

【 综述 】

胆汁酸代谢紊乱和信号转导在结直肠癌中的作用

陈琪琪^{1,2}, 何诺芸^{1,2}, 王 影^{1,2}, 律宗宇², 庞 旭², 于海洋^{1,2}, 许 霞^{2*}, 韩立峰^{1,2*}

1. 现代中药创制全国重点实验室, 天津 301617

2. 天津中医药大学 测试中心, 天津 301617

摘 要: 结直肠癌 (CRC) 是全球高发恶性肿瘤, 胆汁酸代谢紊乱在其发生、发展中发挥重要作用。系统阐述胆汁酸的生理代谢过程, 及其在 CRC 中的异常特征与调控机制。现有研究表明, CRC 患者胆汁酸代谢呈现“次级升高、初级下降”的显著失调特征。胆汁酸代谢异常可通过代谢合成酶异常、肠道菌群失调、转运蛋白紊乱等多机制打破机体胆汁酸稳态, 并进一步激活丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (MAPK/ERK)、Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 等促癌通路。同时, 胆汁酸受体法尼醇 X 受体 (FXR)、G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 (TGR5), 以及鞘氨醇-1-磷酸受体 2 (S1PR2)、孕烷 X 受体 (PXR)、维生素 D 受体 (VDR) 等, 可协同调控肿瘤细胞增殖、肠道炎症反应、肿瘤化疗敏感性及肿瘤微环境重塑。基于上述机制, 从“代谢-转运-受体”3 个层面总结胆汁酸相关的 CRC 靶向干预策略, 并分析当前研究中存在的关键问题。未来可结合单细胞多组学及肠道限制性药物等技术, 深入解析胆汁酸调控 CRC 的分子机制、推动相关研究向临床转化。

关键词: 结直肠癌; 胆汁酸代谢; 胆汁酸信号转导; 次级胆汁酸; 转运蛋白; 生物标志物

中图分类号: Q344.5; R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2026)09-3280-20

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.09.026

Role of bile acid metabolic disorder and signal transduction in colorectal cancer

CHEN Qiqi^{1, 2}, HE Nuoyun^{1, 2}, WANG Ying^{1, 2}, LÜ Zongyu², PANG Xu², YU Haiyang^{1, 2}, XU Xia², HAN Lifeng^{1, 2}

1. State Key Laboratory of Chinese Medicine Modernization, Tianjin 301617, China

2. Instrumental Analysis and Research Center, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Colorectal cancer (CRC) is a common malignancy worldwide, and bile acid metabolic disorders play an important role in its development and progression. This review systematically summarizes the physiological metabolism of bile acids and their abnormal characteristics and regulatory mechanisms in CRC. Patients with CRC exhibit a characteristic bile acid profile, marked by increased secondary bile acids and decreased primary bile acids. Dysregulated bile acid metabolism may disrupt bile acid homeostasis through multiple mechanisms involving synthetic enzymes, gut microbiota, and transport proteins, thereby activating pro-tumor signaling pathways such as mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase (MAPK/ERK) and Wnt/ β -catenin. Bile acid receptors, including farnesoid X receptor (FXR), Takeda G protein-coupled bile acid receptor 5 (TGR5), sphingosine-1-phosphate receptor 2 (S1PR2), pregnane X receptor (PXR), and vitamin D receptor (VDR), collectively participate in the regulation of tumor cell proliferation, inflammatory responses, chemotherapy sensitivity, and the tumor microenvironment. Based on the above mechanisms, this review summarize bile acid-related targeted intervention strategies for CRC from three levels—metabolism, transport, and receptor—and analyze key challenges in current research. In the future, integrating single-cell multi-omics and gut-restricted drug delivery technologies could enable a deeper understanding of the molecular mechanisms by which bile acids regulate CRC, thereby accelerating the translation of these findings into clinical applications.

收稿日期: 2026-02-24

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82274362)

作者简介: 陈琪琪 (2003—), 硕士研究生, 研究方向为中药化学成分分析。E-mail: 1261849869@qq.com

*通信作者: 韩立峰 (1983—), 主要从事中药体内过程与代谢组学研究。E-mail: hanlifeng@tjutcm.edu.cn

许 霞 (1994—), 研究方向为蛋白质谱分析。E-mail: xkilly1119@163.com

Key words: colorectal cancer; bile acid metabolism; bile acid signal transduction; secondary bile acids; transporters; biomarkers

胆汁酸是肝脏以胆固醇为前体合成的重要代谢产物,其生物合成主要通过经典通路和替代通路完成,并依赖肠肝循环维持机体内环境稳态;未被重吸收的胆汁酸可经肠道菌群进一步转化,生成次级胆汁酸^[1-2]。当胆汁酸合成、转运、循环或菌群代谢过程任一环节发生异常,即可导致胆汁酸代谢紊乱,主要表现为初级与次级胆汁酸比例失衡、特定胆汁酸异常蓄积。作为重要的代谢调节分子,胆汁酸不仅参与脂质代谢、维持肠道微环境稳态,还可通过信号转导参与免疫调控、炎症反应及肿瘤发生发展等多种生物学过程^[3]。近年研究证实,胆汁酸代谢紊乱不仅是代谢性疾病的重要病理特征,其水平变化还可通过胆汁酸信号传导通路调控机体生理功能,即胆汁酸与特异性受体结合启动下游级联反应。该过程主要依赖法尼醇 X 受体 (FXR)、G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 (TGR5) 等核心受体介导,并与肠道菌群的代谢调控密切相关^[4-5]。目前已有多项研究明确,次级胆汁酸可通过多分子、多途径调控结直肠癌 (CRC) 的发生与进展^[6]。

胆汁酸信号传导是肠道-肝脏轴的重要调控分子,深刻影响机体代谢稳态与疾病进程,FXR 与 TGR5 是其核心信号媒介。其中,FXR 介导的胆汁酸合成反馈调节机制是该领域经典研究方向,揭示了核受体维持胆汁酸稳态的分子机制^[7]。作为核转录因子,FXR 可调控胆固醇代谢、糖脂代谢平衡及肠道屏障相关基因表达,并通过与小异二聚体伴侣 1 (SHP-1)、肝受体同源物 1 (LRH-1) 形成调控级联网络,实现对胆汁酸合成的反馈调节^[8-9]。在病理状态下,FXR 可通过 FXR-成纤维细胞生长因子 4 (FGF4)-成纤维细胞生长因子受体 4 (FGFR4)-LRH-1 信号轴维持胆汁淤积、修复胆汁酸代谢稳态^[10],同时在 CRC 治疗中展现潜在应用价值,可与相关药物协同调控癌细胞生物学行为^[11-12]。TGR5 则主要通过环磷酸腺苷/蛋白激酶 A (cAMP/PKA) 通路调控能量代谢和炎症反应,二者共同构成完整的胆汁酸信号调控网络^[13]。因此,深入解析 FXR 与 TGR5 介导的胆汁酸信号调控机制对揭示相关疾病发生规律、开发靶向治疗策略具有重要意义。

CRC 是全球死亡率较高的恶性肿瘤之一,病理类型以腺癌为主 (占 96%),其发生受遗传和环境因素共同影响^[14-15]。遗传因素方面,Lynch 综合征等

疾病可通过胚系基因突变增加 CRC 发病风险,早发性结直肠癌 (EO-CRC, 50 岁以下确诊) 具有独特的胚系突变特征,为 CRC 早期遗传筛查提供新方向^[16-17];环境因素方面,西式饮食、肥胖及吸烟饮酒等,可诱导慢性炎症和肠道菌群失衡,最终增加 CRC 发生风险^[18]。

CRC 通常经历“癌前病变-浸润-转移”的演变规律。不同类型的 CRC 癌前病变 (锯齿状腺瘤、传统腺瘤) 因分子特征差异,癌变速度与恶变机制不同,为 EO-CRC 早期筛查提供重要依据^[19-20]。随着疾病进展,肿瘤可通过上皮-间质转化 (EMT) 等机制实现侵袭和转移,且 EO-CRC 因确诊较晚,其转移模式更为复杂^[21]。值得关注的是,胆汁酸代谢紊乱与 CRC 进程密切相关,异常的胆汁酸代谢可通过基因毒性损伤、肠道干细胞干扰、促进炎症、影响癌前病变及肿瘤转移等多途径,多维度参与 CRC 发生发展^[22-23]。在生理状态下,胆汁酸通过肠肝循环维持稳态;而病理状态下,脱氧胆酸 (DCA)、石胆酸 (LCA) 等次级胆汁酸异常蓄积,可损伤肠上皮细胞 DNA,激活 Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin)、核因子 κ B (NF- κ B) 等信号通路,诱导肠道干细胞异常增殖,促进肠道炎症反应并破坏肠道屏障,最终推动癌前病变恶变及肿瘤进展。

综上,在 CRC 的病理进程中,胆汁酸的代谢平衡与信号传导会发生显著异常。胆汁酸代谢池组成失衡,脱氧胆酸、石胆酸等促癌性次级胆汁酸异常蓄积;肠-肝循环紊乱,胆汁酸重吸收紊乱并打破稳态;FXR、TGR5 等信号通路异常激活,介导细胞异常增殖、重塑肠道炎症微环境;同时伴随菌群-胆汁酸互作失调。具体机制如图 1 所示。这些异常变化共同构成了 CRC 发生发展的重要驱动因素,也为 CRC 的精准治疗提供了“代谢+信号”双靶点干预方向。胆汁酸代谢紊乱及其下游信号通路异常不仅是 CRC 发生发展的核心分子特征,更是其药物干预与临床转化的重要潜在靶点。靶向纠正胆汁酸代谢失衡、阻断异常信号传导,可通过抑制促癌代谢物生成、恢复肠道稳态、调控肿瘤细胞增殖与凋亡等多重途径发挥抗肿瘤效应,具有明确的药学研究价值与广阔的临床转化前景。因此,系统阐明胆汁酸代谢模式、信号转导机制及其与 CRC 病理进程的关系,对于揭示 CRC 机制和推动临床转化具有重要意义。

