

脱氧胆酸靶点参与多种疾病发病机制的研究进展

刘玉碟^{1, 2, 3}, 秦雪梅^{1, 2, 3}, 刘月涛^{1, 2, 3*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 化学生物学与分子工程教育部重点实验室, 山西 太原 030006

3. 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西 太原 030006

摘要: 脱氧胆酸是主要在盲肠和近端结肠由微生物作用生成的次级胆汁酸, 具有一定的抗菌性和毒性。作为一种肿瘤刺激因子, 脱氧胆酸可以起到诱导细胞凋亡、促进癌细胞增殖的作用, 参与了胃部疾病、肠道疾病、食管疾病等众多疾病的发生与发展。就脱氧胆酸作为潜在作用靶点参与各种疾病的发病机制进行综述, 以期为这些疾病的发病机制和治疗药物的研发提供思路。

关键词: 脱氧胆酸; 次级胆汁酸; 细胞凋亡; 细胞增殖; 发病机制; 药物靶点

中图分类号: R914.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 04-0905-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.04.028

Advances study of deoxycholic acid as one target involved into multiple diseases

LIU Yudie^{1, 2, 3}, QIN Xuemei^{1, 2, 3}, LIU Yuetao^{1, 2, 3}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Key Laboratory of Chemical Biology and Molecular Engineering of Ministry of Education, Taiyuan 030006, China

3. Shanxi Key Laboratory of Active Constituents Research and Utilization of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030006, China

Abstract: Deoxycholic acid, a secondary bile acid produced mainly by microbial action in the cecum and proximal colon, which has certain antimicrobial properties and toxicity. As a tumor stimulating factor, deoxycholic acid can induce apoptosis and promote cancer cell proliferation, which was involved into the development of many diseases such as gastric diseases, intestinal diseases and esophageal diseases. Therefore, its review as a potential target in the pathogenesis of various diseases will provide ideas for the pathogenesis of diseases and drug research.

Key words: deoxycholic acid; secondary bile acid; cell apoptosis; cell proliferation; pathogenesis; drug target

脱氧胆酸是一种在厌氧细菌的作用下, 由初级胆汁酸经胆汁酸水解酶和7 α -脱羟基酶作用生成的游离型次级胆汁酸^[1-2]。脱氧胆酸具有促进胆汁分泌, 促进食物消化和吸收, 消除胆汁淤积等活性, 已成功用于胆道疾病和脂肪瘤的治疗^[3-4]。研究也显示脱氧胆酸可作为肿瘤刺激因子, 引发炎症、肠上皮化生、癌症、促进细胞凋亡等, 参与胃部疾病、肠道疾病、食管疾病等许多疾病的发生与发展。本文就脱氧胆酸作为多种疾病发生的潜在作用靶点, 阐明其相关的作用机制, 为相关疾病的机制研究和治

疗药物研发提供一定的理论支持。

1 参与胃部疾病的机制

胃部疾病是在胃部发生的一种器质性或功能性改变的疾病, 常见的有消化性溃疡、慢性萎缩性胃炎、胃肠黏膜上皮化生和胃癌等。其中, 胆汁酸反流被认为是引起慢性萎缩性胃炎的独立危险因素之一^[5]。研究证实, 胆汁中的次级胆汁酸和游离胆汁酸逆流进入胃部, 会破坏胃黏膜屏障, 其中脱氧胆酸作用尤为显著^[6]。

临床研究发现, 胃内高浓度的胆汁酸是胃肠黏

收稿日期: 2022-10-24

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82073988)

第一作者: 刘玉碟, 女, 硕士研究生, 研究方向为中医药代谢组学。E-mail: liuyudie2021@163.com

*通信作者: 刘月涛, 男, 副教授, 博士生导师, 研究方向为中药药效物质基础与作用机制、中医药代谢组学。E-mail: yuetao.liu@sxu.edu.cn

