

ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 2 月 8 日      第 27 卷      第 3 期      (Volume 27 Number 3)



## 3 / 2019

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

## 目次

2019年2月8日 第27卷 第3期 (总第623期)

## 述评

- 139 慢加急性肝衰竭研究的新视角: 肝纤维化与损伤抵抗

白丽, 陈煜, 段钟平, 郑素军

## 基础研究

- 146 七氟醚通过上调miR-34a抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭的机制研究

单晓山, 刘宇, 楼群兵, 周振峰

## 临床研究

- 154 小儿肺部感染合并胃食管返流的影响因素及其临床特征分析

程慧峰, 姚燕平, 余建华, 陈青寿, 周晓兵

- 160 脂蛋白相关磷脂酶A2与乙型肝炎肝硬化Child-Pugh分级

邢继成, 何玉杰, 李平, 朱月蓉, 楼小伟, 顾畅, 邱红

- 167 D-二聚体对急性胰腺炎预后预测价值的Meta分析

邓峰, 洪军波, 周迷, 陈智鑫, 段敦柱, 周小江

## 文献综述

- 175 长链非编码RNA GAS5在肿瘤中的研究进展

李明凯, 詹浩炼, 吴灵飞

- 183 胆汁酸代谢紊乱与消化道疾病的研究进展

杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 狄治杉, 王跃秀, 李利生, 徐敬东

- 190 肠道菌群对炎症性肠病诊断的研究进展

曹莞婷, 范一宏, 吕宾

- 197 炎症性肠病患者延续性护理教育的研究进展

赵豫鄂, 朱秀琴

## 临床实践

- 203 雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌对血清ESM-1、IGFBP3表达的影响

彭江华, 马建永

## 消 息

- 153 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
174 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
189 《世界华人消化杂志》正文要求  
202 《世界华人消化杂志》修回稿须知

## 封面故事

李文岗, 临床外科学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 厦门大学附属翔安医院肝胆胰-腹膜后肿瘤外科主任. 福建省首批科技创新领军人才, 美国迈阿密大学访问学者, 现任海峡医药交流协会肿瘤专家防治委员会胰腺癌学组副主任委员, 中国医师协会微创外科分会全国委员等. 擅长肝、胆、胰疾病以及腹膜后肿瘤的诊治, 在临床诊治方面有丰富经验和手术技巧, 主要从事肝胆胰及腹膜后肿瘤的临床和基础研究, 发表国内外论文100余篇, SCI收录28篇, 分别在 *Hepatology*, *Gastroenterology*, *Journal of Biological Chemistry* 等SCI杂志发表, 先后主持参与了国家自然科学基金项目3项, 国家重大医学专项子课题1项, 省市课题10余项, 是《中华消化外科杂志》、《中华实验外科杂志》、《世界华人消化杂志》等杂志编委.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-02-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 27 Number 3 Feb 8, 2019

## EDITORIAL

- 139 A new perspective on acute-on-chronic liver failure: Liver fibrosis and injury resistance

*Bai L, Chen Y, Duan ZP, Zheng SJ*

## BASIC RESEARCH

- 146 Sevoflurane regulates migration and invasion of colorectal cancer cells by up-regulating miR-34a

*Shan XS, Liu Y, Lou QB, Zhou ZF*

## CLINICAL RESEARCH

- 154 Pulmonary infection complicated with gastroesophageal reflux in children: Influential factors and clinical features

*Cheng HF, Yao YP, Yu JH, Chen QS, Zhou XB*

- 160 Relationship between Lp-PLA2 and Child-Pugh classification in patients with hepatitis B cirrhosis

*Xing JC, He YJ, Li P, Zhu YR, Lou XW, Gu C, Qiu H*

- 167 Prognostic value of D-dimer in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis

*Deng F, Hong JB, Zhou M, Chen ZX, Duan DZ, Zhou XJ*

## REVIEW

- 175 Progress in research of long non-coding RNA GAS5 in human tumors

*Li MK, Zhan HL, Wu LF*

- 183 Progress in understanding relationship between bile acid metabolic disorder and gut diseases

*Yang ZJ, Zhu MJ, Wang FF, Di ZS, Wang YX, Li LS, Xu JD*

- 190 Intestinal microbial markers for diagnosis of inflammatory bowel disease

*Cao WT, Fan YH, Lv B*

- 197 Continuous care education for patients with inflammatory bowel disease

*Zhao YE, Zhu XQ*

## CLINICAL PRACTICE

- 203 Effect of raltitrexed combined with irinotecan on expression of ESM-1 and IGFBP3 in serum of patients with metastatic gastric cancer

*Peng JH, Ma JY*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 27 Number 3 Feb 8, 2019

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Gang Li, Chief Physician, Professor, Doctoral Supervisor, Department of Hepatobiliary Surgery, Xiang'an Hospital of Xiamen University, No. 2000 Xiang'an East Road, Xiang'an district, Xiamen 361101, Fujian Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** February 8, 2019

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892  
Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 胆汁酸代谢紊乱与消化道疾病的研究进展

杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 狄治杉, 王跃秀, 李利生, 徐敬东

杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 狄治杉, 徐敬东, 北京市首都医科大学大学生理学与病理生理学系 北京市 100069

王跃秀, 北京市首都医科大学国际学院 北京市 100069

李利生, 北京市首都医科大学基础医学院 北京市 100069

杨泽俊, 本科学生, 研究方向为消化生理学与临床医学.