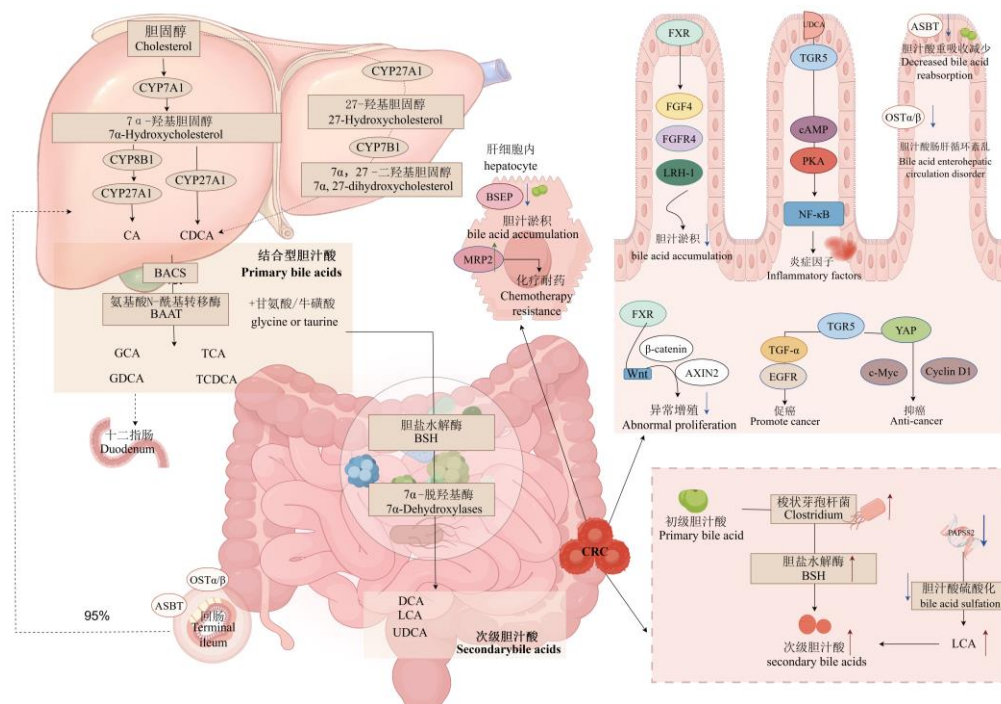


图 1 胆汁酸代谢与信号传导调控 CRC 的作用机制

Fig. 1 Schematic of mechanism by which bile acid metabolism and signal transduction regulate CRC

1 CRC 中的胆汁酸图谱

1.1 胆汁酸的结构及理化性质

胆汁酸以甾体母核为核心，具有环戊烷多氢菲骨架，其 17 位碳连接含 5 个碳原子的侧链，末端羧基是决定其理化性质及生物功能的重要结构基础^[24]，结构见图 2。根据结构来源及羟基修饰特点，胆汁酸主要分为初级胆汁酸和次级胆汁酸。初级胆汁酸由肝脏以胆固醇为前体合成，包括胆酸和鹅脱氧胆酸（CDCA）；未被重吸收的初级胆汁酸经肠道菌群代谢，可进一步生成脱氧胆酸、石胆酸等次级胆汁酸^[25]。此外，肠道菌群还可通过结合、去羟基化等修饰改变胆汁酸结构，进一步影响其生物活性^[26]。胆

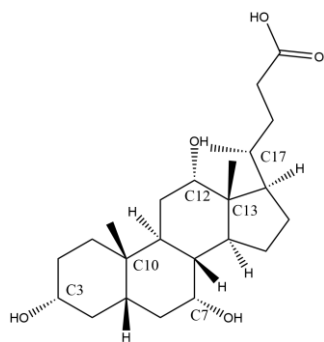


图 2 胆汁酸结构

Fig. 2 Structure of bile acids

汁酸具有明显的结构异质性，羟基数量、取代位置及结合状态可影响其溶解性、稳定性及生物功能^[27]。部分胆汁酸可通过改善疏水性物质溶解性参与药物递送过程^[28]；熊脱氧胆酸（UDCA）等特殊结构胆汁酸则可通过调控细胞凋亡发挥生物学作用^[29]；同时，肠道菌群介导的去羟基化、结合等修饰可改变胆汁酸性质，使其在体质量调节及脂质代谢过程中表现出差异化功能^[30]。胆汁酸（尤以结合型胆汁盐为主）属于两亲性分子，溶于水后达到临界胶束浓度可自组装形成胶束，胶束形成能力受羟基分布及侧链结构共同调控^[31]。同时，胆汁酸结构与机体稳态调节密切相关：不同构型胆汁酸可作为配体结合 FXR，借助结构特异性启动不同信号通路，反馈调控胆汁酸的合成与转运^[32]；在胆汁淤积病理状态下，特定结构胆汁酸还能通过调节 FXR 等通路，缓解过量胆汁酸蓄积造成的组织损伤^[33]。

1.2 胆汁酸代谢过程及其对机体代谢的调控作用

胆汁酸代谢是由肝脏、胆囊、肠道及肠道菌群共同参与的多器官协同过程，涉及合成、循环、转化及信号调控等多个环节。各阶段通过物质转运及分子信号相互联系，共同维持机体代谢稳态。

1.2.1 肝脏合成阶段 初级胆汁酸生成与调控 肝脏以胆固醇为前体，通过经典途径合成初级胆汁

酸，其中胆固醇 7 α -羟化酶（CYP7A1）是关键限速酶，最终生成胆酸和 CDCA。初级胆汁酸多与甘氨酸或牛磺酸结合形成结合型胆汁酸，以提高水溶性并促进转运，其合成受 FXR-SHP 反馈机制调控^[34]。肝脏完成胆汁酸合成及结合修饰后，结合型胆汁酸经胆汁转运蛋白转运至胆囊内储存，待机体进食后释放至十二指肠，参与后续循环代谢过程^[35]。

1.2.2 肠-肝循环阶段 胆汁酸的高效回收与利用进入十二指肠后的胆汁酸参与脂质消化，并通过肠-肝循环实现重复利用，是机体胆汁酸稳态维持的主要途径。人体约 95% 的结合型胆汁酸可在回肠末端，经顶端钠依赖性胆汁酸转运体（ASBT）介导重新吸收，随后经门静脉返回肝脏，重新参与胆汁酸合成与分泌循环。该过程减少胆汁酸重新合成需求，有助于维持体内胆汁酸水平稳定^[36]；未被肠道重吸收的胆汁酸进入结肠后可进一步接受肠道菌群修饰。

1.2.3 肠道菌群转化阶段 次级胆汁酸的生成与功能扩展 肠道菌群通过胆盐水解酶（BSH）及 7 α -脱羟基酶等催化胆汁酸结构修饰，将胆汁酸、CDCA 转化为脱氧胆酸（DCA）、石胆酸（LCA）等次级胆汁酸；部分菌群还可生成 UDCA，发挥肝保护及抗炎作用^[37]。因此，胆汁酸经肝脏合成、肠-肝循环、肠道菌群转化后，不仅参与基础代谢，更转化为调控机体代谢稳态的关键信号分子。

1.2.4 全程调控阶段 胆汁酸介导的代谢稳态调节 胆汁酸贯穿机体整个代谢过程，并通过 FXR、TGR5 等受体参与葡萄糖、脂质及能量代谢调控。胆汁酸激活肠道 FXR 通路后，可促进胰高血糖素样肽-1（GLP-1）分泌，进而调节胰岛素释放，维持机体血糖稳态^[38]。且 TGR5 激活可促进棕色脂肪组织产热、增加机体能量消耗；FXR 则可通过抑制脂质合成相关通路，减少肝脏脂质沉积，发挥降脂护肝作用^[39]。若胆汁酸代谢失衡，这些调控作用会反

向加剧病理进程，如次级胆汁酸生成紊乱会通过激活肝脏 NF- κ B 炎症通路，诱机体慢性炎症发生，同时促进脂质在肝细胞内异常沉积，最终加剧肥胖、非酒精性脂肪肝等代谢性疾病的进展^[40]。

1.3 CRC 患者的胆汁酸谱失调特征

1.3.1 CRC 患者胆汁酸谱的特异性变化 CRC 患者胆汁酸谱在粪便、血清及肿瘤组织中均存在异常的胆汁酸代谢改变，具有明显的组织特异性，其中粪便样本的胆汁酸失衡表现最为明显。靶向代谢组学研究发现，CRC 患者粪便中未结合型次级胆汁酸（主要包括 DCA、LCA）水平升高，呈现 CRC 患者 > 腺瘤患者 > 健康对照人群的规律，提示次级胆汁酸蓄积可随“正常黏膜-癌前病变-癌变”过程逐步加剧^[41]。针对 EO-CRC 人群，宏基因组与代谢组学分析发现，患者粪便中牛磺脱氧胆酸（TDCA）、甘氨石胆酸（GLCA）等结合型次级胆汁酸丰度异常升高，并与肠道菌群 BSH 编码基因富集相关，提示“菌群-胆汁酸”失衡可能是早发 CRC 的重要特征^[42]。上述 2 项研究的结论差异，主要源于研究人群限定与检测技术的不同，前者侧重 CRC 病理进展评估，后者侧重 CRC 疾病亚型鉴别。此外，CRC 患者肠道硫酸化修饰能力下降，可导致硫酸化石胆酸（SLCA）生成减少，使游离次级胆汁酸积累并增强其黏膜损伤作用，推动癌变进程^[43]。