膜上皮化生发生的重要危险因素^[7]。脱氧胆酸通过法尼酯衍生物X受体(FXR)或者核因子- κ B(NF- κ B)通路或者与巨噬细胞发生作用来诱导尾型同源盒转录因子2(CDX2)及黏蛋白2(MUC2)的表达,也可以通过激活Wnt通路等促进肠上皮化生^[8]。主要机制如下:(1)通过激活FXR/NF- κ B通路进而上调CDX2和MUC2的表达,促进胃肠黏膜上皮化生。(2)通过调节微小核糖核酸-92a-1-5p(miR-92a-1-5p)通路调节肠化生,可以诱导miR-92a-1-5p的转录,抑制叉头盒D1(FOXD1)的表达,进而激活NF- κ B通路,使CDX2表达增加,继而发生肠化生^[9]。(3)可以激活Wnt通路并且上调胃组织中的Kruppel样因子5(KLF5)和Wnt3a蛋白的表达继而调节胃肠上皮化生^[10]。(4)能够触发细胞外调节蛋白激酶(ERK)途径,起到抗凋亡的作用,促进胃癌细胞的增殖^[11]。(5)通过刺激来自巨噬细胞分泌的外泌体诱导人胃上皮细胞CDX2的表达,进而发生肠上皮化生,同时也抑制了胃黏膜上皮细胞(GES-1)的增殖^[12]。

2 参与肠道疾病的机制

2.1 炎症性肠病

炎症性肠病是一种病因不清楚的慢性肠道炎症性疾病,主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。肠上皮细胞长期暴露于高浓度的胆汁酸是其发生的危险因素之一^[13]。炎症性肠病患者肠道中存在较高浓度的脱氧胆酸,可能与肠道顶端钠离子依赖性胆汁酸转运蛋白(ASBT)在炎症肠病的患者体内表达下降有关^[14]。Xu等^[15-16]在脱氧胆酸诱导的炎症性肠病小鼠中发现肠道菌群失调和胆汁酸池扩大可破坏肠肝循环,且肠道中的FXR受体活性较低。其过程主要机制如下:(1)作用于由FXR受体与肝肠循环因子(FGF15/19)组成的肠肝轴来反馈调控胆汁酸池,进而损伤肠细胞DNA,调控炎症的发生^[17]。(2)激活炎症小体促进结肠组织产生成熟的白细胞介素-1 β (IL-1 β),进而促进产生白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α),诱导肠道炎症的发生^[18]。(3)降低回肠中的白细胞介素-22(IL-22),破坏肠道干细胞,引发炎症^[19]。(4)直接增强血管内皮黏附分子ICM-1和VCAM-1的表达,或间接通过1-磷酸鞘氨醇受体2(S1PR2)增强其表达,导致肠淋巴细胞迁移增加并加剧小肠炎症^[20]。

2.2 结直肠癌

结直肠癌又名大肠癌,是全球第2大癌症死亡原因。其发生发展与多种因素有关,其中,高脂饮

食是最重要的危险因素之一^[21]。高脂饮食会改变胆汁酸分泌模式,刺激肝脏分泌胆汁酸,进而使肠腔内的脱氧胆酸含量升高。研究显示结肠癌患者的粪便中脱氧胆酸的含量明显高于健康人,这增加了结肠癌患者肿瘤复发的风险^[22]。