基金项目: 国家自然科学基金No. 81673671, 81274173, 81270443; 首都医科大学创新基金No. XSKY2018008, CXZDS2018011.

作者贡献分布: 本文综述由杨泽俊与徐敬东完成; 图片由杨泽俊、朱敏佳及王菲菲绘制; 狄治杉与李利生负责部分文献搜集与整理; 王跃秀与徐敬东审校.

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学病理生理学系. [xujingdong@163.com](mailto:xujingdong@163.com)  
电话: 010-83911469

收稿日期: 2018-11-27

修回日期: 2018-12-20

接受日期: 2019-01-10

在线出版日期: 2019-02-08

### Progress in understanding relationship between bile acid metabolic disorder and gut diseases

Ze-Jun Yang, Min-Jia Zhu, Fei-Fei Wang, Zhi-Shan Di, Yue-Xiu Wang, Li-Sheng Li, Jing-Dong Xu

Ze-Jun Yang, Min-Jia Zhu, Fei-Fei Wang, Zhi-Shan Di, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Yue-Xiu Wang, International College, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Li-Sheng Li, School of Basic Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81274173, No. 81673671, and No. 81270443; Innovation Foundation of Capital Medical University, No. XSKY2018008 and No.

CXZDS2018011.

Corresponding author: Jing-Dong Xu, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, 10 Xitoutiao, Youanmen, Fengtai District, Beijing 100069, China. [xujingdong@ccmu.edu.cn](mailto:xujingdong@ccmu.edu.cn)

Received: 2018-11-27

Revised: 2018-12-20

Accepted: 2019-01-10

Published online: 2019-02-08

### Abstract

There are a large number of microorganisms in the human intestine, which rely on the nutrition in the digestive tract to survive. At the same time, they affect the intestinal neuro-immune function through the metabolism substances produced by themselves. The enteric neuro-immune system regulates the functions of digestion and absorption so as to maintain the homeostasis in the intestine. Intestinal bile acid metabolism disorder might induce gut dysfunction or intestinal immune imbalance. This review describes the effect of intestinal microbes on the enteric nervous system or other signal molecules of the bile acid pathway linked to some intestinal disorders, with an aim to provide a theoretical basis for clinical treatment of the related diseases.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Microbiota; Bile acids; Gut disease; Enteric nervous system

Yang ZJ, Zhu MJ, Wang FF, Di ZS, Wang YX, Li LS, Xu JD. Progress in understanding relationship between bile acid metabolic disorder and gut diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(3): 183-189

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/183.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.183>

## 摘要

人体肠道中存在数量庞大的微生物, 这些微生物依靠消化道内的营养存活; 同时也通过自身代谢产物等物质影响肠神经-免疫功能。肠神经-免疫共同调控其消化与吸收等功能, 维持肠道内的稳态。当肠道内的胆汁酸(bile acid, BA)代谢发生紊乱, 肠神经系统(enteric nervous system, ENS)和肠道内其他信号分子的正常功能受到影响, 诱发肠道免疫调节改变, 而肠道的常见疾病与此有关。本综述阐述肠道微生物从BA途径影响ENS或其他细胞及信号分子的正常调控功能, 进而导致肠道功能失调的研究进展, 为临床治疗提供理论依据。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道微生物; 胆汁酸; 肠神经系统; 消化道疾病

**核心提要:** 人体肠道中存在大量的微生物, 胆汁酸(bile acid, BA)是其重要的代谢产物。BA可以参与肠道菌群数量的双向调控、肠道免疫应答以及肠道正常生理功能调节。当BA代谢发生紊乱时, 肠神经系统以及肠道中多种信号分子的正常功能受到影响, 出现肠道功能紊乱, 目前成为研究热点。

杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 狄治彬, 王跃秀, 李利生, 徐敬东. 胆汁酸代谢紊乱与消化道疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 183-189  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/183.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i3.183>

## 0 引言

在人体消化道中有数万亿的微生物定殖, 它们作为人体的共生生物, 从人体消化道的食物残渣中获取营养, 其代谢产物如短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA)、胆汁酸(bile acid, BA)等作为信息物质对肠道内环境进行调控。当肠道内微生物群落生态失调时, 其代谢紊乱将会引起肠道多种疾病发生。在肠道中, 各种形式的BA充分发挥各自的生理功能, 并再次决定了自身的命运。这是因为肠道微生物可以将肝脏合成的初级BA转化为次级BA, 并激活G蛋白偶联BA受体5(G protein-coupled bile acid receptor, TGR5), 该受体位于细胞膜表面, 与BA结合后升高胞内cAMP, 激活MAPK信号通路, 该受体具有参与抑制巨噬细胞功能和BA调节能量稳态的作用。而共生菌的数量或种类变化对肠道功能产生影响, 例如腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者中大肠杆菌增加。肠神经系统(enteric nervous system, ENS)是调节肠道功能的自主神经系统的一部分, 主要由肌间神经丛和黏膜下神经丛构成。而次级BA作为肠

道重要的代谢产物, 对于ENS有调控作用, 但是BA变化引起的ENS功能异常与肠道的疾病未能引起足够关注。本文基于近年对BA与ENS的功能的研究进展, 对BA在肠道的角色的重要性予以综述。