基于液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）的定量检测结果证实，CRC 患者血清胆汁酸谱同样表现出特征性改变。多项纳入样本量均 ≥ 70 例的独立临床研究结果一致^[44-45]：在 CRC 患者血清中甘氨脱氧胆酸（GDCA）和牛磺石胆酸（TLCA）明显升高，其中 GDCA 水平由健康组 $3.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 升至 CRC 组 $5.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，TLCA 由 $0.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 升至 $2.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ （均 $P < 0.001$ ）；同时，初级胆汁酸（游离胆汁酸、CDCA）占比由健康人群 50% 下降至

表 1 CRC 患者与健康人群差异胆汁酸对比

Table 1 Comparison of different bile acids between CRC patients and healthy individuals

胆汁酸名称	样本类型	健康人群浓度/ $(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	CRC 患者浓度/ $(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	变化趋势
胆汁酸	血清	0.09~0.14	0.03~0.07	显著降低 ^[44,49]
DCA	粪便	0.21~0.28	0.36~0.47	显著升高 ^[41]
CDCA	血清	0.78~0.91	0.59~0.72	显著降低 ^[44,49]
甘氨胆酸	血清	0.01~0.02	0.08~0.12	显著升高 ^[49]
GDCA	血清	0.05~0.09	0.09~0.14	显著升高 ^[44]
LCA	粪便	0.02~0.04	0.06~0.09	显著升高 ^[44]
硫酸化石胆酸	粪便	0.06~0.09	0.01~0.03	显著降低 ^[49]

30%以下,形成次级胆汁酸升高、初级胆汁酸降低的典型血清胆汁酸代谢谱(表1)。进一步分析发现,血清胆汁酸异常与CRC临床分期密切相关,具有显著的分期依赖性:I~II期CRC患者DCA水平较健康对照升高32.5%,III~IV期升高达58.7%。具体量化数据显示,DCA水平随疾病进展逐渐升高,I期(112.5 ± 15.3) ng·mL⁻¹,II期(138.7 ± 18.2) ng·mL⁻¹,III期(165.2 ± 21.5) ng·mL⁻¹,IV期(172.8 ± 23.1) ng·mL⁻¹,DCA表达水平CRC分期呈正相关($r=0.68$, $P<0.001$)^[46]。此外,部分CRC患者血清次级胆汁酸水平与白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等炎症因子呈正相关($r=0.42\sim 0.38$, 均 $P<0.01$),提示胆汁酸异常可能通过激活炎症通路介导CRC进展^[47]。

在CRC肿瘤组织中,胆汁酸谱异常进一步体现了局部微环境特征。一项纳入228例CRC患者肿瘤组织样本分析发现,肿瘤区域次级胆汁酸比例升高,其中右侧CRC组织中12种胆汁酸(包括DCA、LCA)浓度明显高于左侧CRC,右侧肿瘤组织DCA中位浓度为左侧1.8倍($P<0.01$)。同时,男性患者右侧CRC组织中DCA、LCA及UDCA水平显著高于左侧,而女性患者未观察到类似部位差异,且女性肿瘤组织中CDCA水平较男性高1.3倍($P<0.05$)^[48-49]。相较于粪便、血清外周样本,肿瘤组织样本能够更直观、精准地体现肿瘤局部的胆汁酸代谢紊乱特征与异质性。

综上,CRC患者胆汁酸谱呈现次级胆汁酸增加、初级胆汁酸比例下降的共同特征,但不同样本类型反映不同层面的代谢异常机制:粪便主要体现菌群介导的胆汁酸转化紊乱,血清反映全身代谢失衡,肿瘤组织揭示局部微环境的胆汁酸代谢异常。整体而言,胆汁酸谱异常可能通过影响肿瘤细胞代谢、激活炎症反应、重塑免疫微环境等多种途径,促进CRC进展。

1.3.2 胆汁酸代谢失调在CRC临床关联中的核心作用 胆汁酸代谢失调不仅是CRC的重要代谢特征,还与疾病发生风险、进展及预后密切相关。从发病机制看,高浓度次级胆汁酸是促进CRC发生的重要因素。一方面,胆汁酸诱导的正常结直肠黏膜细胞凋亡能力降低,可导致DNA损伤细胞持续存留并增加癌变风险;这一现象在具有CRC家族史等高危因素的人群中可能更为明显,提示遗传因素可能与胆汁酸异常形成协同致癌效应,共同推动CRC的发生^[50]。另一方面,高脂饮食及肠道菌群失

衡可促进初级胆汁酸生成及DCA等次级胆汁酸蓄积;异常累积的次级胆汁酸可激活NF- κ B炎症通路、诱导性氧(ROS)生成并引发DNA损伤,进一步增加CRC发生风险^[51]。在疾病进展及预后方面,胆汁酸代谢相关分子网络异常可通过影响肿瘤细胞生物学行为,推动CRC恶性演进,并具有潜在预后评估价值。胆汁酸代谢酶异常表达,以及FXR、TGR5等受体信号失衡,可调控肿瘤增殖,其中FXR信号紊乱可促进肠道癌症干细胞扩增,加速肿瘤演进^[52-53]。靶向干预胆汁酸代谢紊乱为CRC防治提供了新方向。研究发现,补充钙可调节胆汁酸组成、改善结肠微环境,从而降低肿瘤进展风险^[54];地中海饮食联合体质量管理可通过恢复胆汁酸-菌群轴平衡,降低肥胖人群CRC发生风险^[55]。此外,菌群来源次级胆汁酸[如牛磺脱氧胆酸(TDCA)]虽具有一定代谢调节作用,但其在CRC患者中的异常升高仍可能影响疾病进程及临床治疗效果^[56]。综上,胆汁酸谱失衡贯穿CRC发生、发展及预后全过程,并通过介导代谢紊乱、诱发慢性炎症、重塑肿瘤微环境等多重机制参与疾病进展。深入解析胆汁酸相关机制并开展靶向干预,有望为CRC风险预测、疾病监测及精准治疗提供新的代谢靶点。

1.3.3 胆汁酸相关的潜在代谢标志物 胆汁酸谱失调为CRC早期筛查与诊断提供了潜在代谢标志物,主要包括粪便胆汁酸谱、血清胆汁酸及相关功能指标。在粪便标志物方面,次级胆汁酸/初级胆汁酸值及游离胆汁酸水平已被证实具有CRC诊断价值,其诊断准确率可达80%以上,尤其适用于早期无症状患者筛查^[57];此外,将粪便胆汁酸谱与肠道菌群特征联合分析,可进一步提高EO-CRC与晚发性CRC的鉴别能力,为精准筛查提供依据^[42]。在血清标志物方面,单一胆汁酸(如DCA)受个体代谢差异影响较大;而整合多种次级胆汁酸与非靶向代谢组学构建多标志物模型,可显著提高CRC诊断效能,其曲线下面积(AUC)值可超过0.9,优于传统肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)和糖类抗原19-9(CA19-9)^[58]。此外,血清硫酸化胆汁酸水平降低可反映结肠黏膜损伤程度,具有辅助诊断价值^[43]。UDCA虽尚未作为直接诊断指标,但其调节组蛋白乙酰化、促进肿瘤细胞分化与衰老的作用提示其可能具有预后评估潜力^[59]。近年来研究发现,维生素D结合蛋白亚型与胆汁酸代谢存在交互作用,二者可能通过共同调节肠道黏膜屏障影响CRC发生,

为多指标联合应用提供了新的研究方向^[60]。

1.4 CRC 模型中的胆汁酸谱验证

体内动物模型与体外类器官模型可相互佐证,共同验证 CRC 中“次级胆汁酸升高、初级胆汁酸比例下降”的特征性胆汁酸谱变化,并进一步揭示该代谢异常与肿瘤发生发展的关联机制。不同模型因构建方式和干预策略不同,在机制解析方面具有互补性。

多项动物研究证实,胆汁酸谱异常与 CRC 发生密切相关。在 *Apcmin*^{+/+} 小鼠高脂饮食模型中,肠道菌群修饰产生的 7-氧代脱氧胆酸 (7-oxo-DCA) 水平升高,而初级胆汁酸占比下降。机制研究发现,7-oxo-DCA 可作为 FXR 拮抗剂,通过抑制 FXR 信号通路,激活 Wnt/ β -catenin 通路,促进肠道干细胞异常增殖;相反,异脱氧胆酸 (isoDCA) 可激活 FXR 发挥抑癌作用,提示不同构型次级胆汁酸具有功能差异。类器官实验进一步证实,在体外培养条件下,高浓度 7-oxo-DCA 可促进 *Apcmin*^{+/+} 小鼠来源肠道类器官及患者来源结肠癌类器官的增殖,而 isoDCA 则有效抑制类器官的增殖进程^[61]。另 1 项大鼠模型研究^[62]与上述小鼠模型形成方法学互补,该研究以单一次级胆汁酸 DCA 为核心,通过外源性补充干预发现,试验组大鼠 CRC 肿瘤发生率较对照组升高 40% 以上,肿瘤分布范围从结肠远端扩展至全结肠;同时肠道内初级胆汁酸占比从 52% 降至 31%,直接证实 DCA 蓄积、初级胆汁酸占比下降的谱型变化对肿瘤发生的推动作用。而小鼠模型则通过菌群修饰胆汁酸 (7-oxo-DCA/iso-DCA) 的功能差异,揭示谱型失调的机制多样性;大鼠模型则通过外源性代谢物干预验证了谱型紊乱的促癌效应,两者结论一致但研究视角互补。