脱氧胆酸促进结直肠癌发生的作用机制主要包括:(1)诱导钙信号传导进而调控丝裂原活化蛋白激酶-表皮生长因子受体(EGFR-MAPK)信号通路。在脱氧胆酸的刺激下,细胞内钙离子水平显著升高,钙信号通路被激活,进而诱导了钙调素相关激酶II(CAMKII)的表达和酪氨酸激酶(c-Src)的激活,导致丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号激活,活化原癌基因激活蛋白-1(AP-1)和抑制抑癌基因P53,促使结直肠癌的发生^[23]。(2)作用于去整合素-金属蛋白酶17/表皮生长因子受体(ADAM-17/EGFR)信号轴调节肠癌变^[24]。(3)激活Wnt/ β -catenin通路并上调 β -catenin蛋白的表达,加速结直肠癌细胞的有丝分裂和转移^[25]。(4)激活环氧化酶-2/前列腺素2(COX-2/PEG2)信号通路,介导结直肠癌上皮细胞的增殖与侵袭^[26]。(5)可以使结肠细胞有丝分裂发生异常,向癌细胞转变,也可破坏基因组的稳定性,包括对DNA、染色体、线粒体及内质网的氧化损伤^[27]。(6)作用于线粒体促使结直肠上皮细胞的死亡。研究显示,脱氧胆酸诱导人结肠细胞线粒体发生氧化应激,引发细胞损伤^[28]。(7)通过下调miR-199a-5p的表达或增加CAC1蛋白的表达,诱导结直肠癌的发生^[29]。(8)激活血管内皮细胞生长因子受体2(VEGFR2)促进血管生成拟态的形成和上皮-间质转化(EMT)进而加剧肠癌的发生^[30]。(9)可促进结肠癌细胞增殖,且较长时间(7d)的脱氧胆酸刺激能显著增强结肠癌细胞的迁移力和侵袭力,其机制可能与上调钙黏附蛋白(N-cad)表达和下调维生素D受体(VDR)表达有关^[31]。

3 参与食管疾病的机制

近年来,胃食管反流发病率在全球范围内呈逐渐上升趋势,且胃食管反流被认为是引起食管癌癌前病变Barrett食管(BE)发生的重要原因^[32]。其中胆酸被认为是胃食管反流物中危害最大的物质,脱氧胆酸作为胆酸的典型代表,其参与的机制主要有:(1)作用于线粒体凋亡途径促进正常人食管黏膜上皮细胞的凋亡。脱氧胆酸可增加半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶-3蛋白(Caspase-3)表达,抑制细胞抗凋亡蛋白(Bcl-2)蛋白的表达,上调Bax的表达促进细胞凋亡^[33]。(2)增加细胞内活性氧(ROS)水平,激

活NF- κ B通路,促使炎症因子IL-8和IL-1 β 表达,也可以使细胞的抗氧化能力下降,形成氧化应激状态,进而促进食管炎症的发生^[34-35]。(3)在酸性条件下,脱氧胆酸通过促进骨形态发生蛋白4(BMP4)和BMP信号通路相关蛋白Smad1表达而参与BE的发生。与正常食管黏膜相比,BMP4和Smad1在食管炎和BE黏膜中表达上调,并且可诱导柱状上皮细胞取代正常食管鳞状上皮细胞^[36]。(4)可以通过IL-6/STAT3途径上调Krüppel样因子4(KLF4)和八聚体结合转录因子4(OCT4)的表达促进食管癌的发生^[37]。

4 参与胆管疾病的机制

胆管癌是一种分化程度低、恶性程度高的恶性肿瘤,难于早期发现并缺乏有效的治疗手段,预后很差^[38]。有研究证明脱氧胆酸与胆管疾病的发生发展有关,其主要机制如下:(1)增加瘢痕成纤维细胞活力,作用于成纤维细胞,大量生成胶原,最终加厚管壁,并使成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,促进胆管痉挛发生^[39]。(2)脱氧胆酸会增加胆固醇的分泌,影响胆固醇结石的成核过程。此外,脱氧胆酸还能促进胆汁中黏蛋白、IgA等多种蛋白成分分泌,促使胆石病的发生^[40]。(3)可能通过与G蛋白偶联受体(TGR-5)结合降低肝胆管癌细胞(RBE)中上皮钙黏蛋白(E-cadherin)的表达,同时增加转录因子

Snail、N-cadherin、波形蛋白(Vimentin)表达,也可能通过诱导RBE细胞发生EMT,促进胆管癌细胞转移,从而达到促进胆管癌细胞侵袭的作用^[41]。

5 参与其他疾病的机制

研究还发现脱氧胆酸参与了其他疾病的发病过程。如脱氧胆酸可以通过促进蛋白激酶B(Akt)的去磷酸化,上调Bax蛋白表达,降低Bcl-2蛋白表达量,增加ROS含量,激活Caspase-3抑制神经母瘤细胞的增殖^[42];皮下注射脱氧胆酸可以引起溶血,可能与其对红细胞通透性的破坏有关^[3];脱氧胆酸水平升高可能导致血管钙化,加重心血管疾病和肾脏疾病等^[43]。