## 1 肠道微生物通过BA途径调节肠道功能机制

BA在以鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)和胆酸(cholic acid, CA)两种形式存在, 当其在胆囊中存储时, 大部分BA与甘氨酸酰胺化(“缀合”), 小部分与牛磺酸酰胺化。这些初级BA在肠道中微生物的作用下, 会发生7-位羟基脱氧, 形成二级或三级BA, 如脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA), 在肠道中形成BA池。大多数BA在回肠中被重新吸收并通过门静脉循环到肝脏<sup>[1]</sup>。BA的这种动态平衡变化对于其发挥信号分子的作用是十分重要的。初级BA经过肠道细菌代谢成为次级BA的过程是由多种肠道细菌的BA盐水解酶(bile salt hydrolases, BSHs)催化进行, 并且这有助于肠道细菌在人体内BA的抑菌作用下存活。同时, 肠道细菌参与对BA的酯化和脱硫作用, 这可以调节BA的排出, 从而维持BA池的稳态。除与此外, BA的解偶联可以促进肠道细菌的定殖, BSH的缺失将导致细菌的感染性降低<sup>[2]</sup>。BSH催化的结合BA的解离作用也可能会为类杆菌、长双歧杆菌等肠道微生物提供碳源或氮源<sup>[3]</sup>。Out等<sup>[4]</sup>人通过对常规培养小鼠使用抗生素后发现BA排泄减少, 但BA合成酶CYP7A1的表达却增加, 这是由于微生物的减少影响了其对于抑制肠道胆汁盐转运蛋白Asbt表达的转录因子Gata4的刺激, 使得Asbt的表达在回肠和小肠的近端中明显增加, 导致肠道对于BA的吸收能力增强。由以上各种证据看来, BA和肠道微生物之间存在双向的调节作用。

另外, 肠道微生物通过BA及其相关受体可以影响肠道正常的生理功能。TGR5是一种已知的BA特异性受体, 其广泛存在于肝脏、肠道和脂肪等机体的组织中, 尤其在ENS中广泛表达<sup>[5]</sup>。众所周知, BA作为消化脂肪所必要的物质, 当进食高脂肪食物时, 胆分泌出大量的初级BA进入消化道。这些初级BA被肠道中的微生物分解成次级BA, 诱导肌间神经丛中TGR5和iNOS上调, 继而对胃肠道运动产生影响<sup>[5]</sup>, 在IBS和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者中表现为结肠转运时间缩短, 敏感性增加, 产生腹痛、腹泻的症状<sup>[6]</sup>。最新研究显示TGR5参与新陈代谢的调节功能, 使用TGR5激动剂诺米林(nomilin)或齐墩果酸(oleanolic acid)<sup>[7]</sup>具有显著的抗炎活性, 所以靶向TGR5的药物开发对未来治疗一些与BA代谢性疾病提供了可能的方向<sup>[8]</sup>。近年来BA的另一种主要的核受体类法尼醇X受体(farnesoid X receptor,



FXR)引起了科学家的高度关注,它是一种以CDCA为主要配体的转录调节因子,在肠道中FXR通过抑制BA合成过程中的关键酶——胆固醇7 $\alpha$ 羟化酶(CYP7A1)参与BA的负反馈调节<sup>[9]</sup>。另外,肠道FXR的激活诱导肠道中的Acetatifactor和拟杆菌产生石胆酸(LCA),LCA的升高激活TGR5,然后刺激肠L细胞分泌胰高血糖素样肽-1(GLP-1)以改善肝葡萄糖和脂质代谢<sup>[10]</sup>。然而,也有研究表明,缺乏FXR基因的小鼠表现出明显的高血浆胆固醇和TG升高<sup>[11]</sup>,微生物相关的BA去共轭可以通过激活肠FXR信号传导和阻断肝FXR-SHP途径影响BA的肠肝循环,加速脂肪合成,诱导非酒精性脂肪肝病<sup>[12]</sup>;同时更有实验证明了BA对糖异生中磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶、葡萄糖-6-磷酸酶的基因表达的影响,而FXR的激活改善了糖尿病小鼠的高血糖和高血脂<sup>[13-16]</sup>,所以FXR是一个新型的代谢综合征调控靶点。

## 2 BA代谢紊乱与肠道疾病

### 2.1 IBS

IBS是一组持续或间歇发作,以腹痛、腹胀、排便习惯和(或)大便性状改变为临床表现,而缺乏胃肠道结构和生化异常的肠道功能紊乱性疾病。目前依据数据统计在我国以腹泻型为主<sup>[17]</sup>。而研究发现,BA代谢的紊乱是IBS形成的原因之一。

有研究表明,鹅去氧胆酸和CA或是它们的缀合物可以激活肥大细胞<sup>[18]</sup>。并且BA由于其洗涤剂的性质而对细胞膜中的磷脂有一定溶解作用,这和肥大细胞脱颗粒有关系<sup>[18]</sup>。肥大细胞的细胞质颗粒中储存有大量的介质,受到刺激时可以分泌释放组胺、类胰蛋白酶等物质。其中,类胰蛋白酶激活位于肠神经和内脏传入神经上的蛋白酶激活受体2(protease activation receptor2, PAR2)导致黏膜的屏障作用降低,使得肠上皮细胞暴露于肠腔内颗粒的物理创伤以及各种微生物<sup>[19]</sup>,也可向神经发出信号<sup>[20]</sup>,导致持久的神经元过度兴奋,并有可能诱导内脏痛觉过敏<sup>[21,22]</sup>。其他介质如干扰素- $\gamma$ ,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素(IL)-1 $\beta$ , IL-4, IL-13和前列腺素E2也对细胞旁通透性有破坏作用<sup>[23,24]</sup>。组胺通过作用于几种特定的受体(H<sub>1</sub>R、H<sub>2</sub>R、H<sub>3</sub>R)影响人体的黏膜下神经元兴奋和肌间胆碱能运动神经元,调节胃肠动力<sup>[21]</sup>。

