

# 胆汁酸水平与急性缺血性脑卒预后的相关性

霍燕<sup>1</sup>, 詹清艳<sup>1</sup>, 薛艺东<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>延安大学, 陕西 延安

<sup>2</sup>延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年5月8日; 录用日期: 2022年5月25日; 发布日期: 2022年6月9日

## 摘要

血清总胆汁酸既往多用于肝脏疾病诊断, 近年来研究发现许多疾病如高血压、糖尿病、冠心病、脑血管疾病等患者的血清总胆汁酸水平都发生变化。已有一些研究证明胆汁酸通过多种机制参与糖脂代谢和脑卒中急性期炎症反应等多个方面。作者基于最新文献对胆汁酸可能对急性缺血性脑卒中患者产生神经保护的机制和临床预后进行了综述, 可以为这个领域提供参考。

## 关键词

总胆汁酸, 脑卒中, 预后

# Study on the Association between Bile Acid Levels and Prognostic Factors of Ischemic Stroke

Yan Huo<sup>1</sup>, Qingyan Zhan<sup>1</sup>, Yidong Xue<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: May 8<sup>th</sup>, 2022; accepted: May 25<sup>th</sup>, 2022; published: Jun. 9<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Serum total bile acid was mainly used for the diagnosis of liver diseases in the past. In recent years, studies have found that the serum total bile acid levels of patients with many diseases such as hypertension, diabetes, coronary heart disease, cerebrovascular diseases and other diseases have

\*通讯作者。

changed. Some studies have shown that bile acids participate in glycolipid metabolism and inflammatory responses in the acute phase of stroke through a variety of mechanisms. Based on the latest literature, the authors reviewed the possible neuroprotective mechanisms and clinical prognosis of bile acids in patients with acute ischemic stroke, which could provide reference for this field.

## Keywords

Total Bile Acid, Stroke, Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

## 1. 引言

随着我国老龄化程度的加深,脑血管病患者人数逐年升高,脑卒中作为致残率第一位的疾病,严重影响着人民群众的生活质量,如何改善患者预后成为现今的热门研究话题。血清总胆汁酸测定以往主要用于肝脏疾病诊断。近年来多项临床研究发现,高血压、糖尿病、冠心病、脑血管疾病等患者的血清总胆汁酸水平都较正常人有所不同。也有临床试验证实胆汁酸通过不同机制参与糖脂代谢、脑卒中发病高危因素、脑卒中急性期炎症反应等多个方面。近期有临床研究发现胆汁酸可能对脑卒中患者产生神经保护作用,改善患者预后。胆汁酸水平与脑卒中预后的关系,有待进行深入的研究。

## 2. 胆汁酸的生理代谢

胆汁酸是由肝细胞分泌的胆汁中最主要的固体物质。人类胆汁中胆汁酸有 15 种,主要有胆酸、鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸、少量石胆酸及微量熊脱氧胆酸。胆汁酸按结构分为游离胆汁酸和结合胆汁酸,按来源分为初级胆汁酸和次级胆汁酸。胆固醇转化为胆汁酸对于维持胆固醇稳态和防止胆固醇、甘油三酯和有毒代谢物的积累以及肝脏和其他器官的损伤至关重要。胆汁酸肠肝循环机制的存在使得有限的胆汁酸被反复利用,满足了人体对胆汁酸的生理需要。在没有肝细胞损伤或胆道阻塞的个体中,经体循环溢出并重吸收的胆汁酸构成了血清总胆汁酸的主要成分[1]。目前国内外研究在血清总胆汁酸的性别、种族这两方面并未存在差异[2] [3]。Glicksman 等的研究发现,空腹状态下,普通人群血浆胆汁酸浓度在微摩尔水平,且无性别差异,正常体重人群与肥胖人群之间的空腹血浆胆汁酸浓度也无统计学差异[4] [5] [6] [7]。我国全人群中血清总胆汁酸的中值浓度为  $3.6 \mu\text{mol/L}$  [1],正常成人参考范围为  $0\sim 10 \mu\text{mol/L}$  [8]。我国一项对军事飞行员进行的血清总胆汁酸含量测定值为  $(3.62 \pm 1.86) \mu\text{mol/L}$ ,健康对照组为  $(3.13 \pm 2.80) \mu\text{mol/L}$  [9]。胆汁酸是反映急性肝细胞损伤的敏感指标。胆道梗阻、肝硬化及肝功能出现异常时血液中胆汁酸随之出现变化。Chiang JY 的研究表明胆汁酸是肠道营养吸收和脂类、有毒代谢物和外来物胆汁分泌的重要生理因子,同时也是信号分子和代谢调节剂,它们激活核受体法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)和 G 蛋白偶联受体(guanine-binding protein coupled receptor, GPCR)信号来调节肝脏脂质、葡萄糖和能量稳态并维持代谢稳态。胆汁酸代谢障碍导致胆汁淤积性肝病、血脂异常、脂肪肝、心血管疾病和糖尿病、高血压等。过量的、有毒的胆汁酸可能导致炎症、细胞凋亡和细胞死亡。另一方面,胆汁酸激活 FXR 和 GPCR 信号可以保护肝脏、肠道和巨噬细胞免受炎症。胆汁酸、胆汁酸衍生物和胆汁酸螯合剂已成为人类慢性肝病、肥胖症和糖尿病的治疗药物[10]。

