

胆汁酸与肠黏膜机械屏障功能关系的研究进展

陈泽洋 刘玉村 王鹏远

【摘要】 肠黏膜机械屏障是维持机体内环境稳态重要的结构之一。炎症性肠病、坏死性小肠结肠炎及梗阻性黄疸患者不良的预后结局与肠黏膜机械屏障功能的破坏关系密切。长期高脂饮食、梗阻性黄疸导致胆汁酸代谢异常,而这些病理状况伴随肠黏膜屏障功能的破坏。因此,胆汁异常代谢与肠黏膜机械屏障功能的相互关系引起了研究者的兴趣。他们发现:胆汁中的重要成分胆汁酸与肠道屏障功能关系密切。笔者回顾近年的相关文献,从胆汁酸不足、胆汁酸过量及胆汁酸成分异常 3 种情况,对肠黏膜机械屏障功能的损害及其机制进行综述,提出需要进一步研究的领域,以期临床解决胆汁代谢异常对肠道屏障功能的影响,改善患者预后提供思路。

【关键词】 炎症性肠病; 胆汁酸; 肠道屏障功能; 高脂饮食; 梗阻性黄疸

Research progress on relationship between bile acids and intestinal mucosal mechanical barrier function Chen Zeyang, Liu Yucun, Wang Pengyuan. Department of General Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China
Corresponding author: Wang Pengyuan, Email: pengyuan_wang@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Intestinal mucosal mechanical barrier is one of the most important structure to maintain the body homeostasis. The occurrences of inflammatory bowel disease, necrotizing enterocolitis and poor prognosis of patients with obstructive jaundice are closely related to the damage of the mucosal barrier function. Long-term high fat diet and obstructive jaundice can cause the abnormality of bile acids metabolism. These pathological conditions are often associated with the destruction of intestinal mucosal barrier function. So the correlations between abnormal bile metabolism and intestinal mucosal mechanical barrier function have aroused interests of many researchers. They found that bile acids the important component of bile are closely related to the intestinal barrier function. The paper reviewed the recent articles and summarized the mechanisms of the deficiency of bile acids, excessive bile acids and abnormal bile acids composition damaging the intestinal mucosal barrier function. It will provide reference for the new fields of study, prevention of the toxic effects of bile acids and the improvement of the prognosis of patients.

【Key words】 Inflammatory bowel disease; Bile acids; Intestinal barrier function; High-fat diet; Obstructive jaundice

常见的疾病或病理状态,如长期高脂饮食、梗阻性黄疸,常伴有全身炎症反应、肠道炎症等疾病。目前的研究结果已证实:上述继发病理生理过程与肠道屏障功能降低,肠道内微生物、内毒素、过敏原等物质进入肠黏膜下层、血循环有关^[1-2]。无论是长期高脂饮食还是梗阻性黄疸均伴有胆汁代谢异常。近年的研究结果证实胆汁中的主要成分——胆汁酸与肠黏膜屏障密切相关^[2-4]。长期高脂饮食易引起胆汁酸分泌过剩,常伴有全身炎症因子升高、自身免疫性疾病如炎症性肠病发病率升高等^[5]。这提示高脂饮食引起的高胆汁酸水平与肠屏障功能障碍有关。临床实践中常见的梗阻性黄疸,由于胆道阻塞,胆汁不能正常分泌进入肠腔,肠道内处于低胆汁状态,也伴有肠道屏障功能异常。这提示生理浓度的胆汁才能维持肠道的屏障功能。