肠道特异性敲除 *PAPSS2* 的小鼠模型^[63],与前述饮食干预、外源性补充干预的模型不同,通过基因编辑聚焦胆汁酸修饰功能 (硫酸化异常),导致游离型次级胆汁酸在肠道内蓄积、初级胆汁酸修饰效率下降,显著加速了腺瘤性结肠息肉病 (APC) 缺陷诱导的 CRC 发生。与之匹配的肠道类器官模型也呈现一致谱型特征,进一步从“基因-代谢-表型”层面验证了体内谱型变化的影响,与饮食、外源性补充干预的研究形成机制互补。

多种基因编辑及手术干预模型为该特征性胆汁酸谱紊乱提供了佐证。如角鲨烯环氧酶 (SQLE) 敲除小鼠模型^[64],表现为肠道菌群失调 (致病性

梭状芽孢杆菌富集、BSH 活性增强),加速初级胆汁酸向次级转化,使粪便次级胆汁酸总量升高 2.3 倍。该模型核心机制聚焦“菌群-胆汁酸转化”,与 *PAPSS2* 敲除模型的“胆汁酸修饰功能异常”形成机制差异。胆囊切除模型则从胆汁酸储存功能缺失角度证明,DCA、LCA 持续蓄积可影响肠道生理状态,为次级胆汁酸异常蓄积促进 CRC 发生提供补充证据^[65],与直接致癌模型形成互补关系。干预性研究从反向印证了“次级胆汁酸升高、初级胆汁酸降低”谱型紊乱的病理意义。膳食葡萄渣干预通过调节菌群、减少次级胆汁酸生成并提升初级胆汁酸占比,抑制肿瘤发生发展^[66];而卡培他滨腹泻模型则发现胆汁酸谱紊乱会通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路加重肠道损伤^[67]。2 项研究干预场景不同、验证角度有别,分别从肿瘤干预、肠道损伤调控层面,正向、反向共同证实了该特征性胆汁酸谱紊乱对肠道病理状态的关键调控作用,形成了一致的研究共识。

2 CRC 中胆汁酸代谢的调控异常

CRC 作为常见胃肠道恶性肿瘤,其发生发展与胆汁酸代谢调控异常密切相关。胆汁酸代谢异常贯穿胆汁酸合成、转化及解毒过程,并受到肠道菌群、饮食模式、基因多态性等因素共同影响。胆汁酸代谢失衡不仅影响肠道消化吸收及黏膜屏障功能,还可通过诱导慢性炎症、促进 DNA 损伤及调控肿瘤相关信号通路,为 CRC 发生发展提供有利环境。因此,解析胆汁酸代谢异常与 CRC 的关联机制,对于疾病防治及精准干预具有重要意义。

2.1 胆汁酸合成通路紊乱

2.1.1 初级胆汁酸合成异常 初级胆汁酸是以肝脏内胆固醇作为原料合成的,生理状态下受肠-肝轴的精细调控,维持肠道消化吸收与菌群平衡。一方面,长期西式饮食可影响肝脏代谢信号,促进初级胆汁酸合成增加;大量初级胆汁酸进入肠道后,为次级胆汁酸异常转化提供底物,加剧胆汁酸代谢紊乱^[68]。另一方面,研究发现,CRC 患者确诊前血浆 CDCA 等初级胆汁酸水平低于健康人群;初级胆汁酸合成不足可削弱其对肠道菌群的调节作用,导致有害菌增殖、肠道通透性增加,并诱导炎症及氧化应激,为肿瘤发生提供条件^[69]。此外,在结肠炎相关 CRC 模型中,菌群失调可通过肠-肝轴抑制肝脏初级胆汁酸合成,形成“菌群紊乱-合成减少-进一步失衡”的恶性循环,加速 CRC 进展^[70]。

2.1.2 初级胆汁酸合成关键酶的功能异常 CYP7A1 是初级胆汁酸合成通路的限速酶, 其功能异常是胆汁酸合成紊乱的重要原因, 并直接影响代谢稳态及 CRC 风险。一项大样本人群队列研究显示, CYP7A1 基因功能多态性 (如 rs3808607) 可导致酶活性降低, 抑制胆固醇向初级胆汁酸转化, 使肝脏胆固醇蓄积并减少初级胆汁酸生成^[71]。针对日本人群的研究进一步发现, CYP7A1 表达下调与近端 CRC 风险升高相关, 且该关联不完全依赖饮食因素, 提示 CYP7A1 异常可能具有毒理促癌效应^[72]。在结直肠癌腺瘤患者中, CYP7A1 多态性及其他初级胆汁酸合成关键酶异常, 均可导致初级胆汁酸合成受损。其中, CYP7A1 多态性可降低初级胆汁酸合成、破坏肠道稳态, 促进腺瘤向 CRC 转化; 3 β -羟基类固醇- Δ^5 -C27-类固醇脱氢酶和胆固醇-27-羟化酶异常则可能导致合成中间产物蓄积及终产物减少, 进一步加重胆汁酸代谢紊乱^[73]。

2.1.3 次级胆汁酸合成异常 次级胆汁酸是由肠道微生物代谢初级胆汁酸产生, 其合成异常是 CRC 胆汁酸代谢紊乱的重要特征, 并与肿瘤发生发展密切相关。从肠道菌群调控角度看, CRC 患者肠道菌群组成及功能改变, 是驱动次级胆汁酸异常生成的重要因素。研究发现, CRC 患者肠道内携带胆汁酸诱导 (bai) 操纵子的梭菌丰度升高; 该类微生物可增强 BSH 活性, 促进初级胆汁酸向 DCA 等次级胆汁酸转化, 导致毒性胆汁酸蓄积。DCA 作为关键致病性次级胆汁酸, 具有多重促癌作用: 一方面可诱导 ROS 生成, 造成肠道干细胞 DNA 损伤并促进突变; 另一方面可抑制 CD8⁺T 细胞增殖及细胞毒性功能, 削弱抗肿瘤免疫, 为肿瘤实现免疫逃逸提供条件^[74]。临床研究显示, CRC 患者粪便中 DCA、LCA 等次级胆汁酸水平较健康人群升高 2~3 倍, 且次级胆汁酸占总胆汁酸比例超 60%, 显著高于健康人群的 35%^[75-76]。此外, 脆弱拟杆菌等 CRC 相关菌群可通过增强 7 α -脱羟基酶活性, 进一步促进次级胆汁酸生成^[77]。干预研究也进一步支持次级胆汁酸异常与 CRC 发生发展的关联: 香连丸可通过调节肠道菌群结构, 降低产 BSH 菌群比例并增加有益菌, 从而减少次级胆汁酸生成, 抑制高脂饮食诱导的 CRC 进展^[78]。此外, 不同 DCA 异构体具有不同生物学效应, 部分构型可增强细胞膜损伤、促进炎症因子释放, 破坏肠道屏障稳定性, 这也为 CRC 患者疾病进展存在个体差异提供解释^[79]。

2.2 胆汁酸解毒通路受损及关键调控因素

2.2.1 硫酸化修饰异常 硫酸化修饰是胆汁酸解毒的重要途径, 可通过增加胆汁酸亲水性、降低脂溶性毒性, 促进其经粪便或尿液排出。该过程依赖磺酸化关键酶 PAPS 合成酶 2 (PAPSS2), 其生成的 3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸 (PAPS) 是胆汁酸硫酸化反应的重要底物^[80]。现有研究证实, CRC 患者中胆汁酸硫酸化通路存在明显缺陷。临床及基础实验发现, CRC 组织中 PAPSS2 表达降低, 可导致胆汁酸硫酸化水平下降、游离型毒性次级胆汁酸 (如 LCA) 在肠黏膜表面蓄积, 进一步破坏上皮屏障并激活 Wnt/ β -catenin 通路, 诱导肠道干细胞异常增殖, 加速肿瘤发生^[63]。同时, 肠道菌群紊乱 (如脱硫弧菌减少) 可进一步削弱硫酸化能力, 形成“PAPSS2 功能下降-毒性胆汁酸蓄积-肠道损伤”的恶性循环^[81]。临床研究提示, 外源补充 UDCA 可通过改善胆汁酸组成、降低毒性次级胆汁酸比例, 减轻黏膜损伤, 间接验证了硫酸化修饰功能异常参与 CRC 进展的病理机制^[82]。