### 3. 胆汁酸与脑卒中的高危因素

胆汁酸与脑卒中的高危因素，包括高血压、冠心病、糖尿病、血脂异常及动脉粥样硬化等多个方面密切相关。

#### 3.1. 胆汁酸与高血压

在 2008 年，学者李晓鸥提出胆汁酸可能参与血压的调控，并且与脑血管疾病的发生有一定的关系[11]。扈昕虹的临床研究证实，胆汁酸参与了高血压的某些发病环节，且血压愈高，总胆汁酸亦高，病情愈重[12]。卢丹等认为胆汁酸 FXR 的内源性激动剂，同时也是  $11\beta$  羟化固醇脱氢酶( $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase,  $11\beta$ -HSD)的内源性抑制剂，可能参与了原发性高血压等心血管疾病的发生和进展。他们的研究也证实血总胆汁酸水平的轻微升高以抑制  $11\beta$ -HSD 作用为主，从而抵抗降压作用，表现为血压升高；当总胆汁酸水平进一步升高后其降压作用则越明显，因此可表现为正常血压[13]。张永生在《高血压病患者血浆总胆汁酸水平与动态血压参数的关系》中指出胆汁酸是  $11\beta$ -HSD 的内源性抑制剂，给予大鼠外源性胆汁酸可导致血压升高。同时观察到高血压病患者血浆血清总胆汁酸升高，而且病情愈重、血压愈高其血浆血清总胆汁酸亦愈高，提示胆汁酸可能通过抑制  $11\beta$ -HSD 参与高血压病的发生[2]。施有为等人的研究证明高血压病患者存在获得性  $11\beta$ -HSD 缺陷，高血压病患者的血清总胆汁酸明显增高，提示胆汁酸可能是通过抑制  $11\beta$ -HSD 的氧化活性，参与了高血压病的某些发病环节[14]。Tominaga 进行的动物实验证明胆汁酸能够通过减弱自发性高血压大鼠的血管反应性来降低血压[15]。Schiedermaier 等人进行了一项针对健康志愿者的双盲、交叉、安慰剂对照研究，在补充了熊脱氧胆酸 4 周后舒张压水平较前明显下降[16]。陆卫东等的研究结果表明心脑血管疾病患者的血清总胆汁酸水平较正常患者高，尤其与高血压相关，对于心脑血管患者的诊断具有临床价值[17]。

#### 3.2. 胆汁酸与冠心病

宫京梅认为冠心病患者血清总胆汁酸水平显著升高，血清总胆汁酸可能是冠心病发生的危险因素[18]。Chong 等人则认为血清总胆汁酸浓度降低是冠心病的独立预测因素[19]。西安交通大学心血管内科 Li 等人在疑似冠心病患者中进行的大样本单中心调查研究显示，冠心病患者的空腹血清总胆汁酸水平高于非冠心病患者，空腹血清总胆汁酸与冠心病的存在和严重程度高度独立相关，而超过正常上限的总胆汁酸与冠心病的存在或严重程度没有额外的保护关系[1]。

#### 3.3. 胆汁酸与糖尿病

国内一项在 2 型糖尿病患者中进行的研究表明血清总胆汁酸可能对大血管具有保护作用[20]。马新迪认为减重手术治疗 2 型糖尿病的机制与胆汁酸改变有关[21]。Chong 等人通过移植跨膜 G 蛋白偶联受体-5 (Trans-membrane G protein-coupled receptor-5, TGR5)小鼠骨髓实验证明，骨髓起源的巨噬细胞的 TGR5 可通过抑制 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化、p65 易位、NF- $\kappa$ B 的结合转录活性等，减少全身炎症反应和脂肪组织巨噬细胞的浸润，进而改善肥胖个体的糖耐量和胰岛素敏感性[22] [23]。其他研究[24]也证明，TGR5 激活抑制脂多糖诱导的促炎细胞因子和 NF- $\kappa$ B 磷酸化及信号转导，而这一现象在 TGR5 小鼠中未出现。因此，TGR5 可通过抑制全身炎症和脂肪组织中巨噬细胞浸润，减轻慢性炎症，改善胰岛素抵抗。胆汁酸可以通过激活 TGR5 达到减轻炎症，改善胰岛素抵抗的目的。

#### 3.4. 胆汁酸与动脉粥样硬化

Charach 等人认为正常的啮齿动物可以通过分泌大量胆汁酸进入肠道从而将多余的胆固醇排出体外，所以很难发展出动脉粥样硬化病变[25]。Pols 等人的动物试验研究也表明，TGR5 信号通过干扰 NF- $\kappa$ B

