 219-232. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.10.072>
- [26] Peng, J., Fan, M., Huang, K.X., Huang, L.A., Wang, Y., Yin, R., *et al.* (2023) Design, Synthesis, Computational and Biological Evaluation of Novel Structure Fragments Based on Lithocholic Acid (LCA). *Molecules*, **28**, Article 5332. <https://doi.org/10.3390/molecules28145332>
- [27] Parker, H., Wallis, K., le Roux, C., Wong, K., Reimann, F. and Gribble, F. (2012) Molecular Mechanisms Underlying Bile Acid-Stimulated Glucagon-Like Peptide-1 Secretion. *British Journal of Pharmacology*, **165**, 414-423. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01561.x>
- [28] Wiegreffe, S., Löhrer, D., Wirtz, M. and Wiemuth, D. (2021) The Bile Acid-Sensitive Ion Channel (BASIC) Mediates Bile Acid-Dependent Currents in Bile Duct Epithelial Cells. *Pflügers Archiv—European Journal of Physiology*, **473**, 1841-1850. <https://doi.org/10.1007/s00424-021-02622-2>
- [29] Ferrell, J.M. and Chiang, J.Y.L. (2021) Bile Acid Receptors and Signaling Crosstalk in the Liver, Gut and Brain. *Liver Research*, **5**, 105-118. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2021.07.002>
- [30] Goikolea, J., Latorre-Leal, M., Tsagkogianni, C., Pikkupeura, S., Gulyas, B., Cedazo-Minguez, A., *et al.* (2023) Different Effects of CYP27A1 and CYP7B1 on Cognitive Function: Two Mouse Models in Comparison. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **234**, Article ID: 106387. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2023.106387>
- [31] Reyes-Martínez, S., Segura-Real, L., Gómez-García, A.P., Tesoro-Cruz, E., Constantino-Jonapa, L.A., Amedei, A., *et al.* (2023) Neuroinflammation, Microbiota-Gut-Brain Axis, and Depression: The Vicious Circle. *Journal of Integrative Neuroscience*, **22**, Article 65. <https://doi.org/10.31083/j.jin2203065>
- [32] Testa, G., Staurengi, E., Zerbinati, C., Gargiulo, S., Iuliano, L., Giaccone, G., *et al.* (2016) Changes in Brain Oxysterols at Different Stages of Alzheimer's Disease: Their Involvement in Neuroinflammation. *Redox Biology*, **10**, 24-33. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.09.001>
- [33] Marx, C.E., Jarskog, L.F., Lauder, J.M., Gilmore, J.H., Lieberman, J.A. and Morrow, A.L. (2000) Neurosteroid Modulation of Embryonic Neuronal Survival *in Vitro* Following Anoxia. *Brain Research*, **871**, 104-112. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02452-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02452-5)
- [34] Bao, H., Li, H., Jia, Y., Xiao, Y., Luo, S., Zhang, D., *et al.* (2021) Ganoderic Acid A Exerted Antidepressant-Like Action through FXR Modulated NLRP3 Inflammasome and Synaptic Activity. *Biochemical Pharmacology*, **188**, Article ID: 114561. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114561>

- [35] Wu, J., Li, S. and Zhang, Y. (2023) Research Progress in Role of Exosomes in Mental Disorders. *Journal of Central South University Medical Sciences*, **48**, 771-781.
- [36] Kendler, K.S., Henrik, O., Sundquist, J. and Sundquist, K. (2024) Age at Onset as an Index of Genetic Heterogeneity in Major Psychiatric and Substance Use Disorders. *Psychological Medicine*, **54**, 4335-4347. <https://doi.org/10.1017/s0033291724002630>
- [37] Cai, X., Sun, T., Feng, M., Chen, G., Zhou, J., Zhuang, H., *et al.* (2025) Taurocholic Acid Is Associated with Disturbed Functional Connectivity in the Hippocampus of Patients with Depression. *Advanced Science*, **13**, e08693. <https://doi.org/10.1002/adv.202508693>
- [38] Wang, Y., Cai, X., Ma, Y., Yang, Y., Pan, C., Zhu, X., *et al.* (2024) Metabolomics on Depression: A Comparison of Clinical and Animal Research. *Journal of Affective Disorders*, **349**, 559-568. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.053>
- [39] Zhang, Y., Chen, X., Mo, X., Xiao, R., Cheng, Q., Wang, H., *et al.* (2023) Enterogenic Metabolomics Signatures of Depression: What Are the Possibilities for the Future. *Expert Review of Proteomics*, **20**, 397-418. <https://doi.org/10.1080/14789450.2023.2279984>
- [40] Dunlop, B.W., Cha, J., Mayberg, H.S., *et al.* (2024) Association of Bile Acids with Connectivity of Executive Control and Default Mode Networks in Patients with Major Depression. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.12.20.629637>
- [41] Li, H., Zhu, X., Xu, J., Li, L., Kan, W., Bao, H., *et al.* (2023) The FXR Mediated Anti-Depression Effect of CDCA Underpinned Its Therapeutic Potentiation for MDD. *International Immunopharmacology*, **115**, Article ID: 109626. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109626>
- [42] Yang, J., Zheng, P., Li, Y., *et al.* (2020) Landscapes of Bacterial and Metabolic Signatures and Their Interaction in Major Depressive Disorders. *Science Advances*, **6**, eaba8555.