6 总结与展望

大量研究已证实,脱氧胆酸可作为重要靶点,以不同的方式参与多种疾病的发生(图1)。如增加胃黏膜通透性并破坏胃黏膜,通过调控CDX2、MUC2蛋白表达促进胃肠上皮化生和BE;同时能通过NF- κ B通路和Wnt/ β -catenin通路参与调控胃肠化生和结直肠癌的发生,也通过AP-1、ADAM-17/EGFR、Bcl-2等调控结直肠癌;还能调控IL-6、IL-8等炎症因子,促进炎症病变,如炎症性肠病、BE以及食管癌等;也可以通过IL-6/STAT3途径中的KLF4、OCT4调控食管癌。此外,脱氧胆酸亦可刺激线粒体产生过多的ROS,激活Caspase-3蛋白表

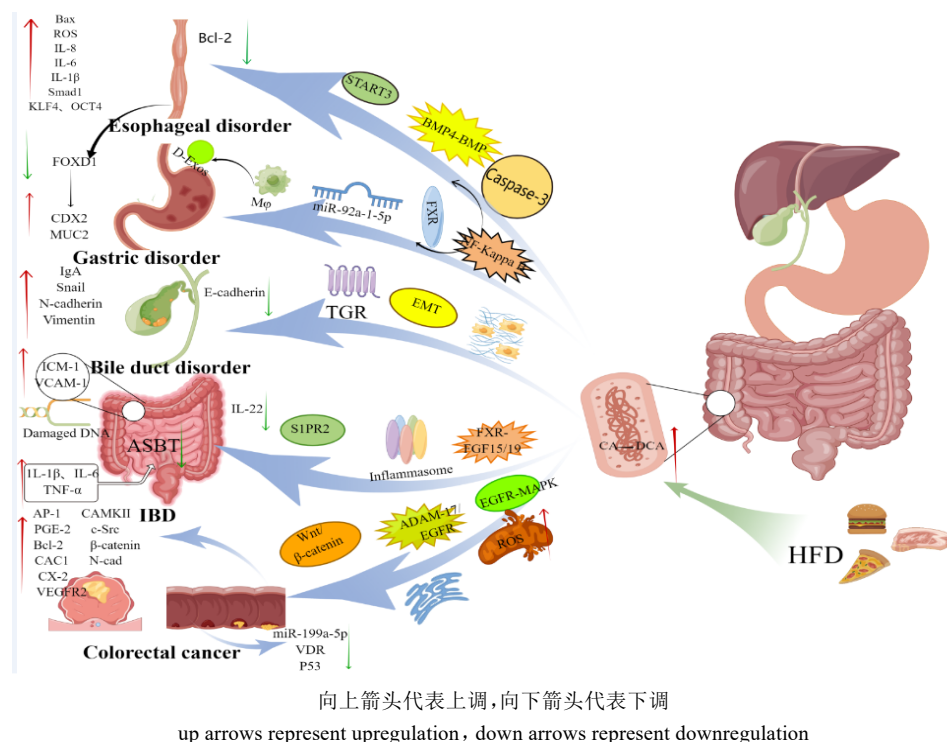


图1 脱氧胆酸调控多种疾病机制的示意图

Fig. 1 Schematic diagram of regulatory mechanism of deoxycholic acid in variety of diseases

达,进而促进细胞凋亡,或促进癌细胞的迁移;也可以通过IgA、Snail、N-cadherin、Vimentin调控胆管癌等,因此,脱氧胆酸可作为相关疾病的潜在靶点,为其预防和治疗提供可能。