的活性来抑制巨噬细胞的炎症反应, 可以作为干预包括动脉粥样硬化在内的许多炎症驱动疾病的潜在靶点[26]。国内学者徐辰祺等人的研究发现冠状动脉粥样硬化疾病的患者可能存在胆汁酸分泌排泄功能障碍, 从而引起过高的血清胆固醇水平无法清除导致动脉粥样硬化病变的进展[27]。Gyling 的临床研究表明冠心病患者的粪便胆汁酸含量确实明显低于非冠心病对照组[28]。Ding 等的研究证实胆汁酸谱的改变可以激活小异二聚体伴侣和 FXR, 通过降低固醇 7 $\alpha$ -羟化酶(cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase, Cyp7A1)表达来抑制胆汁酸合成, 从而加速了载脂蛋白 E 基因敲除小鼠的主动脉病变形成[29]。空腹水平的血浆胆汁酸浓度就有抑制动脉粥样硬化的作用[26]。INT-777 为 TGR5 的激动剂是一种半合成胆汁酸。Pols 等用 INT-777 分别刺激有 TGR5 表达的小鼠巨噬细胞和 TGR5 敲除的小鼠巨噬细胞, 证明了 TGR5 的激活能减弱动脉粥样硬化的形成, 也显示了 INT-777 激活 TGR5 能诱导 cAMP 的产生, 从而抑制 NF- $\kappa$ B 的转录活性, 减少促炎因子如 TNF- $\alpha$ , IL-6、IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等的产生[26]。肖丹认为激活的 TGR5 通过阻止促炎因子和氧化低密度脂蛋白吞噬细胞的产生, 抑制动脉粥样硬化的发生、发展[30]。胆汁酸还通过与多种宿主核受体相互作用调节免疫炎症反应及胆固醇代谢, 在动脉粥样硬化的发生发展中发挥重要作用[31]。胆汁酸可通过激活 TGR5 抑制巨噬细胞产生促炎细胞因子, 并抑制动脉粥样硬化[10]。Bode 等人的研究证实了熊脱氧胆酸通过胆固醇晶体溶解损害动脉粥样硬化形成并促进斑块消退[32]。然而, Qin 研究发现鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸和石胆酸会诱发内皮功能障碍和血管损伤形成[33]。胆汁酸的另一个重要受体 FXR, 对动脉粥样硬化的影响仍有争议[34] [35] [36]。

### 3.5. 胆汁酸与血脂异常

Yuan 等研究发现入院时低密度脂蛋白胆固醇值较低的急性缺血性卒中患者住院期间低密度脂蛋白胆固醇升高是出院时预后不良的独立预测因素[37]。卓观宏的研究结果为入院时高总胆固醇可以降低出院后 3 个月时残疾、心脑血管事件和死亡的发生风险。入院时低甘油三酯和高甘油三酯均能够增加出院后 3 个月时残疾、心脑血管事件和死亡的发生风险。入院时高水平高密度脂蛋白胆固醇能够减少出院后 3 个月时心脑血管事件的发生风险[38]。顾淑娥等人认为高甘油三酯组 3 个月后患者的预后效果差, 病死率高, 且患者的恢复较差[39]。Yuan 认为低密度脂蛋白胆固醇(低密度脂蛋白胆固醇)升高是缺血性卒中的既定危险因素[40]。公言伟认为胆汁酸作为人体内胆固醇的主要去路, 影响着脂代谢。他的研究也证实很多心脑血管疾病患者胆汁酸代谢异常可提前于血脂异常的发生, 胆汁酸代谢异常可能会继发性影响血脂代谢[41]。李艳等人在《心脑血管疾病患者血清总胆汁酸与血脂分析》中指出血脂代谢紊乱可使胆汁酸水平发生变化[12], 李晓鸥与丛占杰等人的研究也证明了这一点[11]。郑海斌的研究表明总胆汁酸的升高往往早于血脂代谢异常的出现, 对于心脑血管病总胆汁酸的变化较血脂指标改变更显著和敏感, 对总胆汁酸的检测也可作为心脑血管疾病早期的监测指标[42]。国外也早有研究得出许多经诊断无肝胆疾病的心脑血管疾病患者在被发现血脂异常前, 血清总胆汁酸的变化常提早发生[43]。近年研究发现, 胆汁酸不仅是食物消化吸收中的重要物质, 也可作为信号分子通过 FXR、TGR5 等介导的信号通路, 调控体内糖脂及能量的代谢[44]。总胆汁酸是肝细胞内质网利用胆固醇经 Cyp7A1 等作用后生成, 是内源性胆固醇的主要合成去路, 同时对外源性胆固醇吸收起协同作用, 血清中总胆汁酸水平升高可反馈抑制 Cyp7A1 的生成和活性, 使血清中胆固醇滞留, 加剧心脑血管疾病的发生[45]。通过增加总胆汁酸的排泄和促进肝脏代偿性地合成胆汁酸可以降低低密度脂蛋白胆固醇[46] [47]。