- [43] Timper, K., del Río-Martín, A., Cremer, A.L., Bremser, S., Alber, J., Giavalisco, P., *et al.* (2020) GLP-1 Receptor Signaling in Astrocytes Regulates Fatty Acid Oxidation, Mitochondrial Integrity, and Function. *Cell Metabolism*, **31**, 1189-1205.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.05.001>
- [44] Ma, C., Yuan, D., Renaud, S.J., Zhou, T., Yang, F., Liou, Y., *et al.* (2022) Chaihu-Shugan-San Alleviates Depression-Like Behavior in Mice Exposed to Chronic Unpredictable Stress by Altering the Gut Microbiota and Levels of the Bile Acids Hyocholic Acid and 7-Ketodca. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 1040591. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1040591>
- [45] Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., *et al.* (2016) Gut Microbiome Remodeling Induces Depressive-Like Behaviors through a Pathway Mediated by the Host's Metabolism. *Molecular Psychiatry*, **21**, 786-796. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.44>
- [46] Mu, R., Wu, X., Yuan, D., Zhao, J., Tang, S., Hong, H., *et al.* (2022) Activation of TGR5 Ameliorates Streptozotocin-Induced Cognitive Impairment by Modulating Apoptosis, Neurogenesis, and Neuronal Firing. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 3716609. <https://doi.org/10.1155/2022/3716609>
- [47] Li, X., Zhang, S., Hong, Y., Chen, Z., Long, Y., Yuan, D., *et al.* (2024) TGR5-Mediated Lateral Hypothalamus-DCA3-Dorsolateral Septum Circuit Regulates Depressive-Like Behavior in Male Mice. *Neuron*, **112**, 1795-1814.e10. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.02.019>
- [48] Hu, X., Yan, J., Huang, L., Araujo, C., Peng, J., Gao, L., *et al.* (2021) INT-777 Attenuates NLRP3-ASC Inflammasome-Mediated Neuroinflammation via TGR5/cAMP/PKA Signaling Pathway after Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, **91**, 587-600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.09.016>
- [49] Xiang, J., Zhang, Z., Xie, H., Zhang, C., Bai, Y., Cao, H., *et al.* (2021) Effect of Different Bile Acids on the Intestine through Enterohepatic Circulation Based on FXR. *Gut Microbes*, **13**, Article ID: 1949095. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1949095>
- [50] Luxenburger, A., Harris, L.D., Ure, E.M., Jiao, W., Woolhouse, A.D., Cameron, S.A., *et al.* (2023) The Discovery of 12 β -Methyl-17-*epi*-18-*nor*-Bile Acids as Potent and Selective TGR5 Agonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **250**, Article ID: 115143. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115143>
- [51] Yan, N., Yan, T., Xia, Y., Hao, H., Wang, G. and Gonzalez, F.J. (2021) The Pathophysiological Function of Non-Gastrointestinal Farnesoid X Receptor. *Pharmacology & Therapeutics*, **226**, Article ID: 107867. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107867>
- [52] Jia, Y., Zhang, D., Yin, H., Li, H., Du, J. and Bao, H. (2021) Ganoderic Acid Attenuates LPS-Induced Neuroinflammation in BV2 Microglia by Activating Farnesoid X Receptor. *Neurochemical Research*, **46**, 1725-1736. <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03303-3>
- [53] Shan, H., Zang, M., Zhang, Q., Shi, R., Shi, X., Mamtilahun, M., *et al.* (2020) Farnesoid X Receptor Knockout Protects Brain against Ischemic Injury through Reducing Neuronal Apoptosis in Mice. *Journal of Neuroinflammation*, **17**, Article No 164. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01838-w>
- [54] Anderson, K.M. and Gayer, C.P. (2021) The Pathophysiology of Farnesoid X Receptor (FXR) in the GI Tract:

- Inflammation, Barrier Function and Innate Immunity. *Cells*, **10**, Article 3206. <https://doi.org/10.3390/cells10113206>
- [55] Ren, Z., Li, C., Ma, C., Chen, D., Chen, J., Xu, W., *et al.* (2022) Linking Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Brain Disease: Focusing on Bile Acid Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 13045. <https://doi.org/10.3390/ijms232113045>
- [56] Hu, W., Wu, J., Ye, T., Chen, Z., Tao, J., Tong, L., *et al.* (2020) Farnesoid X Receptor-Mediated Cytoplasmic Translocation of CRT2 Disrupts CREB-BDNF Signaling in Hippocampal CA1 and Leads to the Development of Depression-Like Behaviors in Mice. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **23**, 673-686. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa039>