2.2.2 菌群-饮食协同调控失衡 肠道菌群和饮食通过协同作用调控胆汁酸代谢, 二者调控失衡是 CRC 发生的重要因素。正常生理情况下, 胆汁酸可调节菌群组成, 而菌群通过 BSH、7 α -脱羟基酶等参与胆汁酸转化及肠-肝循环^[83]; 饮食因素可进一步影响该过程: 高脂饮食可降低有益菌丰度, 改变胆汁酸循环效率, 促进次级胆汁酸生成; 而次级胆汁酸蓄积又会加剧菌群失衡, 形成双向恶性循环^[84]。在 CRC 病理状态下, 菌群与胆汁酸代谢平衡进一步破坏。研究发现, CRC 患者肠道硫产生菌 (如脱硫弧菌属、产硫化氢梭菌) 增加, 其产生的硫化氢可损伤上皮紧密连接结构, 并抑制 PAPSS2 相关硫酸化过程, 加重胆汁酸毒性蓄积, 形成“菌群异常-胆汁酸失衡-肠道损伤”恶性循环^[85]。此外, 持续高脂饮食可进一步增强该过程, 而富含膳食纤维的饮食可通过菌群发酵产生短链脂肪酸 (如丁酸), 降低 BSH 表达并减少次级胆汁酸生成^[86]。同时, 辣椒素等外源性物质可通过调节菌群组成影响胆汁酸代谢, 为 CRC 预防及干预提供潜在方向^[87]。

3 CRC 中胆汁酸转运功能的重塑

3.1 肠肝循环转运蛋白的生理功能与病理异常

肠肝循环中的胆汁酸稳态依赖肠道与肝脏转运蛋白的协同作用, CRC 可通过影响转运蛋白表达及相关信号通路破坏该平衡, 导致胆汁酸代谢紊乱。肠道内, 顶端钠依赖性胆汁酸转运体 (ASBT)

主要表达于回肠末端上皮细胞刷状缘膜,通过 Na^+ 梯度主动摄取胆汁酸,是肠道胆汁酸重吸收的重要限速环节,约 95% 的胆汁酸经该途径回收^[88]。有机溶质转运体 OST α/β 位于肠上皮细胞基底侧膜,负责将 ASBT 摄取的胆汁酸转运至门静脉系统,与 ASBT 共同完成肠道胆汁酸重吸收^[89]。肝脏中,胆盐输出泵(BSEP)位于肝细胞毛细胆管膜,主要负责结合型胆汁酸向胆管排泄,是维持胆汁酸排出的关键转运蛋白^[90];多药耐药相关蛋白 2(MRP2)参与结合型胆汁酸辅助转运,与 BSEP 共同维持肝细胞胆汁酸稳态^[91]。

CRC 可通过多种机制干扰上述转运过程。研究发现,肿瘤邻近肠段 ASBT 表达下降,导致回肠胆汁酸重吸收能力降低,使进入结肠的胆汁酸增加 2~3 倍^[92]。同时,肿瘤微环境中的 IL-6、TNF- α 等炎症因子可激活信号转导与转录激活因子 3(STAT3)信号,抑制 OST α/β 表达,进一步阻碍胆汁酸向门静脉回流^[93]。在肝脏中,CRC 来源的转化生长因子- β (TGF- β)可通过 Smad2/3 通路下调 BSEP 表达,导致肝细胞胆汁酸排泄受阻,诱发胆汁酸蓄积^[94]。此外,化疗药物及肿瘤浸润免疫细胞产生的 γ 干扰素(IFN- γ)均可调节 MRP2 表达,影响胆汁酸代谢及药物转运过程,并可能影响治疗反应^[91,95-96]。胆管上皮细胞相关转运蛋白(如有机阴离子转运多肽(OATP)异常也可进一步干扰胆汁酸循环^[97]。ASBT 基因多态性可能影响其表达水平,与 CRC 风险增加相关,提示转运蛋白遗传异常可能参与 CRC 易感性的调控^[98]。

3.2 转运蛋白异常的促癌机制

3.2.1 信号激活:从转运异常到代谢紊乱再到信号失控 胆汁酸转运蛋白异常可通过“代谢紊乱-信号失控”级联效应促进 CRC 发生发展。当 ASBT 表达降低时,回肠胆汁酸重吸收能力下降,初级胆汁酸在结肠腔内异常蓄积,并削弱 FXR 介导的反馈调控功能。异常激活的 FXR 可进一步影响丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MAPK/ERK)信号通路,上调细胞周期蛋白 D1(cyclinD1)表达、下调 p21 水平,打破肠上皮细胞增殖与凋亡平衡,为恶性转化提供条件^[99]。OST α/β 功能受损则会破坏胆汁酸肠肝循环的动态平衡,引起血液胆汁酸水平异常波动;继而激活肝脏及肿瘤组织中的 TGR5 信号,促进 cAMP/PKA 通路活化,上调基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达,提高肿瘤细胞侵袭能力^[100]。

此外,BSEP 功能障碍可导致肝细胞胆汁酸排泄受阻,引发胆汁酸淤积和内质网应激,激活肌醇需求酶 1 α -XBP1(IRE1 α -XBP1)信号轴,促进 IL-6、IL-8 等炎症因子释放,诱导促炎性肿瘤微环境,促进 CRC 进展^[101]。与此同时,转运异常引起的胆汁酸代谢失衡可促进 DCA 等促癌性次级胆汁酸生成,并激活 Notch 信号通路等相关通路,诱导 EMT,增强肿瘤细胞迁移和侵袭能力,提高 CRC 转移风险^[102]。

3.2.2 微环境重塑:胆汁酸代谢紊乱驱动肠-肝双向“促癌化”改造 CRC 可通过干扰胆汁酸转运蛋白功能,引发代谢紊乱,并从肠道和肝脏 2 个层面重塑肿瘤微环境,促进疾病进展。在肠道微环境中,ASBT 下调导致胆汁酸在结肠内蓄积;高浓度胆汁酸可破坏肠黏膜屏障,降低紧密连接蛋白 Occludin 和 ZO-1 表达,增加肠道通透性^[103]。屏障损伤后,细菌及其代谢产物更易进入黏膜下层,激活 LPS-TLR4/NF- κ B 炎症通路,促进 TNF- α 等炎症因子释放,诱导 DNA 损伤并促进血管内皮生长因子(VEGF)表达,为肿瘤生长提供促炎条件和血管生成基础^[92]。

胆汁酸代谢异常可通过调节菌群组成进一步加剧微生态失衡。过量胆汁酸抑制有益菌生长,促进梭状芽孢杆菌等菌群扩增;菌群分泌的胆汁酸脱羟基酶催化生成更多 DCA、LCA 等促癌次级胆汁酸,加剧氧化应激,持续损伤肠上皮^[104]。在肝脏微环境中,BSEP 和 MRP2 异常导致胆汁酸排泄受阻,引发胆汁酸淤积及氧化应激反应,促进肝星状细胞活化。活化后的肝星状细胞释放细胞外基质成分,加速肝纤维化形成^[100,105];纤维化微环境可通过增强肿瘤细胞黏附及激活 CXCL12/CXCR4 趋化因子受体 4(CXCL12/CXCR4)信号,介导 CRC 细胞向肝脏迁移、定植^[106]。局部胆汁酸异常积累还可诱导免疫抑制性肿瘤微环境:胆汁酸诱导巨噬细胞向 M2 型极化,促进 IL-10、TGF- β 等免疫抑制因子释放,同时降低 CD8 $^+$ T 细胞代谢活性和抗肿瘤功能,削弱机体免疫监视^[107]。

3.2.3 耐药形成:转运异常与代谢紊乱的协同驱动机制 CRC 可通过诱导 MRP2 表达上调及胆汁酸代谢重塑,协同增强化疗耐受。已有临床与基础研究表明,靶向调控转运蛋白可能成为逆转耐药的重要策略^[108]。(1)药物诱导转运蛋白介导的药物外排:化疗药物 5-氟尿嘧啶(5-FU)激活 NF- κ B 信号,促进 MRP2 表达上调,增强其对奥沙利铂、伊立替康等药物的外排作用,降低细胞内药物浓度,

从而削弱治疗效果^[100]。在顺铂耐药模型中, FXR 可结合 ABC 转运蛋白家族启动子区域的 FXR 响应元件 (FXRE), 促进 MRP2/P-gp 转录, 使肿瘤细胞耐药性进一步增强^[109]。(2) 代谢缓冲作用与药理逆转可能性: 胆汁酸代谢异常导致的胆汁酸蓄积可激活缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 信号, 促进 GLUT1、HK2 表达, 增强肿瘤细胞糖酵解水平, 同时促进谷胱甘肽合成。谷胱甘肽通过降低 ROS 介导的药物损伤, 为肿瘤细胞形成代谢保护机制。研究证实, 二氢杨梅素可调控 NF- κ B/核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 信号, 下调 MRP2 表达, 恢复肿瘤细胞对奥沙利铂的敏感性, 为耐药逆转提供药理学依据^[110]。(3) 肠道微生物代谢的调控作用: 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸 (如丁酸) 可通过叉头框蛋白 O3-叉头框蛋白 M1 (FOXO3-FOXM1) 信号轴抑制 MRP2 转录, 降低药物外排能力。然而, CRC 相关菌群失衡导致丁酸生成减少, 削弱其对 MRP2 的调控作用, 进一步促进耐药形成^[111]。(4) 外泌体介导的耐药性传播: 耐药肿瘤细胞分泌的外泌体可携带 MRP2 蛋白片段及 *miR-21*, 并通过与敏感肿瘤细胞融合促进耐药信息传递。其中, *miR-21* 可抑制磷酸酶及张力蛋白同源物 (PTEN) 表达, 激活 PI3K/Akt 通路, 促

进 MRP2 表达, 造成耐药特性在肿瘤内部扩散^[112]。综上, CRC 的化疗耐药是“转运蛋白-代谢-微生物-外泌体”四级联动形成的复杂网络效应, 该网络也为开发多靶点、多环节的耐药逆转策略提供了多重干预切入点。