## 4. 胆汁酸与脑卒中的预后

### 4.1. 研究现状

有研究表明胆汁酸在神经病理状态下减少炎症和凋亡的效果, 支持胆汁酸和胆汁酸信号是潜在靶点

的观点[48]。胆汁酸对中枢神经系统的信号传导包括直接和间接途径。胆汁酸可以通过中枢 FXR 和 TGR5 信号直接作用于大脑。此外,有两种间接途径涉及与肠道中胆汁酸受体相互作用时释放的中间物质[49]。曲澄澄认为缺血性脑卒中患者的总胆汁酸水平较高,考虑血清总胆汁酸可能对大血管具有保护作用,并可能通过此途径对缺血性脑卒中产生影响[50]。刘明等人的研究证明脑梗死和脑出血与血清总胆汁酸水平呈正相关,总胆汁酸测定有助于脑梗死和脑出血的鉴别诊断[51]。沈小丽的研究证实血清总胆汁酸、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白这三个血清学指标联合具有更高的诊断心脑血管疾病价值,可以为心脑血管病后续治疗提供临床依据[52]。但也有一部分研究表明总胆汁酸水平与脑梗死无相关性[53]。一项针对大鼠缺血性脑卒中模型中静脉给予牛磺脱氧胆酸,显著减少梗死面积和细胞凋亡[54]。胆汁酸水平与急性缺血性脑卒中患者 3 个月的死亡率呈负相关,但与中风的严重程度或并发症的发生率无显著相关性[55]。牛磺脱氧胆酸是一种内源性胆汁酸,通过中断细胞凋亡的典型途径来调节细胞死亡。脑出血是一种破坏性的急性神经系统疾病,没有有效的治疗,其中神经元细胞的显著损失被认为是由细胞凋亡引起的。本次研究证实了牛磺脱氧胆酸可以减少大鼠脑出血后的脑损伤并改善神经功能[56]。胆汁酸具有神经保护特性,可以在治疗方案中复制(在临床和实验动物模型中),胆汁酸受体位于大脑和特定的几种神经细胞类型,以及胆汁酸具有渗透血脑屏障的能力,从而提供了简单可行的药理选择[57]。这项回顾性的历史队列随访研究显示,总胆汁酸、脱氧胆酸和石胆酸排泄量较低与卒中风险之间存在关联。在调整主要潜在混杂因素后,低胆汁酸排泄率仍然是一个重要的危险因素,并且可能是卒中的独立危险因素[58]。牛磺脱氧胆酸可通过减轻脂质过氧化和炎症反应,减少细胞凋亡,减轻急性脑梗死所致大鼠神经功能缺损[59]。牛磺脱氧胆酸可能通过 AKT 通路激活来减轻早期脑损伤[60]。牛磺脱氧胆酸是一种临床上安全的分子,可能有助于治疗中风和其他可能与细胞凋亡相关的急性和慢性脑损伤[54]。减少脑损伤是脑出血后牛磺脱氧胆酸广泛的神经保护作用的基础。因此,鉴于其临床安全性,牛磺脱氧胆酸可能为出血性卒中患者提供潜在的有用治疗,并且可能与其他与细胞凋亡细胞死亡相关的急性脑损伤患者[56]。之前的研究已经证明,牛磺脱氧胆酸对神经胶质细胞培养物和急性神经炎症小鼠模型具有抗炎作用[61]。研究表明在急性神经炎症的小鼠模型中,用牛磺脱氧胆酸治疗动物是抗炎的[62]。牛磺脱氧胆酸的抗凋亡和抗炎机制可能被证明在创伤性脑损伤的治疗中是有希望的。虽然目前还没有公开的数据支持用牛磺脱氧胆酸治疗创伤性脑损伤临床结果的改善,但是未来的研究应该考虑[63]。脑卒中高危人群中高水平牛磺脱氧胆酸患者与低水平患者比较发生心脑血管事件的风险更高[64]。国外一项针对脑卒中高危人群长达 20 年的回顾性、历史性队列随访研究显示,较低的总胆汁酸、脱氧胆酸和石胆酸排泄量与中风风险之间存在关联。在调整了主要的潜在混杂因素后,低胆汁酸排泄率仍然是一个重要的危险因素,并且可能是卒中的一个独立危险因素[58]。

## 4.2. 机制

### 4.2.1. 胆汁酸通过调节代谢影响脑卒中预后

Mertens 等人发现肠道 FXR 和 TGR5 受体的激活可导致成纤维细胞生长因子 19 (fibroblast growth factor19, FGF19)和胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1)的释放,两者都能够向中枢神经系统发送信号。当血浆胆汁酸水平高时,所有三种途径都可能有助于向中枢神经系统传递信号。然而,在正常生理情况下,涉及 GLP-1 的间接途径可能在大脑中引起最显著的效应[49]。Guo 等人进行了更深入的研究,发现胆汁酸不仅通过结合 FXR 下调 *cyp7a1* 的表达,而且通过反馈机制抑制胆汁酸的连续合成,维持胆汁酸的稳态[65]。胆汁酸还通过 FXR 和 TGR5 调节葡萄糖和脂质代谢,激活 AKT 途径以刺激糖原合成,抑制糖异生,从而模拟胰岛素对葡萄糖代谢的调节[10]。胆汁酸激活 TGR5 可以减轻慢性炎症,改善胰岛素抵抗和抑制通过抑制全身炎症和脂肪组织中巨噬细胞的浸润而导致动脉粥样硬化[66]。

#### 4.2.2. 胆汁酸通过调节炎症反应及细胞凋亡影响脑卒中预后

胆汁酸是主要存在于哺乳动物胆汁中的类固醇酸。牛磺脱氧胆酸在中枢神经系统中具有抗炎作用，可减少胶质细胞活化和促炎细胞因子的表达。牛磺脱氧胆酸在中风和神经疾病的不同动物模型中是神经保护剂。动物实验显示了牛磺脱氧胆酸对神经胶质细胞的三重抗炎作用：1) 减少神经胶质细胞活化；2) 减少小胶质细胞迁移能力；3) 减少小胶质细胞迁移和血液单核细胞侵入中枢神经系统炎症部位所需的化学引诱剂(如单核细胞趋化蛋白-1)和血管粘附蛋白(如血管细胞粘附分子-1)的表达[61]。胆汁酸是核受体 FXR 的内源性激动剂[13]。胆汁酸通过 FXR 途径影响 Ca 内流，减轻炎症[67]。胆汁酸受体 G 蛋白偶联胆汁酸受体 1 (G protein-coupled bile acid receptor, GPBAR) 1/TGR5 可能是神经炎症和小胶质细胞激活的病理的新治疗靶点[62]。胆汁酸可以通过 TGR5 的多种信号通路途径抑制炎症。牛磺胆酸通过激活 GPBAR 可以提高血管内皮屏障功能，这一作用依赖 PKA 的活性[68]。胆汁酸激活 TGR5 影响 BRCA1/Sirt1 信号通路减少大脑中动脉阻塞后血脑屏障的破坏，改善神经功能[69]。胆汁酸激活 TGR5 可通过抑制 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化、p65 易位、NF- $\kappa$ B 的结合转录活性等抑制 NF- $\kappa$ B 介导的炎症[70]。牛磺脱氧胆酸体内神经保护的机制部分是由线粒体扰动的抑制和随后的半胱天冬酶(caspase)激活介导的，导致凋亡细胞死亡[54]。在缺血性损伤发生以后，TGR5 通过 Pellino3 抑制 caspase-8/核苷酸结合寡聚结构域样受体 PYRIN 结构域蛋白 3 (Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)从而减轻大脑中动脉阻塞后的神经炎症性脑损伤[71]。TGR5 与 INT-777 的激活在大鼠蛛网膜下腔出血后通过 cAMP/PKC $\epsilon$ /ALDH2 信号通路减弱氧化应激和神经元凋亡[72]。胆汁酸还能通过 TGR5-cAMP-PKA 轴抑制 NLRP3 炎症小体激活，从而发挥抗炎作用[66]。在急性缺血性卒中，神经元中 NLRP3 炎症小体的诱导驱动神经炎症。早期阻断 NLRP3 可以减轻炎症和稳定血脑屏障来保护免受缺血/再灌注损伤[73]。靶向 NLRP3 介导的炎症反应可能有助于制定预防脑功能恶化和治疗卒中的治疗策略[74]。