另外,阻塞胆汁流通可导致肠道中的细菌增殖并移位,但在给予BA后细菌的移位受到抑制,这表明BA能够抑制细菌活动<sup>[25]</sup>。Kurdi等<sup>[26-28]</sup>通过研究不同浓度下BA对于细菌的抑制情况,发现游离BA抑制细菌生长可能使细菌膜内外pH差异消失而导致质子驱动的生物能量消失;或直接破坏细菌细胞膜。另外Inagaki等<sup>[25]</sup>人通过实验表明FXR在保护远端小肠免受细菌过度生长和

由此导致的上皮屏障破坏中起着至关重要的作用,其在回肠中调节的几种基因的产物,包括Ang1, iNos和IL-18,可以建立抗菌作用。因此在BA分泌不足,肠道细菌过度生长时,可造成宿主肠道黏膜受损而导致细菌跨过肠壁屏障与下层组织直接接触,触发肠道免疫调节的变化。

### 2.2 UC

发达国家UC的发病率高于发展中国家,可能与西化的生活方式有关,特别是高动物蛋白和低复杂碳水化合物饮食习惯。随着高脂肪、高肉类摄入的增加,肝脏合成和分泌的BA相应增加,可能对UC的发生产生影响。最新研究认为UC的产生原因有肠道菌群失衡,上皮功能障碍和异常的免疫应答,而BA通过多种途径都参与了其中过程。

研究<sup>[29-31]</sup>通过实验证明在小鼠结肠中使用DCA后显示出肠道通透性的增加,而在使用神经阻滞剂六甲铵、阿托品后发现DCA引起的通透性变化降低,这说明DCA通过烟碱受体降低肠道上皮通透性。另有研究表明,BA通过肠道微生物代谢分解产生的BA盐通过诱导ERK磷酸化,促进囊泡成熟及运输,从而诱导肠嗜铬细胞分泌5-HT作用于肥大细胞上的5-HTR,继而促进UC肠道的运动<sup>[32-34]</sup>。UC的主要标志就是黏膜炎症。通过对FXR缺乏的小鼠中促炎细胞因子的观察,表明FXR可以调节结肠黏膜内的促炎细胞因子(IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ 等)的产生<sup>[35]</sup>。在UC患者肠道中,肠神经胶质细胞激活和促炎介质, S100B、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、iNOS的表达将诱导募集免疫细胞浸润肠道组织<sup>[36]</sup>,降低细胞紧密连接中ZO-1表达水平,使得肠道的通透性明显增加而导致顶端 $\alpha$ -Actin破坏<sup>[23]</sup>。UC患者结肠黏膜FXR表达明显减少,有研究表明FXR与UC发病呈现负相关。同时由于BA抑制肠道细菌过度生长,以防止发生细菌移位。因此调整细胞中FXR的表达成为治疗UC的另一个新的方向。

### 2.3 消化道肿瘤

消化道肿瘤是最常见的疾患,严重威胁到患者的生命健康。与正常人相比,结肠腺瘤患者大便BA水平明显升高,BA代谢总量及结肠对DCA的吸收能力也大大提高。许多研究已经证实,大便BA水平与结肠癌发病率存在显著的相关性。有报道证实在肠道中隐窝中的干细胞是肠癌的起源细胞<sup>[37,38]</sup>,而肠道肿瘤的发生与BA代谢紊乱有一定的关系。一方面富含脂肪的饮食会增加肠腔内BA的含量,而BA本身具有一定的细胞毒性,将会导致膜损伤,并且产生活性氧(ROS)<sup>[39,40]</sup>,使细胞处于氧化应激状态,诱导细胞凋亡<sup>[41]</sup>,而这将引起DNA的损伤,增加基因的突变率,使细胞发生癌变的可能性明显增加;另一方面,BA可直接与TGR5和FXR结合,在一定程度上直接或间接的影响了肿瘤细胞的增殖。Cao等<sup>[42]</sup>通过免疫组化发现TGR5在上述肠干细胞中过度表达,而BA可通过TGR5受体促进细胞增殖<sup>[42]</sup>。重