- [57] Wei, J., Zhao, L., Du, Y., Tian, Y., Ni, P., Ni, R., *et al.* (2021) A Plasma Metabolomics Study Suggests Alteration of Multiple Metabolic Pathways in Patients with Bipolar Disorder. *Psychiatry Research*, **299**, Article ID: 113880. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113880>
- [58] Tao, Y., Zheng, F., Cui, D., Huang, F. and Wu, X. (2021) A Combination of Three Plasma Bile Acids as a Putative Biomarker for Schizophrenia. *Acta Neuropsychiatrica*, **33**, 51-54. <https://doi.org/10.1017/neu.2020.42>
- [59] Zhao, M., Ren, Z., Zhao, A., Tang, Y., Kuang, J., Li, M., *et al.* (2024) Gut Bacteria-Driven Homovanillic Acid Alleviates Depression by Modulating Synaptic Integrity. *Cell Metabolism*, **36**, 1000-1012.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.03.010>
- [60] Wang, J., Zhang, Y., Wu, Q., Zhong, Y., Xu, Z. and Yang, J. (2026) Interactions of Bile Acids and Gut Microbiota Modulate Neurological Health: A Comprehensive Review on Mechanisms and Therapeutic Potential of Dietary Phytochemicals. *Frontiers in Microbiology*, **17**, Article 1757551. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2026.1757551>
- [61] Chen, Y., Zhou, J., Xu, S., Liu, M., Wang, M., Ma, Y., *et al.* (2019) Association between the Perturbation of Bile Acid Homeostasis and Valproic Acid-Induced Hepatotoxicity. *Biochemical Pharmacology*, **170**, Article ID: 113669. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113669>
- [62] Torres, S., Baulies, A., Insausti-Urkia, N., Alarcón-Vila, C., Fuchó, R., Solsona-Vilarrasa, E., *et al.* (2019) Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Upregulation of STARD1 Promotes Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure. *Gastroenterology*, **157**, 552-568. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.023>
- [63] Chen, Y., Zhou, J., Xu, S., *et al.* (2024) Mechanisms Underlying the Protective Effects of Obeticholic Acid-Activated FXR in Valproic Acid-Induced Hepatotoxicity via Network Pharmacology, Molecular Docking, and Molecular Dynamics Simulations. *Current Computer-Aided Drug Design*, **21**, 1057-1069.
- [64] Huang, S., Hu, S., Liu, S., Tang, B., Liu, Y., Tang, L., *et al.* (2022) Lithium Carbonate Alleviates Colon Inflammation through Modulating Gut Microbiota and Treg Cells in a GPR43-Dependent Manner. *Pharmacological Research*, **175**, Article ID: 105992. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105992>
- [65] Giménez-Palomo, A., Andreu, H., de Juan, O., Olivier, L., Ochandiano, I., Ilzarbe, L., *et al.* (2024) Mitochondrial Dysfunction as a Biomarker of Illness State in Bipolar Disorder: A Critical Review. *Brain Sciences*, **14**, Article 1199. <https://doi.org/10.3390/brainsci14121199>
- [66] Kato, T. (2017) Neurobiological Basis of Bipolar Disorder: Mitochondrial Dysfunction Hypothesis and beyond. *Schizophrenia Research*, **187**, 62-66. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.037>
- [67] Chung, J.K., Ahn, Y.M., Kim, S.A. and Joo, E. (2022) Differences in Mitochondrial DNA Copy Number between Patients with Bipolar I and II Disorders. *Journal of Psychiatric Research*, **145**, 325-333. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.11.016>
- [68] Xiang, D., Yang, J., Liu, L., Yu, H., Gong, X. and Liu, D. (2023) The Regulation of Tissue-Specific Farnesoid X Receptor on Genes and Diseases Involved in Bile Acid Homeostasis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **168**, Article ID: 115606. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115606>
- [69] Wang, Y., Du, W., Hu, X., Yu, X., Guo, C., Jin, X., *et al.* (2023) Targeting the Blood-Brain Barrier to Delay Aging-Accompanied Neurological Diseases by Modulating Gut Microbiota, Circadian Rhythms, and Their Interplays. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **13**, 4667-4687. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.08.009>
- [70] Yang, Y. and Zhang, J. (2020) Bile Acid Metabolism and Circadian Rhythms. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **319**, G549-G563. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00152.2020>