4 CRC 中的胆汁酸受体信号网络与功能调控

4.1 FXR 介导的信号通路

在 CRC 演进过程中, FXR 作为胆汁酸核受体家族的重要调控分子, 既参与胆汁酸代谢稳态维持, 又通过与肿瘤相关通路交互影响 CRC 发生发展。如图 3 所示, FXR 在肝脏调控胆汁酸合成、分泌及转运, 在肠道调节胆汁酸重吸收及成纤维细胞生长因子 19 (FGF19) 表达, 并通过 FGF19/成纤维细胞生长因子受体 4 (FGFR4) 信号轴维持肠-肝平衡, 进而参与 CRC 进程调控。

4.1.1 FXR 的代谢调节功能 在代谢调控层面, FXR 通过多维机制维持胆汁酸稳态, 其功能紊乱是 CRC 相关代谢异常的重要因素。FXR 通过肠-肝双向反馈调节胆汁酸代谢平衡: 在肠道中, FXR 可调控 ASBT、肠胆汁酸结合蛋白 (IBABP) 等转运蛋白表达, 影响胆汁酸重吸收; 在肝脏中, FXR 通过抑制 CYP7A1、CYP8B1 等关键合成酶活性, 减少

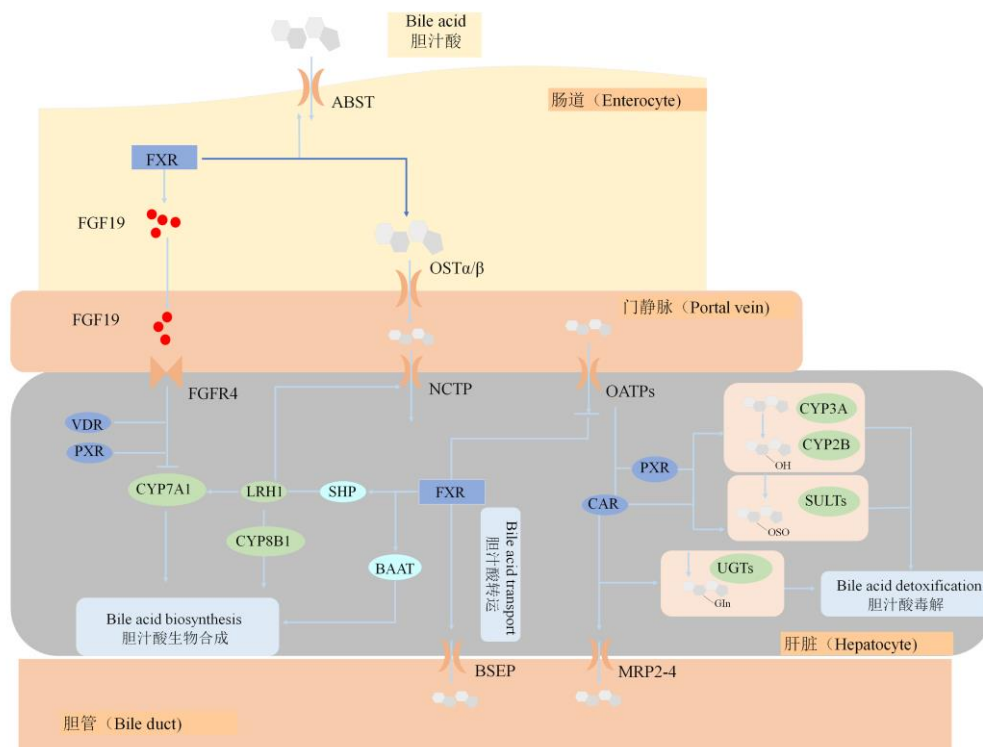


图 3 胆汁酸信号网络

Fig. 3 Bile acid signaling network

初级胆汁酸生成,从而维持胆汁酸“合成-分泌-重吸收”动态平衡。一旦 FXR 功能异常,将引发肠肝循环紊乱,促进 DCA 等次级胆汁酸蓄积,增加 CRC 发生风险。此外,FXR 是“菌群-胆汁酸”互动轴的重要调节因子。肠道菌群通过 BSH、7 α -脱羟基酶等代谢酶改变胆汁酸组成,影响 FXR 活性;同时,FXR 可通过增强肠道屏障功能及调节紧密连接蛋白表达,维持菌群稳态。当“菌群-胆汁酸-FXR”轴失衡时,肠道代谢微环境会发生紊乱,最终诱导肠上皮细胞发生恶性转化^[113]。此外,FXR 还参与 CRC 细胞能量代谢调控,转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白 β (CEBPB) 可结合 FXR 启动子区域增强其转录活性;激活后的 FXR 进一步调控 HK2 等糖酵解相关酶表达,为肿瘤增殖提供充足能量^[114]。值得注意的是,FXR 的调控功能具有显著的组织特异性:肝脏中 FXR 主要负责抑制胆汁酸合成,肠道中 FXR 则侧重调控胆汁酸转运与菌群稳态互作,是衔接肠-肝代谢网络的关键分子节点^[115]。

4.1.2 FXR 的肿瘤调控作用 FXR 在 CRC 发生、发展过程中发挥重要调控作用,其表达水平与患者预后密切相关。临床研究显示,CRC 组织中 FXR 表达低于正常黏膜组织,且低表达患者生存期缩短^[116]。FXR 下调主要受多因素调控:APC 基因失活可诱导 FXR 启动子 CpG 岛异常甲基化,从转录水平抑制 FXR 表达^[117];Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (KRAS) 突变可激活相关信号通路,亦可降低 FXR 表达^[118];此外,肠道菌群代谢产物三甲胺 N-氧化物 (TMAO) 可干扰 FXR 与共激活因子结合,干扰 FXR 正常功能,进而促进肠道恶性病变进展^[119]。FXR 激活可通过多途径发挥抗肿瘤作用。一方面,FXR 可上调死亡受体 5 (DR5),增强肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 介导的肿瘤细胞凋亡^[120];另一方面,FXR 可诱导细胞因子信号转导抑制因子 3 (SOCS3) 表达,抑制 Janus 激酶 2/信号转导及转录激活因子 3 (JAK2/STAT3) 信号通路异常激活,限制肿瘤细胞增殖^[121]。此外,FXR 可结合 MMP7 启动子区域抑制其转录,降低肿瘤侵袭能力^[122];同时,FXR 可通过调控 miR-135A1 表达,下调细胞周期蛋白 G2 (CCNG2),阻滞细胞周期进程,抑制肿瘤无限增殖^[123]。除直接调控肿瘤细胞外,FXR 还可通过维持肠道屏障完整性发挥间接抑癌作用。FXR 缺失可促进细菌易位及炎症反应,加速 CRC 进展^[124];在 CRC 肝转移模型中,FXR 通过调控肿瘤抑制因子 NDRG2

的表达,抑制肿瘤生长及远处转移,明确了其在 CRC 进展中的保护作用^[125]。

4.1.3 FXR 相关通路交互:核心拮抗关系与治疗潜力 FXR 通过与多种信号通路交互参与 CRC 病理调控,其中 FXR 与 Wnt/ β -catenin 通路的拮抗作用,是调节肿瘤增殖的重要机制,并为 CRC 靶向治疗提供潜在方向。FXR 可通过多重方式抑制 Wnt/ β -catenin 信号:一方面,FXR 直接结合 β -catenin,阻碍其核转位,降低 β -catenin 与 T 细胞因子/淋巴增强因子 (TCF/LEF) 结合能力;另一方面,FXR 可抑制 Wnt 下游靶基因 AXIN2 表达,削弱 Wnt 信号介导的肿瘤细胞异常增殖效应^[126-127]。在治疗应用方面,肠道特异性 FXR 激动剂可恢复胆汁酸稳态并抑制 CRFC 肿瘤进展,动物研究已证实其抗肿瘤活性,为临床转化提供依据^[128]。然而,FXR 通路对 CRC 治疗响应具有复杂性,部分患者化疗耐药与 FXR 亚型表达水平无明显相关,提示 FXR 的肿瘤调控功能可能受到 NF- κ B、PI3K/Akt 等其他信号网络调控,仍需进一步解析^[129]。综上,FXR 信号网络通过调控胆汁酸代谢、肿瘤增殖及微环境稳态参与 CRC 进程,其功能受表观遗传修饰、菌群代谢及信号交互等多因素影响,为 CRC 机制研究及靶向治疗提供重要方向。