综上,脱氧胆酸作为疾病的潜在治疗靶点,通过多机制、多通路参与了多种疾病的发生发展,对疾病的诊断或新药的研发具有重要的意义。然而,现有研究多着重于脱氧胆酸作为一种毒性因子如何参与疾病的发生,临床转化研究较少且不深入,临床治疗药物也极少。基于此,深入探寻以脱氧胆酸为靶点的治疗药物显得尤其重要。针对以脱氧胆酸为作用靶点的药物研制,是否可以研制相关整合剂、拮抗剂或者抑制剂等都有待探究,同时应该考虑药物的结构设计和药效基团的筛选问题、药物的毒副作用以及机体对药物的天然屏障等因素。另外,药物与靶点的结合发挥作用,还需要考虑机体的吸收、分布、代谢、排泄药动学过程。总之,脱氧胆酸作为潜在靶点与更多疾病的关系的揭示,对疾病的诊断和治疗有着重要的生物学意义,需要更多的努力去探索挖掘。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 章瑶,汪芳裕. 脱氧胆酸促进结直肠癌发生发展的相关机制[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(8): 878-881.
Zhang Y, Wang F Y. Mechanisms of deoxycholic acid to promote the initiation and progression of colorectal cancer[J]. J Med Postgrad, 2018, 31(8): 878-881.
- [2] Trauner M, Fuchs C D, Halilbasic E, et al. New therapeutic concepts in bile acid transport and signaling for management of cholestasis[J]. Hepatology, 2016, 65(4): 1393-1404.
- [3] Sharpe A, O'keefe M, Windsor K, et al. Hemolysis after subcutaneous deoxycholic acid overdose[J]. Am J Emerg Med, 2021, 52: 268. e1-268. e2.
- [4] 李金宝. 胆汁酸在脂肪消化吸收中的作用[J]. 广东饲料, 2012, 21(4): 25-26.
Li J B. The role of bile acids in the digestion and absorption of fats[J]. Guangdong Feed, 2012, 21(4): 25-26.
- [5] Zhang L Y, Zhang J, Li D, et al. Bile reflux is an independent risk factor for precancerous gastric lesions and gastric cancer: An observational cross-sectional study[J]. Dig Dis, 2021, 22(5): 282-290.
- [6] Shi Y, Ying W, Zhang T, et al. Deoxycholic acid could induce apoptosis and trigger gastric carcinogenesis on gastric epithelial cells by quantitative proteomic analysis[J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, 2016(3): 1-10.
- [7] Matsuhisa T, Arakawa T, Watanabe T, et al. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: A multicenter study of 2283 cases[J]. Dig Endosc, 2013, 25(5): 519-525.
- [8] Yu J H, Zheng J B, Qi J, et al. Bile acids promote gastric intestinal metaplasia by upregulating CDX2 and MUC2 expression via the FXR/NF- κ B signalling pathway[J]. Int J Oncol, 2019, 54(3): 879-892.
- [9] Li T, Guo H, Li Q, et al. MicroRNA-92a-1-5p increase CDX2 by targeting FOXD1 in bile acids-induced gastric intestinal metaplasia[J]. Gut, 2019, 68(10): 1751-1763.
- [10] 孙杰,付立芳. KLF5在脱氧胆酸诱导胃黏膜肠上皮化生中的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(20): 20-27.
Sun J, Fu L F. KLF5 Promotes DCA-induced intestinal metaplasia of gastric mucosa by activating wnt pathway[J]. China J Mod Med, 2018, 28(20): 20-27.
- [11] Lim S C, Duong H Q, Parajuli K R, et al. Pro-apoptotic role of the Mek/Erk pathway in ursodeoxycholic acid-induced apoptosis in SNU601 gastric cancer cells[J]. Oncol Rep, 2012, 28(4): 1429-1434.
- [12] Xu X, Cheng J, Luo S, et al. Deoxycholic acid-stimulated macrophage-derived exosomes promote intestinal metaplasia and suppress proliferation in human gastric epithelial cells[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 887: 173566.
- [13] Duboc H, Rajca S, Rainteau D, et al. Connecting dysbiosis, bileacid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases[J]. Gut, 2013, 62(4): 531-539.
- [14] Fitzpatrick L R, Jenabzadeh P. IBD and bile acid absorption: Focus on pre-clinical and clinical observations[J]. Front Physiol, 2020, 11: 564.
- [15] Xu M Q, Shen Y Q, Cen M S, et al. Modulation of the gut microbiota-farnesoid X receptor axis improves deoxycholic acid-induced intestinal inflammation in mice[J]. J Crohns Colitis, 2021, 15(7): 1197-1210.
- [16] Xu M Q, Cen M S, Shen Y Q, et al. Deoxycholic acid-induced gut dysbiosis disrupts bile acid enterohepatic circulation and promotes intestinal inflammation[J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(2): 568-576.
- [17] Gadaleta R M, Garcia - Irigoyen O, Cariello M, et al. Fibroblast growth factor 19 modulates intestinal microbiota and inflammation in presence of Farnesoid X receptor[J]. EBio Med, 2020, 54: 102719.
- [18] 赵胜男,龚自珍,周洁菲,等. 脱氧胆酸促进肠道组织产