肠道黏膜屏障由机械屏障、免疫屏障、肠黏液及微生物菌群构成。机械屏障是其最重要的组成部分,主要由肠黏膜上皮细胞及紧密连接两部分组成,上述结构一旦受损将影响肠黏膜屏障功能(mucosal barrier function, MBF)^[6]。MBF 严重破坏时,肠黏膜通透性增大,肠道内的有毒物质、细菌等将进入组织内环境中,引起强烈的炎症反应,进而诱发一系列严重的临床结局,如发生肠道菌群易位进而引起脓毒血症、多脏器衰竭等。已有的研究结果证实:MBF 的破坏与坏死性小肠结肠炎、炎症性肠病、梗阻性黄疸患者术后全身感染的发生密切相关^[7-9]。正常 MBF 的维持有赖于正常分泌代谢的胆汁。笔者将重点阐述胆汁酸不足、过量及成分变化时对肠黏膜机械屏障产生的破坏作用,为临床中提出 MBF 保护的相关措施提供新依据,并为与高脂饮食相关性的坏死性小肠结肠炎和炎症性肠病等疾病的治疗,以及改善梗阻性黄疸患者预后提出新策略。

1 胆汁酸缺乏对肠黏膜机械屏障功能的影响

1.1 影响肠道黏膜紧密连接的结构

紧密连接位于肠黏膜上皮细胞间,主要由跨膜蛋白及胞质附着蛋白构成。跨膜蛋白包括闭锁蛋白(Occludin)、水闸蛋白(Claudin)家族及结合黏附分子(junction adhesion molecules, JAM)家族;胞质附着蛋白包括闭锁小带(zonula occludens, ZO)家族等。紧密连接是细胞连接重要的形式之一,也是维持组织完整性重要的力量之一,其结构主要受紧密连接蛋白的数量及分布影响^[10]。

肠道内胆汁酸不足,最常见于梗阻性黄疸,肠腔内胆汁酸浓度下降。已有的研究结果表明:发生梗阻性黄疸的大鼠 MBF 受损,肠黏膜上皮细胞紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin 及 Claudin-1 的分布紊乱且表达量下降^[11]。另一项研究结果显示:恶性梗阻性黄疸患者与正常受试者比较,除了紧密连接

蛋白 ZO-1、Occludin 及 Claudin-1 表达量下降之外, Claudin-4 的表达量增加^[12]。Claudin-4 被认为具有松解细胞间连接和开放细胞旁路的作用,其表达水平升高可使肠黏膜通透性升高^[13]。Yang 等^[11]发现梗阻性黄疸小鼠回肠黏膜通透性增大,紧密连接蛋白 ZO-1 及 Occludin 的表达量下降;用不同浓度的小鼠胆汁体外干预 IEC-6 肠上皮细胞层,发现浓度 0.1%、1.0% 及 10.0% 的胆汁均能改善细胞屏障功能,增加 ZO-1 及 Occludin 的表达。胆汁的成分复杂,上述研究均证实肠腔内胆汁缺乏将对 MBF 产生影响,但目前对低浓度胆汁酸与生理浓度胆汁酸对紧密连接结构的直接研究较少,仍需进一步设计体外实验及动物模型验证其机制。

1.2 诱导肠黏膜上皮细胞凋亡和抑制细胞分裂增殖

生理浓度的牛磺脱氧胆盐能上调原癌基因 c-myc 的表达,使细胞周期由 G1 期进入 S 期,促使肠黏膜上皮细胞增生;同时可降低 TNF- α 的活性,激活核因子- κ B (nuclear factor-Kappa B, NF- κ B),从而抑制天门冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白酶 (Caspases) 通路的激活,减少细胞凋亡的发生^[14-15]。当肠腔内的胆汁酸浓度下降,如发生梗阻性黄疸时,患者小肠黏膜上皮细胞的增生受到明显抑制,凋亡速度增快,光镜下小肠黏膜厚度降低,绒毛数量及密度下降,肠黏膜隐窝内有丝分裂细胞减少,凋亡的上皮细胞增加^[16]。

近年来,尽管术前评估技术不断提高,术后予患者强效的抗生素预防感染,梗阻性黄疸患者术后感染相关并发症的发生率及病死率仍居高不下。明确低浓度胆汁酸造成 MBF 损伤的具体机制,外源性补充胆汁酸或针对造成紧密连接结构改变、细胞凋亡信号通路的具体靶点予以药物干预将有可能显著改善梗阻性黄疸患者的预后,具体措施及其疗效有待进一步研究结果证实。