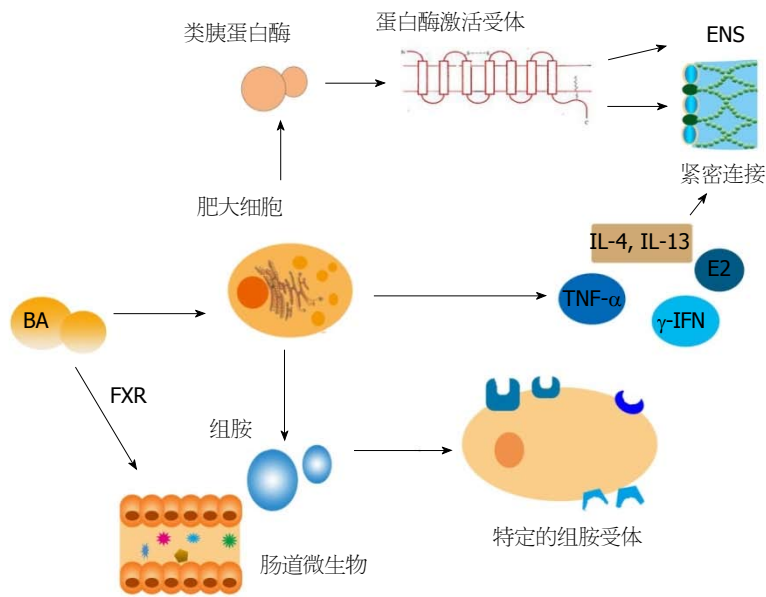


图 1 胆汁酸与肠易激综合征相关性模式图. BA可以抑制肠道细菌过度生长, 同样也可以刺激肥大细胞脱颗粒释放类胰蛋白酶, 其可以刺激处于神经上的蛋白酶激活受体. 这可以造成持续性的神经过度兴奋, 也可以造成上皮细胞间紧密连接的损伤. 另一种所释放的重要物质-组胺, 可以通过三种特定的组胺受体调节神经和运动功能. 同时, 肥大细胞还释放多种物质, 造成了上皮通透性的增加<sup>[19-21]</sup>.

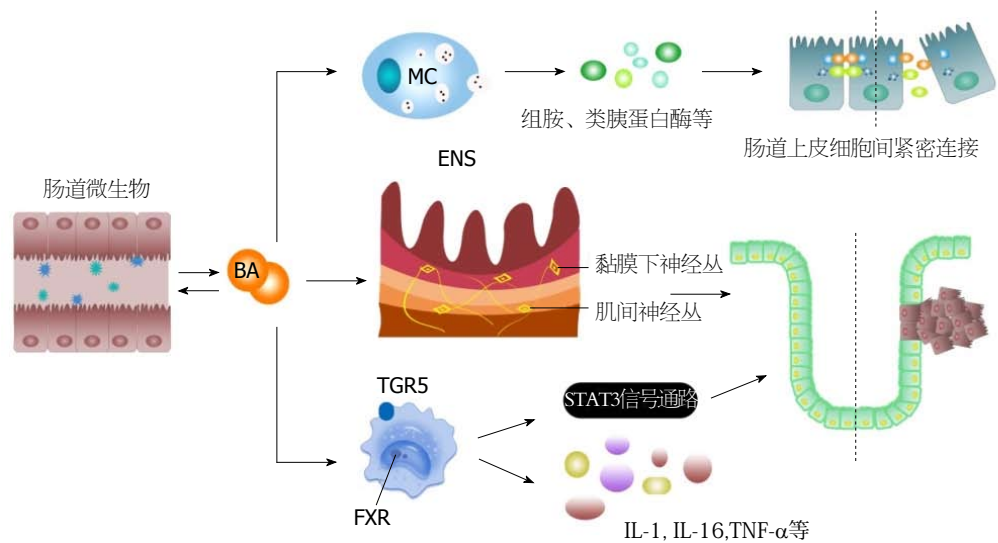


图 2 胆汁酸与相关消化道疾病调控途径的关系示意图. 肠道中的微生物将初级BA分解为次级BA, BA与肠道微生物有一定双向调控作用. BA激活肥大细胞脱颗粒, 释放出组胺和类胰蛋白酶等物质, 使肠道上皮细胞的紧密连接从而引起上皮通透性降低, 引起IBS和UC; BA通过其两种主要的受体TGR5/FXR影响促炎细胞因子的释放. 同时, BA通过STAT3信号通路控制细胞癌变, 其与乙酰胆碱部分类似的物理性质可以扰乱ENS对于细胞增殖正常的调控<sup>[18,42,44]</sup>.

要的是, 许多报道显示信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT3)在各种肿瘤细胞系如结肠癌、胃癌、肺癌、皮肤癌和乳腺癌等细胞中均被激活, JAK-STAT信号通路功能广泛, 目前许多研究都集中于免疫反应与免疫调控. 2005年的*Cancer Cell*<sup>[43]</sup>报道STAT5信号与白血病JMML的有密切关系, STAT分子的过量表达往往出现在很多恶性增殖性疾病中, 而通过拮抗STAT3通路发现TGR5是胃癌细胞增殖

和迁移的抑制因子. 通过抑制STAT3的磷酸化及由脂多糖(LPS)或IL-6诱导的STAT3信号通路的转录活性来激活TGR5, 结果表明TGR5通过抑制STAT3信号传导可抑制胃癌的增殖和迁移<sup>[42]</sup>, FXR对BA合成所需的关键酶如CYO7A1和CYP8B1产生抑制作用<sup>[44]</sup>, 当体内需要大量合成BA以助消化时, FXR将会减少表达. 目前实验发现具有高FXR表达的回肠显示出低的癌症发生率, 而FXR缺乏可以增加肠道细胞增殖, 促进肠道癌变, 这都