- 生 IL-1 β 及诱导肠道炎症作用的研究 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2017, 36(2): 171-176.
- Zhao S N, Gong Z Z, Zhou J F, et al. Study of deoxycholic acid on the production of IL-1 β and induction of intestinal inflammation [J]. J Southeast Univ: Med Sci Ed, 2017, 36(2): 171-176.
- [19] Xu J, Huang D, Xu X, et al. An elevated deoxycholic acid level induced by high-fat feeding damages intestinal stem cells by reducing the ileal IL-22 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 579: 153-160.
- [20] Shibuya N, Higashiyama M, Akita Y, et al. Deoxycholic acid enhancement of lymphocyte migration through direct interaction with the intestinal vascular endothelium [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(9): 2523-2530.
- [21] Dermadi D, Valo S, Ollila S, et al. Western diet deregulates bile acid homeostasis, cell proliferation, and tumorigenesis in colon [J]. Cancer Res, 2017, 77(12): 3352-3363.
- [22] Kawano A, Ishikawa H, Kamano T, et al. significance of fecal deoxycholic acid concentration for colorectal tumor enlargement [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2010, 11(6): 1541-1546.
- [23] Centuori S M, Gomes C J, Trujillo J, et al. Deoxycholic acid mediates non-canonical EGFR-MAPK activation through the induction of calcium signaling in colon cancer cells [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1861(7): 663-670.
- [24] Dong W X, Li L, Yan D, et al. Deoxycholic acid activates epidermal growth factor receptor and promotes intestinal carcinogenesis by ADAM17-dependent ligand release [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(9): 4263-4273.
- [25] 焉秀章, 夏文龙, 夏俊伟, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路在结直肠癌中的研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(12): 1856-1861.
- Yan X Z, Xia W L, Xia J W, et al. Research progress of Wnt/ β -catenin signaling pathway in colorectal cancer [J]. Chin J Lab Dia, 2021, 25(12): 1856-1861.
- [26] 王邦茂, 翟春颖. 胆汁酸对结肠癌细胞环氧合酶 2 表达及前列腺素 E₂ 合成作用的研究 [J]. 天津医科大学学报, 2003, 9(4): 498-501.
- Wang B M, Zhai C Y. Study on effects of bile acid on cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E₂ level in colonic cancer cells [J]. J Tianjin Med Univ, 2003, 9(4): 498-501.
- [27] Peng S, Huo X, Rezaei D, et al. In Barrett's esophagus patient and Barrett's cell lines, ursodeoxycholic acid increases antioxidant expression and prevents DNA damage by bile acids [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014, 307(2): G129-139.
- [28] Barrasa J I, Olmo N, Pérez-Ramos P, et al. Deoxycholic and chenodeoxycholic bile acids induce apoptosis via oxidative stress in human colon adenocarcinoma cells [J]. Apoptosis, 2011, 16(10): 1054-1067.
- [29] Kong Y, Bai P, Sun H, et al. The deoxycholic acid targets mirna-dependent CAC1 gene expression in multidrug resistance of human colorectal cancer [J]. Int J Biochem Cell B, 2012, 44(12): 2321-2332.
- [30] Song X, An Y, Chen D, et al. Microbial metabolite deoxycholic acid promotes vasculogenic mimicry formation in intestinal carcinogenesis [J]. Cancer Sci, 2022, 113(2): 459-477.
- [31] 赵会君, 孔炫, 房静远. 脱氧胆酸在人结肠癌细胞株 HCT116 迁移和侵袭中的作用及其机制研究 [J]. 胃肠病学, 2014, 19(6): 324-327.
- Zhao H J, Kong X, Fang J Y. Effect and mechanism of deoxycholic acid on migration and invasion of human colon cancer cell line HCT116 [J]. Chin J Gastroenterol, 2014, 19(6): 324-327.
- [32] Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes A M, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with barrett's esophagus [J]. N Engl J Med, 2011, 365(15): 1375-1383.
- [33] 张茹, 龚均, 王晖, 等. 脱氧胆酸诱导正常人食管黏膜上皮细胞凋亡及其机制探讨 [J]. 第一军医大学学报, 2005, 25(10): 1240-1243.
- Zhang R, Gong J, Wang H, et al. Deoxycholic acid induces apoptosis in cultured normal human esophageal mucosal epithelial cells [J]. Acad J First Med Coll PLA, 2005, 25(10): 1240-1243.
- [34] 张蓉, 单虎, 刘欣, 等. 脱氧胆酸对人食管腺癌细胞 TNF- α 、IL-8 和 IL-6 表达的影响及其机制 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2014, 35(1): 99-103.
- Zhang R, Shan H, Liu X, et al. Effect of deoxycholic acid on TNF- α , IL-8 and IL-6 levels in human esophageal adenocarcinoma cells [J]. J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci, 2014, 35(1): 99-103.
- [35] Liu D, Zhang R, Wu J, et al. Interleukin-17A promotes esophageal adenocarcinoma cell invasiveness through ros-dependent, NF- κ B-mediated MMP-2/9 activation [J]. Oncol Rep, 2017, 37(3): 1779-1785.
- [36] 周钢, 房殿春, 汪兴伟, 等. 脱氧胆酸在酸性环境下促进正常食管鳞状上皮细胞表达 BMP4 [J]. 胃肠病学, 2009, 14(10): 593-597.
- Zhou G, Fang D C, Wang X W, et al. deoxycholic acid induces BMP4 expression in normal esophageal squamous cells under acidic pH *in vitro* [J]. Chin J Gastroenterol, 2009, 14(10): 593-597.
- [37] Chen M, Ye A, Wei J, et al. Deoxycholic acid upregulates the reprogramming factors klf4 and oct4 through the IL-6/