2 胆汁酸过量对肠黏膜机械屏障功能的影响

2.1 影响紧密连接的结构

Murakami 等^[4]的研究结果发现:高脂饮食喂养小鼠后,肠腔内次级胆汁酸及总胆汁酸的浓度升高,可通过使紧密连接蛋白 ZO-2、JAM-A 的表达量下降来造成 MBF 破坏。亦有研究表明:紧密连接蛋白的表达水平与胆汁酸浓度有关,低浓度的去氧胆酸可使 Claudin-1 的表达量增加;高浓度的去氧胆酸使 Claudin-3 和 Claudin-4 的表达量下降^[17]。紧密连接蛋白表达量的减少及亚细胞位置的改变是导致紧密连接结构改变、MBF 受损的主要原因。上述研究中不同类型的高浓度胆汁酸可通过不同的信号通路、激活不同的受体对紧密连接结构产生影响,明确其具体的分子生物学机制是临床用药、治疗的基本前提。

2.2 诱导肠黏膜上皮细胞凋亡和抑制细胞再生

Yui 等^[18]的研究结果证实:不同浓度的疏水性胆汁酸对肠黏膜上皮细胞具有保护和促使细胞发生凋亡的双向调节作用,500 μ mol/L 的去氧胆酸能促使细胞发生凋亡,而 <200 μ mol/L 的去氧胆酸及鹅去氧胆酸能抑制此过程。Stenman 等^[19]给予小鼠高脂饮食后,此时小鼠肠腔内的去氧胆酸浓度能对 MBF 产生破坏作用;而与低脂饮食小鼠肠腔

内去氧胆酸浓度不能引起上皮细胞层破坏。肠黏膜上皮细胞的凋亡与 NF- κ B 的激活密切相关,高浓度胆汁酸引起 NF- κ B 的持续激活可以导致肠道炎症的进展以及上皮细胞的凋亡^[20]。高浓度胆汁酸亦可抑制肠黏膜上皮细胞的再生。已有的研究结果显示:高脂饮食使胆汁酸合成分泌增多,肠腔内及血清中浓度升高,能通过下调肠黏膜上皮干细胞的功能,降低其向肠上皮细胞的分化能力而破坏 MBF,而胆汁酸的吸附剂考来烯胺可改善此病理过程^[21]。

肠上皮细胞的再生和凋亡在健康个体的体内能维持相对平衡,而高脂饮食等因素引起分泌高胆汁酸打破了这种稳态,导致肠黏膜上皮细胞凋亡增多而再生减少,MBF 受到破坏。为了恢复正常生理状态下的稳态,可采取改变不健康的饮食结构、服用胆汁酸吸附剂等降低肠腔内的胆汁酸浓度、针对胆汁酸致细胞凋亡相关路径中的靶向用药等措施,其具体疗效仍需进一步研究结果证实。

3 胆汁酸成分异常对肠黏膜机械屏障功能的影响

胆汁酸可分为游离型胆汁酸和结合型胆汁酸,结合型胆汁酸具有较高的亲水性而很少被近端小肠重吸收,当传输至末端回肠及结肠,少部分结合胆汁酸在肠腔内定植细菌的作用下经过解偶联、脱氢等过程转化为强疏水性的次级胆汁酸,如脱氧胆酸、石胆酸^[21-22]。当各种因素引起胆汁酸代谢异常时,胆汁中不同类型胆汁酸的比例会发生变化从而对 MBF 产生影响。