4.2 TGR5 的信号传导

在 CRC 进展过程中,TGR5 是连接胆汁酸代谢与肿瘤演进的重要调控节点,其生物学功能受病理阶段、配体类型及微环境状态共同影响^[130]。

在信号激活机制方面,菌群来源的 UDCA、猪去氧胆酸 (HDCA) 等次级胆汁酸可作为 TGR5 天然配体^[131]。TGR5 被配体激活后,主要通过 Gs 蛋白-cAMP-PKA 及 Gq 蛋白-磷脂酶 C-蛋白激酶 C (Gq-PLC-PKC) 信号通路发挥作用。其中 Gs-cAMP-PKA 通路可调节 NF- κ B 活性及炎症因子释放,维持肠道屏障稳态^[124];Gq-PLC-PKC 通路通过影响 Ca²⁺ 信号,参与肠上皮细胞增殖调控^[132]。饮食干预可间接调控 TGR5 信号活性,菊粉可通过重塑菌群、优化胆汁酸谱,提升 TGR5 激活效率^[133];此外,菌群介导的胆汁酸羟基化、磺化修饰可改变胆汁酸与 TGR5 的结合能力,实现对 TGR5 信号强度的调节^[134]。在肿瘤调控方面,TGR5 具有双向作用,其功能取决于胆汁酸配体类型及 CRC 病理环境^[135]。在抑癌方面,UDCA 激活 TGR5 后可通过 TGR5-YAP (Yes 相关蛋白) 信号轴抑制 YAP 核转位,降低 Cyclin D1 和

c-Myc 表达, 从而抑制 CRC 细胞增殖与侵袭^[136]; 同时, TGR5 激活可诱导巨噬细胞表达细胞因子信号转导抑制因子 1 (SOCS1), 抑制 JAK-STAT 炎症通路, 减轻炎症介导的 EMT 过程, 延缓肿瘤进展^[137]。在特定病理条件下, TGR5 也可能促进肿瘤进展, 例如 TGR5 可促进 EGFR 配体释放, 增强 EGFR 信号活性, 支持肿瘤细胞存活与增殖^[138]; 在高炎症环境下, TGR5 可增强 NLRP3 炎症小体活化, 加剧炎症驱动的 CRC 进展^[139]。此外, TGR5 通过调控免疫微环境及肠道屏障参与 CRC 进展。菌群来源胆汁酸激活 TGR5 后, 可诱导骨髓来源的抑制性细胞 (MDSCs) 向肝脏迁移, 并通过 IL-10、TGF- β 抑制 CD8⁺T 细胞抗肿瘤功能, 为 CRC 肝转移营造免疫抑制环境^[140]。TGR5 对 NLRP3 炎症小体具有双向调节作用: 低炎症状态下, TGR5 可缓解伊立替康诱导的结肠炎; 而高炎症环境中则可能促进肿瘤进展^[139]。同时, TGR5 可维持 Occludin 和 ZO-1 等紧密连接蛋白表达, 保护肠屏障完整性; 其功能缺失则促进内毒素易位, 加重炎症反应, 形成“炎症-肿瘤”恶性循环^[124]。综上, TGR5 通过“配体-受体-信号轴”连接胆汁酸代谢、肿瘤生物学及免疫微环境, 其作用效果取决于配体特征、受体表达及炎症状态, 为 CRC 靶向干预提供了潜在方向。

4.3 其他胆汁酸相关受体的协同作用

在 CRC 胆汁酸受体信号网络中, 除 FXR、TGR5 外, 鞘氨醇-1-磷酸受体 2 (S1PR2)、孕烷 X 受体 (PXR) 及维生素 D 受体 (VDR) 也参与疾病调控。上述受体并非独立作用, 而是通过调节胆汁酸代谢、肿瘤增殖及化疗响应等过程, 与 FXR、TGR5 共同构成复杂调控网络。此外, 肠道菌群可通过改变胆汁酸谱影响相关受体活性, 间接参与 CRC 进展的调控。

4.3.1 S1PR2 受体的协同作用 在 CRC 中, S1PR2 具有“抑癌与耐药并存”的双重调控特征, 并参与肿瘤进展及化疗响应调节。正常生理情况下, S1PR2 可通过限制结直肠上皮干细胞异常增殖, 维持上皮细胞稳态; S1PR2 功能缺失则会破坏该平衡, 促进 CRC 发生发展^[141]。在化疗耐药方面, S1PR2 异常激活可降低 CRC 细胞对 5-FU 的敏感性。S1P 水平升高诱导 S1PR2 内化激活, 促进细胞内尿嘧啶生成, 通过竞争性削弱 5-FU 抗肿瘤作用^[142]; 同时, 激活的 S1PR2 可上调二氢嘧啶脱氢酶 (DPD) 表达, 加速 5-FU 降解, 进一步降低药物疗效^[143]。基于该机制, S1PR2 拮抗剂 (如 JTE-013 衍生物) 可通过

阻断相关信号, 恢复 CRC 细胞对 5-FU 的敏感性, 为 CRC 化疗增敏提供潜在策略^[144-145]。此外, S1PR2 相关鞘氨醇激酶 (SPHK) -S1P 通路也受到天然活性成分调控。研究表明, 雷公藤甲素可抑制该通路活性, 减轻炎症驱动的结肠炎相关 CRC 进展, 提示 S1PR2 可能成为中西医结合干预的重要靶点^[146]。同时, CRC 中存在 SPHK1 与 LPAR2 共上调现象, 提示 S1PR2 可能与其他脂质受体形成协同网络, 共同影响肿瘤进程^[147]。

4.3.2 PXR 与 VDR 的协同作用 PXR 与 VDR 虽不属于经典胆汁酸受体, 但可通过参与胆汁酸代谢调控及肿瘤相关信号网络, 在 CRC 中发挥协同作用。PXR 功能异常与 CRC 代谢紊乱密切相关。CRC 细胞中 PXR 启动子区域常发生高甲基化, 导致 PXR 表达显著下调; 而 PXR 缺失可抑制 CYP3A4 等胆汁酸代谢关键酶的表达, 进一步破坏胆汁酸稳态, 为肿瘤发展提供代谢优势^[148]。VDR 则可直接参与胆汁酸解毒过程。在 LS180 人结直肠腺癌细胞中, VDR 可结合 SULT1C2 启动子并促进其表达; SULT1C2 通过催化胆汁酸磺化修饰, 加速毒性胆汁酸排泄, 减轻细胞毒性应激, 抑制细胞异常恶性增殖^[149]。值得注意的是, PXR 与 VDR 功能均受到肠道菌群调节: 菌群代谢产物可影响 VDR 活性及其下游靶基因表达, 同时菌群通过改变胆汁酸组成间接调控 PXR、S1PR2 等受体功能。因此, “菌群-胆汁酸-S1PR2/PXR/VDR”协同网络可通过多受体交叉作用, 影响 CRC 细胞增殖、耐药及微环境适应过程, 共同参与 CRC 的发生、发展^[150]。

5 胆汁酸: CRC 治疗的关键靶点与干预方向

胆汁酸代谢异常、转运功能紊乱及受体信号失衡贯穿 CRC 发生、发展过程, 因此胆汁酸相关通路已成为 CRC 治疗的重要潜在靶点。如图 4 所示, 胆汁酸异常可通过代谢池改变、转运失衡及受体信号异常促进肿瘤进展, 而针对菌群调控、转运蛋白修复及受体信号调节的干预策略, 为 CRC 精准治疗提供了新的方向。

5.1 代谢通路靶向: 以“菌群-酶-配体”为核心的三重调控杠杆

胆汁酸代谢通路靶向主要围绕菌群调节、代谢酶干预及胆汁酸谱优化展开, 通过恢复胆汁酸稳态抑制 CRC 进展。肠道菌群作为胆汁酸代谢的重要调节因素, 是当前研究热点。现有研究证实, 中药复方及单体可通过调控肠道菌群结构发挥抑癌作

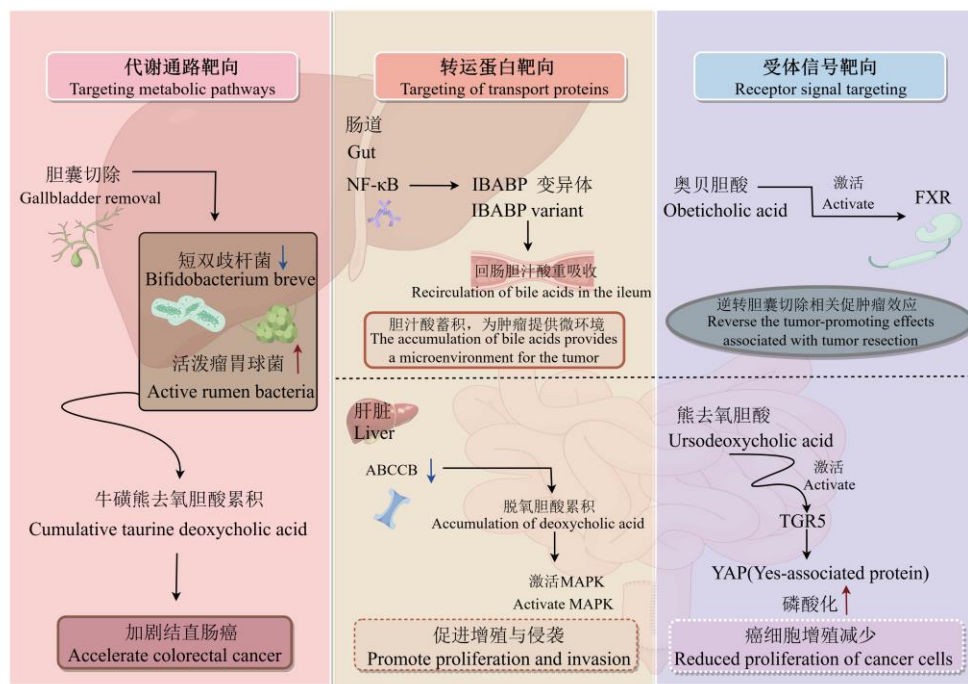


图 4 胆汁酸靶向治疗 CRC 机制

Fig. 4 Mechanism of bile acid-targeted therapy for CRC

用,其中黄芩汤可通过调节菌群组成,降低 DCA 诱导的肠道细胞恶性转化进程^[151];芒硝则通过“乳杆菌-胆汁酸-FXR 轴”调控菌群与胆汁酸代谢平衡,阻断肿瘤发生发展^[152]。反之,菌群失衡可促进 CRC 疾病进展,胆囊切除术后,患者短双歧杆菌减少、活跃瘤胃球菌增加,可导致牛磺熊去氧胆酸 (TUDCA) 异常积累并促进 CRC 发展,印证了维持肠道菌群稳态在 CRC 防治中的重要治疗价值^[153]。代谢干预也可影响 CRC 进程。代谢手术 (RYGB) 通过改变胆汁酸组成,减少初级胆汁酸占比、增加次级胆汁酸水平,可抑制 CRC 原发肿瘤生长及肝转移进展^[99];而肝转移患者中 BSH 活性菌减少,导致结合型胆汁酸升高,通过激活中性粒细胞相关机制促进转移,进一步提示调控胆汁酸组分平衡的重要性^[154]。目前,针对胆汁酸代谢酶的干预仍处于探索阶段。研究发现,LCA 可通过 *miR-21/STAT3/ERK-1/2* 通路促进 CRC 进展,而 LCA 生成依赖菌群来源的 7α -脱羟基酶,因此抑制该酶活性可能成为减少促癌性次级胆汁酸生成、阻断 CRC 进展的重要策略^[155]。