胆汁酸受体可在中枢神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞中表达，具有抗炎和抗凋亡的作用。目前研究发现，胆汁酸可以通过其受体直接或间接作用于大脑[75]。牛磺脱氧胆酸的体内神经保护机制部分是通过抑制线粒体扰动和随后的 caspase 激活导致细胞凋亡而介导的[54]。牛磺脱氧胆酸可以减弱低氧条件下通过内质网应激途径诱导内皮细胞凋亡[76]。低氧条件诱导内质网应激相关因子表达，牛磺脱氧胆酸可有效抑制表达各种缺氧条件诱导的内质网应激相关因子 caspase-12，且抑制效果呈剂量相关性[27]。caspase-6 和 caspase-8 是阻止成年哺乳动物中枢神经系统神经元存活和再生的细胞途径的组成部分[77]，而用 caspase-6 或 caspase-8 抑制剂治疗的小鼠脑梗死体积显著减少，神经功能缺陷和水肿程度也有一定的减少，而细胞增殖有了增加，受伤大脑的神经丝水平也有了明显的增加，caspase-6 和 caspase-8 抑制剂或 siRNA 也增加了缺血性损伤后 14 天的视网膜神经节细胞存活率[78]。牛磺脱氧胆酸与 GPBAR1/TGR5 的结合导致小胶质细胞中细胞内 cAMP 水平的增加，诱导抗炎标志物，同时减少促炎标志物[62]。

## 5. 展望

胆汁酸是脂质消化吸收中的重要物质，可以通过信号分子介导体内糖脂代谢。还能有效地抑制低氧诱导的凋亡，提高血管内皮屏障功能。胆汁酸受体在中枢神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞中表达，可以通过其受体直接或间接作用于大脑，具有抗炎和抗凋亡的作用。选择性 FXR 激动剂奥贝胆酯、胆汁酸螯合剂考来维伦等已被批准用于高脂血症、2 型糖尿病，胆汁酸隔离剂也成为目前很有前途的抗高脂血症和动脉粥样硬化的新兴治疗策略，利用降低胆汁酸的水平来降低脑卒中的高危因素高血压还在研究中。鉴于高脂血症、糖尿病、高血压、动脉粥样硬化及冠心病与脑血管疾病有着紧密的关联，可以进行胆汁酸代谢相关方面的药物研究。