3.1 直接损伤肠黏膜上皮细胞

胆汁酸主要通过非特异性的脂溶性作用或通过诱导产生活性氧/氮 (reactive oxygen/nitrogen species, ROS/RNS),对肠黏膜上皮细胞造成直接损伤。疏水性胆汁酸,如鹅脱氧胆酸和去氧胆酸,可通过促使细胞膜中胆固醇和磷脂成分丢失,导致细胞膜发生溶解发挥其细胞毒性^[23]。另一项研究结果显示:胆酸、熊脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸可通过诱导脂质体释放 6-羧基荧光素造成磷脂酰胆碱脂质的破坏进而导致细胞膜丧失疏水性并发生溶解^[24]。另一方面,胆汁酸可通过激活几种质膜酶使 ROS 产生增多,Araki 等^[25]的研究结果显示:磷脂酶 A2、环氧化酶、蛋白激酶 C、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶、黄嘌呤氧化酶位于胆汁酸诱导 ROS 产生造成细胞损害路径的上游,对应抑制剂能抑制 ROS 的产生;而细胞外信号调节激酶 1/2、磷脂酰肌醇 3 激酶、p38 丝裂原活化蛋白激酶和肌球蛋白轻链激酶位于该路径的下游,其抑制剂能阻止 ROS 对上皮细胞屏障造成损害。去氧胆酸可通过激活 NF- κ B,从而诱导型一氧化氮合酶活性增强,催化生成 RNS 增多,ROS/RNS 能通过破坏细胞膜和线粒体膜对肠黏膜上皮细胞造成损害^[26]。

3.2 影响紧密连接的结构

不同类型的胆汁酸可通过不同的信号通路引起紧密连接结构的改变。Raimondi 等^[27]发现鹅去氧胆酸和去氧胆酸能使表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 受体磷酸化,进而导致紧密连接蛋白 Occludin 的去磷酸化及细胞骨架结构的改变,引起 MBF 的破坏;而 EGF 能抑制上述改变的发

生,对 MBF 具有保护作用。而在另一项随机双盲实验中,溃疡性结肠炎的患者施行 EGF 灌肠后病情得到显著缓解^[28]。这两项研究结果均表明:EGF 可能对胆汁酸造成的 MBF 破坏有一定治疗作用。Sun 等^[29]发现:去氧胆酸能破坏肠黏膜屏障,其机制与去氧胆酸作用于肠道神经元表面的毒蕈碱型受体或烟碱型受体,诱发神经反射,进而改变紧密连接结构有关。

3.3 诱导肠黏膜上皮细胞凋亡

胆汁酸诱导肠黏膜上皮细胞发生凋亡与胆汁酸的种类和生物学特性有关。Powell 等^[30]发现随胆汁酸疏水性增加,其诱导细胞发生凋亡的能力越强。去氧胆酸和石胆酸的合成增多可通过激活细胞内在的凋亡通路促使凋亡的发生,包括启动线粒体的氧化应激、促进 ROS 的合成、增加细胞色素 C 的释放和 Caspases 的激活^[31]。Glinghammar 等^[20]认为:去氧胆酸主要通过损伤肠黏膜上皮细胞的 DNA 进而诱发细胞凋亡的发生,其机制与 Caspase-3、COX-2 途径启动子的激活和转录因子激活蛋白-1、NF- κ B 的表达量增加相关。

3.4 胆汁酸与肠道菌群相互作用

肠道发生菌群失调时可通过影响胆汁酸的代谢及初级和次级胆汁酸的比例,进而对 MBF 造成破坏。炎症性肠病患者均会发生不同程度的肠道菌群失调,与健康人群比较其粪便和肠道黏膜内菌群多样性下降^[32]。尤其是克罗恩病患者,肠道内柔嫩梭菌、罗斯氏菌、乳酸菌、脆弱拟杆菌等菌群数量减少^[33]。而这些减少的菌群具有将初级胆汁酸转变为次级胆汁酸的能力,因此炎症性肠病患者肠腔内次级胆汁酸浓度下降,而初级胆汁酸浓度升高^[34-35]。已有的相关研究结果证明次级胆汁酸对 MBF 具有保护作用。Duboc 等^[34]对 14 例以腹泻症状为主的炎症性肠病患者及 18 例健康受试者的粪便进行成分和菌群分析,其研究结果发现:炎症性肠病患者粪便内初级胆汁酸浓度高,而柔嫩梭菌、双歧杆菌属的细菌数量下降。另一项研究检测了 42 例炎症性肠病患者及 19 例健康受试者粪便及血清样本内胆胆汁酸浓度,其研究结果显示:炎症性肠病患者体内次级胆汁酸浓度下降,同时体外实验也证实次级胆汁酸能通过抑制 IL-8 的释放缓解肠黏膜炎症,进而保护 MBF^[35]。