表明FXR与结肠肿瘤呈现负相关<sup>[45,46]</sup>。因此,上述变化将减弱其抗癌作用,从而引起癌变。这些发现使得TGR5/FXR成为治疗肠道癌症的新的潜在靶点。值得关注的是大量研究表明,BA可以刺激毒蕈碱受体引起一系列变化<sup>[47-50]</sup>,分子模拟表明BA与毒蕈碱受体的功能相互作用是由于其空间结构形状与ACh相似性<sup>[51]</sup>。BA的这种性质使得其在大量分泌时产生乙酰胆碱样作用发挥对细胞增殖正常的调控功能。目前BA与肝癌、胆管癌的关系也引起了临床医务工作者的高度重视。

### 3 结论

次级BA是肠道微生物重要的代谢产物之一,参与调节肠道黏膜屏障,成为研究肠道免疫和肠道健康的热点。BA具有激活体内肥大细胞脱颗粒,抑制细菌过度生长,调节肠道通透性等作用,并通过Stat3和TGR5等多途径参与肠道内的免疫监视、免疫自稳、免疫调控,从而保证肠道正常生理功能;同时BA代谢紊乱可通过直接或间接途径影响肠道其他一些肠内分泌细胞,同时对肠道上皮造成一定损伤,从而诱发一些常见疾病。由此可见,BA为人体肠道名副其实的有力“晴雨表”。然而,BA在肠道免疫调节功能、肠道肿瘤的发生与发展当中的更多细节问题还有待发现、研究和探讨。

### 4 参考文献

- Dey N, Wagner VE, Blanton LV, Cheng J, Fontana L, Haque R, Ahmed T, Gordon JI. Regulators of gut motility revealed by a gnotobiotic model of diet-microbiome interactions related to travel. *Cell* 2015; 163: 95-107 [PMID: 26406373 DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.059]
- Chen J, Thomsen M, Vitetta L. Interaction of gut microbiota with dysregulation of bile acids in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications of probiotics. *J Cell Biochem* 2018 [PMID: 30443932 DOI: 10.1002/jcb.27635]
- 李灏, 姜颖, 贺福初. 胆汁酸功能及其与肠道细菌相互关系. *中国生物化学与分子生物学报* 2007; 23: 817-822 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-7626.2007.10.005]
- Out C, Patankar JV, Doktorova M, Boesjes M, Bos T, de Boer S, Havinga R, Wolters H, Boverhof R, van Dijk TH, Smoczek A, Bleich A, Sachdev V, Kratky D, Kuipers F, Verkade HJ, Groen AK. Gut microbiota inhibit Asbt-dependent intestinal bile acid reabsorption via Gata4. *J Hepatol* 2015; 63: 697-704 [PMID: 26022694 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.030]
- Duboc H, Taché Y, Hofmann AF. The bile acid TGR5 membrane receptor: from basic research to clinical application. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 302-312 [PMID: 24411485 DOI: 10.1016/j.dld.2013.10.021]
- Bajor A, Törnblom H, Rudling M, Ung KA, Simrén M. Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut* 2015; 64: 84-92 [PMID: 24727487 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305965]
- 林快乐, 蔡正艳, 周伟澄. 胆汁酸受体TGR5激动剂研究进展. *国际药学研究杂志* 2012; 39: 273-279
- Ichikawa R, Takayama T, Yoneno K, Kamada N, Kitazume MT, Higuchi H, Matsuoka K, Watanabe M, Itoh H, Kanai T, Hisamatsu T, Hibi T. Bile acids induce monocyte differentiation toward interleukin-12 hypo-producing dendritic cells via a TGR5-dependent pathway. *Immunology* 2012; 136: 153-162 [PMID: 22236403 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2012.03554.x]
- Zhu Y, Li F, Guo GL. Tissue-specific function of farnesoid X receptor in liver and intestine. *Pharmacol Res* 2011; 63: 259-265 [PMID: 21211565 DOI: 10.1016/j.phrs.2010.12.018]
- Pathak P, Xie C, Nichols RG, Ferrell JM, Boehme S, Krausz KW, Patterson AD, Gonzalez FJ, Chiang JYL. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism. *Hepatology* 2018; 68: 1574-1588 [PMID: 29486523 DOI: 10.1002/hep.29857]
- Claudel T, Staels B, Kuipers F. The Farnesoid X receptor: a molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2020-2030 [PMID: 16037564 DOI: 10.1161/01.ATV.0000178994.21828.a7]
- Park MY, Kim SJ, Ko EK, Ahn SH, Seo H, Sung MK. Gut microbiota-associated bile acid deconjugation accelerates hepatic steatosis in ob/ob mice. *J Appl Microbiol* 2016; 121: 800-810 [PMID: 27111464 DOI: 10.1111/jam.13158]
- De Fabiani E, Mitro N, Gilardi F, Caruso D, Galli G, Crestani M. Coordinated control of cholesterol catabolism to bile acids and of gluconeogenesis via a novel mechanism of transcription regulation linked to the fasted-to-fed cycle. *J Biol Chem* 2003; 278: 39124-39132 [PMID: 12865425 DOI: 10.1074/jbc.M305079200]
- Yamagata K, Daitoku H, Shimamoto Y, Matsuzaki H, Hirota K, Ishida J, Fukamizu A. Bile acids regulate gluconeogenic gene expression via small heterodimer partner-mediated repression of hepatocyte nuclear factor 4 and Foxo1. *J Biol Chem* 2004; 279: 23158-23165 [PMID: 15047713 DOI: 10.1074/jbc.M314322200]
- Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, Macchiarulo A, Yamamoto H, Matakaki C, Pruzanski M, Pellicciari R, Auwerx J, Schoonjans K. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10: 167-177 [PMID: 19723493 DOI: 10.1016/j.cmet.2009.08.001]
- Zhang Y, Lee FY, Barrera G, Lee H, Vales C, Gonzalez FJ, Willson TM, Edwards PA. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1006-1011 [PMID: 16410358 DOI: 10.1073/pnas.0506982103]
- Yao X, Yang YS, Cui LH, Zhao KB, Zhang ZH, Peng LH, Guo X, Sun G, Shang J, Wang WF, Feng J, Huang Q. Subtypes of irritable bowel syndrome on Rome III criteria: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 760-765 [PMID: 21929652 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06930.x]
- Quist RG, Ton-Nu HT, Lillienau J, Hofmann AF, Barrett KE. Activation of mast cells by bile acids. *Gastroenterology* 1991; 101: 446-456 [PMID: 1712330]
- Martínez C, González-Castro A, Vicario M, Santos J. Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2012; 6: 305-315 [PMID: 22844557 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.3.305]
- Buhner S, Schemann M. Mast cell-nerve axis with a focus on the human gut. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 85-92 [PMID: 21704703 DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.06.004]
- Zhang L, Song J, Hou X. Mast Cells and Irritable Bowel Syndrome: From the Bench to the Bedside. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 181-192 [PMID: 26755686 DOI: 10.5056/jnm15137]
- Barbara G, Cremon C, Pallotti F, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R. Postinfectious irritable bowel syndrome. *J*

- Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48 Suppl 2: S95-S97 [PMID: 19300138 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181a15e2e]
- 23 Keita AV, Söderholm JD. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 718-733 [PMID: 20377785 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01498.x]
- 24 Overman EL, Rivier JE, Moeser AJ. CRF induces intestinal epithelial barrier injury via the release of mast cell proteases and TNF- $\alpha$ . *PLoS One* 2012; 7: e39935 [PMID: 22768175 DOI: 10.1371/journal.pone.0039935]
- 25 Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, Peng L, Zhao G, Downes M, Yu RT, Shelton JM, Richardson JA, Repa JJ, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 3920-3925 [PMID: 16473946 DOI: 10.1073/pnas.0509592103]
- 26 Kurdi P, Kawanishi K, Mizutani K, Yokota A. Mechanism of growth inhibition by free bile acids in lactobacilli and bifidobacteria. *J Bacteriol* 2006; 188: 1979-1986 [PMID: 16484210 DOI: 10.1128/JB.188.5.1979-1986.2006]
- 27 Kurdi P, van Veen HW, Tanaka H, Mierau I, Konings WN, Tannock GW, Tomita F, Yokota A. Cholic acid is accumulated spontaneously, driven by membrane  $\Delta$ pH, in many lactobacilli. *J Bacteriol* 2000; 182: 6525-6528 [PMID: 11053402]
- 28 Kurdi P, Tanaka H, Van Veen HW, Asano K, Tomita F, Yokota A. Cholic acid accumulation and its diminution by short-chain fatty acids in bifidobacteria. *Microbiology* 2003; 149: 2031-2037 [PMID: 12904543 DOI: 10.1099/mic.0.26376-0]
- 29 Sun Y, Fihn BM, Sjövall H, Jodal M. Enteric neurones modulate the colonic permeability response to luminal bile acids in rat colon in vivo. *Gut* 2004; 53: 362-367 [PMID: 14960516]
- 30 Sun Y, Fihn BM, Jodal M, Sjövall H. Effects of nicotinic receptor blockade on the colonic mucosal response to luminal bile acids in anaesthetized rats. *Acta Physiol Scand* 2003; 178: 251-260 [PMID: 12823183 DOI: 10.1046/j.1365-201X.2003.01146.x]
- 31 Fihn BM, Sjöqvist A, Jodal M. Involvement of enteric nerves in permeability changes due to deoxycholic acid in rat jejunum in vivo. *Acta Physiol Scand* 2003; 178: 241-250 [PMID: 12823182 DOI: 10.1046/j.1365-201X.2003.01144.x]
- 32 Jacobs JP, Goudarzi M, Singh N, Tong M, McHardy IH, Ruegger P, Asadourian M, Moon BH, Ayson A, Borneman J, McGovern DP, Fornace AJ Jr, Braun J, Dubinsky M. A Disease-Associated Microbial and Metabolomics State in Relatives of Pediatric Inflammatory Bowel Disease Patients. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 750-766 [PMID: 28174747 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.06.004]
- 33 Spiller R. Serotonin and GI clinical disorders. *Neuropharmacology* 2008; 55: 1072-1080 [PMID: 18687345 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.016]
- 34 Kidd M, Modlin IM, Gustafsson BI, Drozdov I, Hauso O, Pfragner R. Luminal regulation of normal and neoplastic human EC cell serotonin release is mediated by bile salts, amines, tastants, and olfactants. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G260-G272 [PMID: 18556422 DOI: 10.1152/ajpgi.00056.2008]
- 35 Ding L, Yang L, Wang Z, Huang W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5: 135-144 [PMID: 26579439 DOI: 10.1016/j.apsb.2015.01.004]
- 36 Gecse K, Róka R, Séra T, Rosztóczy A, Annaházi A, Izbéki F, Nagy F, Molnár T, Szepes Z, Pávics L, Bueno L, Wittmann T. Leaky gut in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and inactive ulcerative colitis. *Digestion* 2012; 85: 40-46 [PMID: 22179430 DOI: 10.1159/000333083]
- 37 Ratanasirinawoot S, Israsena N. Stem Cells in the Intestine: Possible Roles in Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 367-382 [PMID: 27184041 DOI: 10.5056/jnm16023]