胆汁酸的组成相当复杂，胆汁酸的多种成分在脑卒中的病理生理学中发挥不同甚至相反的作用，有

待于我们将胆汁酸按照不同组分、不同浓度进行划分, 进行更深一步的研究, 为脑血管疾病的防治提供新的思路。

## 参考文献

- [1] Li, W., Shu, S., Cheng, L., *et al.* (2020) Fasting Serum Total Bile Acid Level Is Associated with Coronary Artery Disease, Myocardial Infarction and Severity of Coronary Lesions. *Atherosclerosis*, **292**, 193-200. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.026>
- [2] 张永生, 吴平生, 刘伊丽. 高血压病患者血浆总胆汁酸水平与动态血压参数的关系[J]. 中华心血管病杂志, 1998(6): 452.
- [3] Bühler, H., Perschel, F.H., Fitzner, R., *et al.* (1994) Endogenous Inhibitors of 11 Beta-OHSD: Existence and Possible Significance. *Steroids*, **59**, 131-135. [https://doi.org/10.1016/0039-128X\(94\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0039-128X(94)90090-6)
- [4] Steiner, C., Othman, A., Saelly, C.H., *et al.* (2011) Bile acid Metabolites in Serum: Intraindividual Variation and Associations with Coronary Heart Disease, Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus. *PLoS One*, **6**, e25006. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025006>
- [5] Kawasaki, H., Yamanishi, Y., Miyake, M., *et al.* (1986) Age- and Sex-Related Profiles of Serum Primary and Total Bile Acids in Infants, Children and Adults. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **150**, 353-357. <https://doi.org/10.1620/tjem.150.353>
- [6] Luo, L., Aubrecht, J., Li, D., *et al.* (2018) Assessment of Serum Bile Acid Profiles as Biomarkers of Liver Injury and Liver Disease in Humans. *PLoS One*, **13**, e0193824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193824>
- [7] Bennion, L.J., Drobny, E., Knowler, W.C., *et al.* (1978) Sex Differences in the Size of Bile Acid Pools. *Metabolism*, **27**, 961-969. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(78\)90140-3](https://doi.org/10.1016/0026-0495(78)90140-3)
- [8] Tran, T.T., Ahn, J. and Reau, N.S. (2016) ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *American Journal of Gastroenterology*, **111**, 176-194; quiz 196. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.430>
- [9] 吴军, 杨述红, 刘晓峰, 等. 东北地区某部歼击机飞行员血清总胆汁酸分布调查[J]. 吉林医学, 2010, 31(28): 4968.
- [10] Chiang, J.Y. (2013) Bile Acid Metabolism and Signaling. *Comprehensive Physiology*, **3**, 1191-1212. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120023>
- [11] 李晓鸥, 丛占杰. 血清总胆汁酸测定对心脑血管疾病的诊断意义[J]. 长春中医药大学学报, 2008, 24(6): 764.
- [12] 李艳, 扈昕虹, 袁忠海, 等. 心脑血管疾病患者血清总胆汁酸与血脂分析[J]. 吉林医药学院学报, 2005, 26(4): 203-205.
- [13] 卢丹, 方宁远, 汪海娅. 胆汁酸与高血压的关系[J]. 中华老年病研究电子杂志, 2021, 8(1): 41-44.
- [14] 施有为, 张君良, 刘江潮, 等. 高血压病患者血浆总胆汁酸水平增高的临床意义[J]. 临床荟萃, 2000, 15(2): 54-55.
- [15] Tominaga, T., Suzuki, H., Ogata, Y., *et al.* (1988) Bile Acids Are Able to Reduce Blood Pressure by Attenuating the Vascular Reactivity in Spontaneously Hypertensive Rats. *Life Sciences*, **42**, 1861-1868. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(88\)90025-2](https://doi.org/10.1016/0024-3205(88)90025-2)
- [16] Schiedermaier, P., Hansen, S., Asdonk, D., *et al.* (2000) Effects of Ursodeoxycholic Acid on Splanchnic and Systemic Hemodynamics. A Double-Blind, Cross-Over, Placebo-Controlled Study in Healthy Volunteers. *Digestion*, **61**, 107-112. <https://doi.org/10.1159/000007742>
- [17] 陆卫东. 联合血清总胆汁酸测定心脑血管疾病临床诊断意义分析[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(12): 2194.
- [18] 宫京梅, 程英. 血清总胆汁酸水平在冠心病患者的变化及回归分析[J]. 宁夏医学杂志, 2016, 38(7): 595-597.
- [19] Chong, N.C., Duboc, D., Rainteau, D., *et al.* (2021) Circulating Bile Acids Concentration Is Predictive of Coronary Artery Disease in Human. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 22661. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02144-y>
- [20] 朱蕾. 血清胆红素、胆汁酸水平与糖尿病大血管病变的关系研究[J]. 糖尿病新世界, 2017, 20(6): 11-13.
- [21] 马心迪. 高胆固醇血症的药物疗法新进展[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(3): 346-350.
- [22] Liu, H., Pathak, P., Boehme, S., *et al.* (2016) Cholesterol 7 $\alpha$ -Hydroxylase Protects the Liver from Inflammation and Fibrosis by Maintaining Cholesterol Homeostasis. *Journal of Lipid Research*, **57**, 1831-1844. <https://doi.org/10.1194/jlr.M069807>
- [23] Perino, A., Pols, T.W.H., Nomura, M., *et al.* (2014) TGR5 Reduces Macrophage Migration through mTOR-Induced C/EBP $\beta$  Differential Translation. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 5424-5436. <https://doi.org/10.1172/JCI76289>