胆汁酸代谢异常时,肠道致病菌的数量和侵袭力增加,从而破坏 MBF。和健康人群比较,克罗恩病患者回肠黏膜内黏附侵袭性大肠杆菌(adherent-invasive Escherichia coil, AIEC)的数量增多^[36]。AIEC 主要通过其长极性菌毛(long polar fimbriae, LPF)锚定在特定的肠上皮细胞表面发挥其侵袭性,破坏 MBF^[37]。Chassaing 等^[38]的研究结果发现:胆汁酸能促进 AIEC 的 LPF 转录与表达,且呈剂量依赖性,因此胆汁酸能增强 AIEC 对肠黏膜的破坏作用,其中鹅去氧胆酸的作用最强。胶原性结肠炎的发病机制与 MBF 的破坏密切相关,Münch 等^[39]的研究结果发现:低浓度的二羟基胆汁酸能通过增强大肠杆菌穿过肠黏膜上皮细胞的能力,进而破坏缓解期胶原性结肠炎患者的 MBF。Devkota 等^[40]发现:采用饱和脂肪酸为主的高脂饮食喂养小鼠后其结肠炎症状加重,这与胆汁中牛磺胆酸的浓度升高导致沃氏嗜胆菌大量繁殖有关。

4 小结

综上,肠道内生理浓度的胆汁酸是维持正常 MBF 不可或缺的部分。胆汁酸的缺乏或过剩,对 MBF 都有损害作用。临床上避免长期高脂饮食,不但对心血管系统有益,也是改善炎症性肠病的重要环节。梗阻性黄疸患者,采取减轻黄疸措施时,尽量选择内引流途径,以改善肠黏膜屏障功能。

肠道微生物组学近年成为研究热点,不仅和肠道疾病本身,更与代谢疾病、心血管病、免疫性疾病、部分肿瘤等都密切相关。菌群变化通过影响胆汁酸代谢,从而改变肠道内胆胆汁酸组分比例,这也是部分代谢疾病和免疫性疾病发生的基础,其中微生物——胆汁酸——肠黏膜屏障功能这一链条是很多疾病病理生理变化的重要环节,值得深入研究。

胆汁代谢包括胆汁酸的组分及代谢途径,在种属间存在较大差异。啮齿类实验动物与灵长类动物间有很大差异。这使得胆汁酸作用相关研究开展难度增加,更多研究需要来自人类,这是对研究方法学的极大挑战。但是随着二代测序技术,代谢组学技术的成熟,菌群——胆汁酸代谢——肠黏膜屏障相互关系研究将会取得新的突破。

参考文献

- [1] Parks RW, Halliday MI, McCrory DC, et al. Host immune responses and intestinal permeability in patients with jaundice[J]. Br J Surg, 2003, 90(2):239-245. DOI:10.1002/hjs.4029.
- [2] Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N, et al. Western diet induces dysbiosis with increased E coli in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation[J]. Gut, 2014, 63(1):116-124. DOI:10.1136/gutjnl-2012-304119.
- [3] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome[J]. Nature, 2013, 499(7456):97-101. DOI:10.1038/nature12347.
- [4] Murakami Y, Tanabe S, Suzuki T. High-fat Diet-induced Intestinal Hyperpermeability is Associated with Increased Bile Acids in the Large Intestine of Mice[J]. J Food Sci, 2016, 81(1):H216-H222. DOI:10.1111/1750-3841.13166.
- [5] Reif S, Klein I, Lubin F, et al. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease[J]. Gut, 1997, 40(6):754-760. DOI:10.1136/gut.40.6.754.
- [6] Anderson JM, Van Itallie CM. Physiology and function of the tight junction[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009, 1(2):a002584. DOI:10.1101/cshperspect.a002584.
- [7] Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(11):799-809. DOI:10.1038/nri2653.
- [8] Soeters PB, Luyer MD, Greve JW, et al. The significance of bowel permeability[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2007, 10(5):632-638. DOI:10.1097/MCO.0b013e3282a0780e.
- [9] Assimakopoulos SF, Scopa CD, Vagianos CE. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(48):6458-6464. DOI:10.3748/wjg.v13.i48.6458.
- [10] Förster C. Tight junctions and the modulation of barrier function in disease[J]. Histochem Cell Biol, 2008, 130(1):55-70. DOI:10.1007/s00418-008-0424-9.
- [11] Yang R, Harada T, Li J, et al. Bile modulates intestinal epithelial barrier function via an extracellular signal related kinase 1/2 dependent mechanism[J]. Intensive Care Med, 2005, 31(5):709-