- 38 Schuijers J, Clevers H. Adult mammalian stem cells: the role of Wnt, Lgr5 and R-spondins. *EMBO J* 2012; 31: 2685-2696 [PMID: 22617424 DOI: 10.1038/emboj.2012.149]
- 39 Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005; 589: 47-65 [PMID: 15652226 DOI: 10.1016/j.mrrev.2004.08.001]
- 40 Benedetti A, Alvaro D, Bassotti C, Gigliozi A, Ferretti G, La Rosa T, Di Sario A, Baiocchi L, Jezequel AM. Cytotoxicity of bile salts against biliary epithelium: a study in isolated bile ductule fragments and isolated perfused rat liver. *Hepatology* 1997; 26: 9-21 [PMID: 9214446 DOI: 10.1002/hep.510260102]
- 41 Ignacio Barrasa J, Olmo N, Pérez-Ramos P, Santiago-Gómez A, Lecona E, Turnay J, Antonia Lizarbe M. Deoxycholic and chenodeoxycholic bile acids induce apoptosis via oxidative stress in human colon adenocarcinoma cells. *Apoptosis* 2011; 16: 1054-1067 [PMID: 21789651 DOI: 10.1007/s10495-011-0633-x]
- 42 Cao W, Tian W, Hong J, Li D, Tavares R, Noble L, Moss SF, Resnick MB. Expression of bile acid receptor TGR5 in gastric adenocarcinoma. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G322-G327 [PMID: 23238937 DOI: 10.1152/ajpgi.00263.2012]
- 43 Moriggl R, Sexl V, Kenner L, Dunsch C, Stangl K, Gingras S, Hoffmeyer A, Bauer A, Piekorz R, Wang D, Bunting KD, Wagner EF, Sonneck K, Valent P, Ihle JN, Beug H. Stat5 tetramer formation is associated with leukemogenesis. *Cancer Cell* 2005; 7: 87-99 [PMID: 15652752 DOI: 10.1016/j.ccr.2004.12.010]
- 44 Kim I, Ahn SH, Inagaki T, Choi M, Ito S, Guo GL, Kliewer SA, Gonzalez FJ. Differential regulation of bile acid homeostasis by the farnesoid X receptor in liver and intestine. *J Lipid Res* 2007; 48: 2664-2672 [PMID: 17720959 DOI: 10.1194/jlr.M700330-JLR200]
- 45 Lax S, Schauer G, Prein K, Kapitan M, Silbert D, Berghold A, Berger A, Trauner M. Expression of the nuclear bile acid receptor/farnesoid X receptor is reduced in human colon carcinoma compared to nonneoplastic mucosa independent from site and may be associated with adverse prognosis. *Int J Cancer* 2012; 130: 2232-2239 [PMID: 21780109 DOI: 10.1002/ijc.26293]
- 46 Maran RR, Thomas A, Roth M, Sheng Z, Esterly N, Pinson D, Gao X, Zhang Y, Ganapathy V, Gonzalez FJ, Guo GL. Farnesoid X receptor deficiency in mice leads to increased intestinal epithelial cell proliferation and tumor development. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328: 469-477 [PMID: 18981289 DOI: 10.1124/jpet.108.145409]
- 47 Amonyingcharoen S, Suriyo T, Thiantanawat A, Watcharasit P, Satayavivad J. Taurolithocholic acid promotes intrahepatic cholangiocarcinoma cell growth via muscarinic acetylcholine receptor and EGFR/ERK1/2 signaling pathway. *Int J Oncol* 2015; 46: 2317-2326 [PMID: 25815516 DOI: 10.3892/ijo.2015.2939]
- 48 Cheng K, Chen Y, Zimniak P, Raufman JP, Xiao Y, Frucht H. Functional interaction of lithocholic acid conjugates with M3 muscarinic receptors on a human colon cancer cell line. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1588: 48-55 [PMID: 12379313]
- 49 Shah N, Khurana S, Cheng K, Raufman JP. Muscarinic receptors and ligands in cancer. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 296: C221-C232 [PMID: 19036940 DOI: 10.1152/ajpcell.00514.2008]
- 50 Von Rosenvinge EC, Raufman JP. Muscarinic receptor



signaling in colon cancer. *Cancers* (Basel) 2011; 3: 971-981  
[PMID: 24212649 DOI: 10.3390/cancers3010971]

51 Raufman JP, Chen Y, Cheng K, Compadre C, Compadre L,

Zimniak P. Selective interaction of bile acids with muscarinic  
receptors: a case of molecular mimicry. *Eur J Pharmacol* 2002;  
457: 77-84 [PMID: 12464352]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$  不注). 如同一表中另有一套  $P$  值, 则<sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第 3 套为<sup>e</sup> $P<0.05$ , <sup>f</sup> $P<0.01$ .  $P$  值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