- [24] Sayin, S.I., Wahlström, A., Felin, J., *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>
- [25] Charach, G., Rabinovich, A., Argov, O., *et al.* (2012) The Role of Bile Acid Excretion in Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *International Journal of Vascular Medicine*, **2012**, Article ID: 949672. <https://doi.org/10.1155/2012/949672>
- [26] Pols, T.W. (2014) TGR5 in Inflammation and Cardiovascular Disease. *Biochemical Society Transactions*, **42**, 244-249. <https://doi.org/10.1042/BST20130279>
- [27] 徐辰祺, 卜军, 何奔. 胆汁酸在心血管疾病中的作用[J]. 生理科学进展, 2015, 46(6): 424-428.
- [28] Gylling, H., Hallikainen, M., Rajaratnam, R.A., *et al.* (2009) The Metabolism of Plant Sterols Is Disturbed in Postmenopausal Women with Coronary Artery Disease. *Metabolism*, **58**, 401-407. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.10.015>
- [29] Ding, L., Chang, M., Guo, Y., *et al.* (2018) Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis Is Associated with Bile Acid Metabolism. *Lipids in Health and Disease*, **17**, Article No. 286. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0939-6>
- [30] 肖丹, 邵勇. 胆汁酸膜受体 TGR5 与代谢相关疾病的研究进展[J]. 肝脏, 2013, 18(11): 776-779.
- [31] Ma, J. and Li, H. (2018) The Role of Gut Microbiota in Atherosclerosis and Hypertension. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, 1082. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01082>
- [32] Bode, N., Grebe, A., Kersiek, A., *et al.* (2016) Ursodeoxycholic Acid Impairs Atherogenesis and Promotes Plaque Regression by Cholesterol Crystal Dissolution in Mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **478**, 356-362. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.07.047>
- [33] Qin, P., Tang, X., Elloso, M.M., *et al.* (2006) Bile Acids Induce Adhesion Molecule Expression in Endothelial Cells through Activation of Reactive Oxygen Species, NF-kappaB, and p38. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **291**, H741-7. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01182.2005>
- [34] Guo, G.L., Santamarina-Fojo, S., Akiyama, T.E., *et al.* (2006) Effects of FXR in Foam-Cell Formation and Atherosclerosis Development. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1761**, 1401-1409. <https://doi.org/10.1016/j.bbailip.2006.09.018>
- [35] Zhang, Y., Wang, X., Vales, C., *et al.* (2006) FXR Deficiency Causes Reduced Atherosclerosis in Ldlr<sup>-/-</sup> Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **26**, 2316-2321. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000235697.35431.05>
- [36] Hanniman, E.A., Lambert, G., McCarthy, T.C., *et al.* (2005) Loss of Functional Farnesoid X Receptor Increases Atherosclerotic Lesions in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Journal of Lipid Research*, **46**, 2595-2604. <https://doi.org/10.1194/jlr.M500390-JLR200>
- [37] Yuan, H.W., Yang, Y.N., Chen, H.F., *et al.* (2020) Rise in Low-Density Lipoprotein Cholesterol during Hospitalization is Related with Poor Outcome at Discharge in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases*, **49**, 88-96. <https://doi.org/10.1159/000505615>
- [38] 卓观宏. 血脂水平对初发脑卒中患者预后的评估价值分析[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(8): 1818-1819.
- [39] 顾淑娥, 杨平, 马大伟, 杜彦辉. 缺血性脑卒中急性期患者血脂水平与预后的关系[J]. 宁夏医科大学学报, 2011, 33(5): 470-472.
- [40] Yuan, J., Cai, J., Zhao, P., *et al.* (2021) Association between Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Platelet Distribution Width in Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*, **12**, 631227. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.631227>
- [41] 公言伟, 李建国. 胆汁酸与冠心病的关系[J]. 临床医药实践, 2016, 25(8): 612-614.
- [42] 郑海斌, 阮连生, 俞根龙, 等. 血清同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白、胆汁酸检测在心脑血管病诊断中意义[J]. 心脑血管病防治, 2013, 13(3): 207-208.
- [43] Holmes, K.W. and Kwiterovich, P.J. (2005) Treatment of Dyslipidemia in Children and Adolescents. *Current Cardiology Reports*, **7**, 445-456. <https://doi.org/10.1007/s11886-005-0063-x>
- [44] 中华医学会糖尿病学分会与中华医学会外科学分会. 手术治疗糖尿病专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(3): 205-208.
- [45] 张久聪, 聂青和. 胆汁酸代谢及相关进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2008, 17(11): 953-956.
- [46] Bhat, B.G., Rapp, S.R., Beaudry, J.A., *et al.* (2003) Inhibition of Ileal Bile Acid Transport and Reduced Atherosclerosis in apoE<sup>-/-</sup>Mice by SC-435. *Journal of Lipid Research*, **44**, 1614-1621. <https://doi.org/10.1194/jlr.M200469-JLR200>
- [47] Izzat, N.N., Deshazer, M.E. and Loose-Mitchell, D.S. (2000) New Molecular Targets for Cholesterol-Lowering Ther-