717. DOI:10.1007/s00134-005-2601-9.
- [12] Wang N, Yu H, Ma J, et al. Evidence for tight junction protein disruption in intestinal mucosa of malignant obstructive jaundice patients[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(2):191-199. DOI: 10.3109/00365520903406701.
- [13] Assimakopoulos SF, Vagianos CE, Charonis AS, et al. Experimental obstructive jaundice alters claudin-4 expression in intestinal mucosa; effect of bombesin and neurotensin [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(21):3410-3415. DOI: 10.3748/wjg.v12.i21.3410.
- [14] Yamaguchi J, Toledo A, Bass BL, et al. Taurodeoxycholate increases intestinal epithelial cell proliferation through c-myc expression. [J]. *Surgery*, 2004, 135(2):215-221.
- [15] Toledo A, Yamaguchi J, Wang JY, et al. Taurodeoxycholate stimulates intestinal cell proliferation and protects against apoptotic cell death through activation of NF-kappaB[J]. *Dig Dis Sci*, 2004, 49(10):1664-1671. DOI:10.1023/b:ddas.0000043383.96077.99.
- [16] Assimakopoulos SF, Scopa CD, Zervoudakis G, et al. Bombesin and neurotensin reduce endotoxemia, intestinal oxidative stress, and apoptosis in experimental obstructive jaundice[J]. *Ann Surg*, 2005, 241(1):159-167.
- [17] Björkman EV, Edebo A, Oltean M, et al. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastroesophageal reflux disease: functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin in vitro [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(10):1118-1126. DOI: 10.3109/00365521.2013.828772.
- [18] Yui S, Kanamoto R, Saeki T. Biphasic regulation of cell death and survival by hydrophobic bile acids in HCT116 cells[J]. *Nutr Cancer*, 2009, 61(3):374-380. DOI:10.1080/01635580802582744.
- [19] Stenman LK, Holma R, Eggert A, et al. A novel mechanism for gut barrier dysfunction by dietary fat: epithelial disruption by hydrophobic bile acids[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 304(3):G227-G234. DOI:10.1152/ajpgi.00267.2012.
- [20] Glinghammar B, Inoue H, Rafter JJ. Deoxycholic acid causes DNA damage in colonic cells with subsequent induction of caspases, COX-2 promoter activity and the transcription factors NF-κB and AP-1[J]. *Carcinogenesis*, 2002, 23(5):839-845. DOI: 10.1093/carcin/23.5.839.
- [21] 周慧, 罗声政, 钱月琴, 等. 高脂饮食诱导高胆汁酸通过下调干细胞功能损伤肠黏膜[J]. *胃肠病学*, 2016, 21(10):610-614.
- [22] Wong MH, Oelkers P, Craddock AL, et al. Expression cloning and characterization of the hamster ileal sodium-dependent bile acid transporter [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(2):1340-1347. DOI:10.1016/s0016-5085(98)84911-1.
- [23] Güldütuna S, Zimmer G, Imhof M, et al. Molecular aspects of membrane stabilization by ursodeoxycholate see comment [J]. *Gastroenterology*, 1993, 104(6):1736-1744. DOI: 10.1016/0016-5085(93)90653-t.
- [24] O'Connor CJ, Wallace RG, Iwamoto K, et al. Bile salt damage of egg phosphatidylcholine liposomes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1985, 817(1):95-102. DOI:10.1016/0005-2736(85)90072-0.
- [25] Araki Y, Katoh T, Ogawa A, et al. Bile acid modulates transepithelial permeability via the generation of reactive oxygen species in the Caco-2 cell line[J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 39(6):769-780. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.026.
- [26] Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, et al. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers[J]. *Mutat Res*, 2005, 589(1):47-65. DOI:10.1016/j.mrev.2004.08.001.