- STAT3 pathway in esophageal adenocarcinoma cells [J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, doi: 10.1177/1533033820945302.
- [38] Bartella I, Dufour J F. Clinical diagnosis and staging of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2015, 24(4): 481-489.
- [39] 邓世康, 袁琨, 王滔, 等. 胆汁酸对人肝内胆管瘢痕成纤维细胞生长的影响 [J]. 广东医学, 2014, 35(81): 2821-2824.
- Deng S K, Yuan J, Wang T, et al. The effects of bile acid on the growth of scar fibroblasts in human intrahepatic bile ducts [J]. Guangdong Med J, 2014, 35(81): 2821-2824.
- [40] 徐侠. 胆石病患者的胆汁酸成份分析 [D]. 大连: 大连医科大学, 2011.
- Xu X. Clinical study about ingredients of bile acids in patients with cholelithiasis [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2011.
- [41] 陈双, 郑世勤, 王晓松, 等. 脱氧胆酸及G蛋白耦联胆汁酸受体5对胆管癌细胞转移的影响 [J]. 中国临床研究, 2019, 32(9): 1181-1184, 1188.
- [42] 陈书明. 脱氧胆酸对神经母瘤细胞SHSY-5Y的抑制作用及机理研究 [D]. 厦门: 厦门大学, 2018.
- Chen S M. The inhibition effect and mechanism of deoxycholic acid on human neuroblastoma SHSY-5 cells [D]. Xiamen: Xiamen University, 2018.
- [43] Jovanovich A, Isakova T, Block G, et al. Deoxycholic acid, a metabolite of circulating bile acids, and coronary artery vascular calcification in CKD [J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(1): 27-34.

[责任编辑 李红珠]