- apy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **293**, 315-320.
- [48] McMillin, M. and DeMorrow, S. (2016) Effects of Bile Acids on Neurological Function and Disease. *The FASEB Journal*, **30**, 3658-3668. <https://doi.org/10.1096/fj.201600275R>
- [49] Mertens, K.L., Kalsbeek, A., Soeters, M.R., et al. (2017) Bile Acid Signaling Pathways from the Enterohepatic Circulation to the Central Nervous System. *Frontiers in Neurology*, **11**, 617. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00617>
- [50] 曲澄澄, 丰宏林. 血清总胆汁酸对缺血性脑卒中影响的研究现状[J]. 神经疾病与精神卫生, 2020, 20(10): 698-701.
- [51] 刘明, 马迅. 血清总胆汁酸检测在脑血管疾病中的临床意义[J]. 潍坊医学院学报, 2004, 26(1): 32-33.
- [52] 沈小丽, 郭嘉. 心脑血管病患者血清胆汁酸、同型半胱氨酸及超敏-C 反应蛋白水平变化与诊断意义[J]. 现代医学与健康研究(电子版), 2021, 5(20): 85-87.
- [53] 张玉芝, 张旭光, 王淑娜, 裴景亮. 脂蛋白(a)、同型半胱氨酸、总胆汁酸联合检测对脑梗死诊断的应用研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(24): 2991-2992.
- [54] Rodrigues, C.M., Spellman, S.R., Solá, S., et al. (2002) Neuroprotection by a Bile Acid in an Acute Stroke Model in the Rat. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **22**, 463-471. <https://doi.org/10.1097/00004647-200204000-00010>
- [55] Huang, L., Xu, G., Zhang, R., et al. (2022) Increased Admission Serum Total Bile Acids Can Be Associated with Decreased 3-Month Mortality in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Lipids in Health and Disease*, **21**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01620-8>
- [56] Rodrigues, C.M., Solá, S., Nan, Z., et al. (2003) Tauroursodeoxycholic Acid Reduces Apoptosis and Protects against Neurological Injury after Acute Hemorrhagic Stroke in Rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 6087-6092. <https://doi.org/10.1073/pnas.1031632100>
- [57] Grant, S.M. and DeMorrow, S. (2020) Bile Acid Signaling in Neurodegenerative and Neurological Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 5982. <https://doi.org/10.3390/ijms21175982>
- [58] Charach, G., Karniel, E., Novikov, I., et al. (2020) Reduced Bile Acid Excretion Is an Independent Risk Factor for Stroke and Mortality: A Prospective Follow-Up Study. *Atherosclerosis*, **293**, 79-85. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.010>
- [59] Bian, K.Y., Jin, H.-F., Sun, W. and Sun, Y.-J. (2019) DCA Can Improve the ACI-Induced Neurological Impairment through Negative Regulation of Nrf2 Signaling Pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 343-351.
- [60] Sun, D., Gu, G., Wang, J., et al. (2017) Administration of Tauroursodeoxycholic Acid Attenuates Early Brain Injury via Akt Pathway Activation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **11**, 193. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00193>
- [61] Yanguas-Casás, N., Barreda-Manso, M.A., Nieto-Sampedro, M., et al. (2014) Tauroursodeoxycholic Acid Reduces Glial Cell Activation in an Animal Model of Acute Neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, **11**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-50>
- [62] Yanguas-Casás, N., Barreda-Manso, M.A., Nieto-Sampedro, M., et al. (2017) TUDCA: An Agonist of the Bile Acid Receptor GPBAR1/TGR5 with Anti-Inflammatory Effects in Microglial Cells. *Journal of Cellular Physiology*, **232**, 2231-2245. <https://doi.org/10.1002/jcp.25742>
- [63] Gronbeck, K.R., Rodrigues, C.M.P., Mahmoudi, J., et al. (2016) Application of Tauroursodeoxycholic Acid for Treatment of Neurological and Non-neurological Diseases: Is There a Potential for Treating Traumatic Brain Injury? *Neurocritical Care*, **25**, 153-166. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0225-7>
- [64] 夏鹏, 夏骏. 血清胆汁酸亚组分 TDCA 与脑卒中高危人群发生心脑血管事件的关系[J]. 浙江医学, 2021, 43(11): 1180-1183.
- [65] Sinal, C.J., Tohkin, M., Miyata, M., et al. (2000) Targeted Disruption of the Nuclear Receptor FXR/BAR Impairs Bile Acid and Lipid Homeostasis. *Cell*, **102**, 731-744. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)00062-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)00062-3)
- [66] Guo, C., Xie, S., Chi, Z., 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>
- [67] Shan, H., Zang, M., Zhang, Q., et al. (2020) Farnesoid X Receptor Knockout Protects Brain against Ischemic Injury through Reducing Neuronal Apoptosis in Mice. *Journal of Neuroinflammation*, **17**, 164. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01838-w>
- [68] Kida, T., Omori, K., Hori, M., et al. (2014) Stimulation of G Protein-Coupled Bile Acid Receptor Enhances Vascular Endothelial Barrier Function via Activation of Protein Kinase A and Rac1. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **348**, 125-130. <https://doi.org/10.1124/jpet.113.209288>
- [69] Liang, H., Matei, N., McBride, D.W., et al. (2020) Activation of TGR5 Protects Blood Brain Barrier via the BRCA1/Sirt1

- Pathway after Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. *Journal of Biomedical Science*, **27**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00656-9>
- [70] 杜天艺. TGR5 抑制炎症通路的分子机制[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京化工大学, 2018.
- [71] Liang, H., Matei, N., McBride, D.W., *et al.* (2021) TGR5 Activation Attenuates Neuroinflammation via Pellino3 Inhibition of Caspase-8/NLRP3 after Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02087-1>
- [72] Zuo, G., Zhang, T., Huang, L., *et al.* (2019) Activation of TGR5 with INT-777 Attenuates Oxidative Stress and Neuronal Apoptosis via cAMP/PKC $\epsilon$ /ALDH2 Pathway after Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *Free Radical Biology and Medicine*, **143**, 441-453. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.002>
- [73] Franke, M., Bieber, M., Kraft, P., *et al.* (2021) The NLRP3 Inflammasome Drives Inflammation in Ischemia/Reperfusion Injury after Transient Middle Cerebral Artery Occlusion in Mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, **92**, 223-233. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.009>
- [74] Yang, F., Wang, Z., Wei, X., *et al.* (2014) NLRP3 Deficiency Ameliorates Neurovascular Damage in Experimental Ischemic Stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **34**, 660-667. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.242>
- [75] 吴县, 洪浩. 胆汁酸及其受体与中枢神经系统疾病[J]. 神经药理学报, 2019, 9(1): 23-30.
- [76] Yang, Y.Y., Shang, J. and Liu, H.G. (2013) Role of Endoplasmic Reticular Stress in Aortic Endothelial Apoptosis Induced by Intermittent/Persistent Hypoxia. *Chinese Medical Journal (English)*, **126**, 4517-4523.
- [77] Monnier, P.P., D'Onofrio, P.M., Magharious, M., *et al.* (2011) Involvement of Caspase-6 and Caspase-8 in Neuronal Apoptosis and the Regenerative Failure of Injured Retinal Ganglion Cells. *Journal of Neuroscience*, **31**, 10494-10505. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0148-11.2011>
- [78] Shabanzadeh, A.P., D'Onofrio, P.M., Monnier, P.P., *et al.* (2015) Targeting Caspase-6 and Caspase-8 to Promote Neuronal Survival Following Ischemic Stroke. *Cell Death & Disease*, **6**, e1967. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.272>