- [27] Raimondi F, Santoro P, Barone MV, et al. Bile acids modulate tight junction structure and barrier function of Caco-2 monolayers via EGFR activation[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 294(4):G906-G913. DOI:10.1152/ajpgi.00043.2007.
- [28] Sinha A, Nightingale J, West KP, et al. Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(4):350-357. DOI:10.1056/NEJMoa013136.
- [29] Sun Y, Fihn BM, Sjövall H, et al. Enteric neurones modulate the colonic permeability response to luminal bile acids in rat colon in vivo[J]. *Gut*, 2004, 53(3):362-367. DOI: 10.1136/gut.2003.015867.
- [30] Powell AA, LaRue JM, Batta AK, et al. Bile acid hydrophobicity is correlated with induction of apoptosis and/or growth arrest in HCT116 cells[J]. *Biochem J*, 2001, 356(Pt 2):481-486. DOI: 10.1042/0264-6021.3560481.
- [31] Perez MJ, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(14):1677-1689. DOI: 10.3748/wjg.15.1677.
- [32] Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease[J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(3):382-392. DOI:10.1016/j.chom.2014.02.005.
- [33] Llopis M, Antolin M, Carol M, et al. Lactobacillus casei downregulates commensals' inflammatory signals in Crohn's disease mucosa [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15(2):275-283. DOI: 10.1002/ibd.20736.
- [34] Duboc H, Rainteau D, Rajca S, et al. Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(6):513-520. DOI:10.1111/j.1365-2982.2012.01893.x.
- [35] Duboc H, Rajca S, Rainteau D, et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases[J]. *Gut*, 2013, 62(4):531-539. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302578.
- [36] Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, et al. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(2):412-421. DOI:10.1053/j.gastro.2004.04.061.
- [37] Prorok-Hamon M, Friswell MK, Alswied A, et al. Colonic mucosa-associated diffusely adherent afaC + Escherichia coli expressing IpfA and pks are increased in inflammatory bowel disease and colon cancer[J]. *Gut*, 2014, 63(5):761-770. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304739.
- [38] Chassaing B, Etienne-Mesmin L, Bonnet R, et al. Bile salts induce long polar fimbriae expression favouring Crohn's disease-associated adherent-invasive Escherichia coli interaction with Peyer's patches[J]. *Environ Microbiol*, 2013, 15(2):355-371. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2012.02824.x.
- [39] Münch A, Söderholm JD, Ost A, et al. Low levels of bile acids increase bacterial uptake in colonic biopsies from patients with collagenous colitis in remission [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(8):954-960. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04611.x.
- [40] Devkota S, Wang Y, Musch MW, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10^{-/-} mice[J]. *Nature*, 2012, 487(7405):104-108. DOI: 10.1038/nature11225.

(收稿日期: 2018-07-10)

本文引用格式

陈泽洋, 刘玉村, 王鹏远. 胆汁酸与肠黏膜机械屏障功能关系的研究进展[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(9):967-970. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.09.018.

Chen Zeyang, Liu Yucun, Wang Pengyuan. Research progress on relationship between bile acids and intestinal mucosal mechanical barrier function[J]. *Chin J Dig Surg*, 2018, 17(9):967-970. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.09.018.