5.2 转运蛋白靶向: 聚焦肠道-肝脏双关键位点的干预策略

胆汁酸转运异常是 CRC 代谢紊乱的重要环节,

针对肠道及肝脏转运蛋白进行调节,可改善胆汁酸蓄积及相关促癌信号。在肠道中,NF- κ B 激活导致回肠胆汁酸结合蛋白 (IBABP) 变异体表达异常,影响回肠胆汁酸重吸收,使胆汁酸在结肠局部蓄积,持续损伤肠道黏膜屏障、重塑促癌肿瘤微环境。因此,恢复 IBABP 功能、纠正其异常表达可能成为肠道转运干预方向^[156]。在肝脏中,ATP 结合盒转运蛋白 C 亚家族成员 3 (ABCC3) 功能异常可导致 DCA 异常蓄积,并通过 MAPK 信号通路,促进 CRC 细胞增殖和侵袭。通过药物干预或基因调控手段恢复 ABCC3 表达,提高胆汁酸外排能力,可有效缓解胆汁酸介导的促癌效应,为 CRC 肝脏靶向干预提供新方向^[157]。

5.3 受体信号靶向: 聚焦 FXR-FGF19-TGR5-VDR 的多靶点干预体系

胆汁酸受体信号靶向是目前研究最深入的干预方向之一,其中 FXR、FGF19/FGFR4 轴以及 TGR5、维生素 D 受体 (VDR) 等受体共同构成多层次调控体系。FXR 作为胆汁酸信号核心受体,在 CRC 治疗中具有重要价值。FXR 激动剂奥贝胆酸可通过恢复胆汁酸稳态、抑制炎症相关信号,减弱胆囊切除及炎症性肠病相关 CRC 模型中的肿瘤进展,为临床转化提供依据^[158-159]。FGF19/FGFR4 轴

则主要参与 CRC 增殖、侵袭与转移过程。FGF19 可促进癌相关成纤维细胞活化,并增强肝转移过程中中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 形成^[160];而抑制 FGF19 表达或阻断 FGFR4 活性,可降低 Wnt/ β -catenin 及细胞外信号调节激酶 (Erk) /基质金属蛋白酶-7 (MMP-7) 信号活性,从而抑制 CRC 侵袭转移^[161-162]。此外, TGR5 与 VDR 作为协同调控受体,为胆汁酸靶向治疗提供新的方向。UDCA 通过激活 TGR5 促进 YAP 磷酸化并抑制其核转位,从而限制 CRC 细胞异常增殖,展现出良好的 CRC 化学预防潜力^[163]; VDR 配体则可通过调节胆汁酸代谢酶及转运蛋白表达,增强机体胆汁酸解毒与排泄能力,与 FXR、TGR5 形成互补调控网络,协同改善胆汁酸代谢紊乱、抑制 CRC 进展^[164]。

6 挑战与未来方向

本文围绕“代谢-转运-信号”三轴调控系统,阐明了胆汁酸代谢网络在 CRC 发生发展中的促癌核心地位。在代谢层面,肠道菌群通过增强 7α -脱羟基酶活性,驱动次级/初级胆汁酸值倒置,使 DCA、LCA 在血清、粪便及肿瘤内同步升高 2~3 倍,且该异常指标与早发性 CRC 呈正相关,有望成为 CRC 跨人群筛查诊断的新型标志物。在转运层面,回肠 ASBT-OST α/β 表达下调,联合 BSEP 功能抑制,形成协同致病效应,显著增加结肠胆汁酸暴露;同时 MRP2 异常上调可增强化疗药物外排强化耐药表型,经 MAPK/ERK-Wnt/ β -catenin 信号级联进一步放大 CRC 细胞增殖信号,该致病机制已在类器官及小鼠模型实验得到验证。

尽管现有研究已搭建出胆汁酸代谢紊乱促进 CRC 进展的核心框架,但该领域仍存在诸多局限性与知识空白。其一,目前对次级胆汁酸异构体 (如 DCA 与 iso-DCA) 的毒性差异、组织特异性作用及构效关系仍缺乏深入探索,且不同 CRC 亚型 (早发/晚发、左/右半结肠) 中胆汁酸异构体的特异性作用及促癌机制尚未阐明。其二,胆汁酸受体 (FXR、TGR5 等) 间的信号交互机制与网络调控规律尚未系统解析。其三,胆汁酸代谢异常对肠道菌群的反向调控作用尚不十分明确。其四,多数研究为小样本相关性分析,缺乏多中心、跨种族的大样本队列验证,且临床干预靶点的组织特异性与长期安全尚未得到有效解决。

在此基础上,未来研究可重点从以下 3 方面展开:第一,借助单细胞空间多组学技术,绘制左半

结肠/右半结肠、早发性/晚发性 CRC 的胆汁酸空间代谢图谱,明确不同 CRC 亚型的代谢特征差异,为 CRC 患者精准分层提供依据。第二,开发肠道限制性 ASBT 变构激活剂,同时结合 CRISPR-dCas3 基因编辑技术抑制菌群 bai 操纵子表达,实现“恢复胆汁酸重吸收、削弱菌群次级胆汁酸生成”的双重调控,从源头改善代谢失衡。第三,开展基于胆汁酸谱分型的 IIb 期临床试验,验证“FXR 激动剂-PD-1 抑制剂-UDCA”三联干预方案在微卫星不稳定型 (MSI-H) 复发 CRC 中的安全性与生存获益,明确联合治疗的安全窗与适用人群。上述探索有望推动胆汁酸代谢干预从机制研究走向临床转化,使其成为 CRC 早筛、风险分层及联合治疗的精准工具。本研究系统揭示的胆汁酸“代谢-转运-信号”调控机制,可为 CRC 的药物筛选、新靶点挖掘、联合用药策略优化及临床疗效评价提供关键理论依据。同时,基于本文阐明的胆汁酸代谢、转运及受体信号异常的致病机制,梳理并提出 FXR 激动剂、TGR5 调节剂、胆汁酸转运蛋白抑制剂及肠道菌群调控药物等潜在干预方向,构建了以胆汁酸谱为标志物、以关键信号节点为干预靶点、受体通路为调控核心的靶向药物研发体系,可为 CRC 的药物疗效评价与新药研发提供直接参考,为研发安全有效的 CRC 靶向干预策略、推进精准诊疗临床落地提供重要理论支撑。

致谢: 本文部分科学示意图由 Figdraw 在线科研绘图平台辅助绘制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Di Ciaula A, Garruti G, Lunardi Baccetto R, et al. Bile acid physiology [J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16: S4-S14.
- [2] Boyer J L, Soroka C J. Bile formation and secretion: An update [J]. *J Hepatol*, 2021, 75(1): 190-201.
- [3] Cai J, Sun L L, Gonzalez F J. Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis [J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(3): 289-300.
- [4] Jia W, Li Y T, Cheung K C P, et al. Bile acid signaling in the regulation of whole body metabolic and immunological homeostasis [J]. *Sci China Life Sci*, 2024, 67(5): 865-878.
- [5] Caliceti C, Punzo A, Silla A, et al. New insights into bile acids related signaling pathways in the onset of colorectal

- cancer [J]. *Nutrients*, 2022, 14(14): 2964.
- [6] Dong W X, Liu L, Dou Y, 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.
- [7] Dong X C, Qi M, Cai C M, et al. Farnesoid X receptor mediates macrophage-intrinsic responses to suppress colitis-induced colon cancer progression [J]. *JCI Insight*, 2024, 9(2): e170428.
- [8] Goodwin B, Jones S A, Price R R, et al. A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 represses bile acid biosynthesis [J]. *Mol Cell*, 2000, 6(3): 517-526.
- [9] Lu T T, Makishima M, Repa J J, et al. Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors [J]. *Mol Cell*, 2000, 6(3): 507-515.
- [10] Song L T, Hou Y S, Xu D, et al. Hepatic FXR-FGF4 is required for bile acid homeostasis via an FGFR4-LRH-1 signal node under cholestatic stress [J]. *Cell Metab*, 2025, 37(1): 104-120.e9.
- [11] Yu J H, Yang K, Zheng J B, et al. Synergistic tumor inhibition of colon cancer cells by nitazoxanide and obeticholic acid, a farnesoid X receptor ligand [J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(6): 590-601.
- [12] Piglionica M, Cariello M, Moschetta A. The gut-liver axis in hepatocarcinoma: A focus on the nuclear receptor FXR and the enterokine FGF19 [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 43: 93-98.
- [13] Holter M M, Chirikjian M K, Govani V N, et al. TGR5 signaling in hepatic metabolic health [J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2598.
- [14] Yue Y Z, Su L L, Wang Y H, et al. Banxia Xiexin Decoction inhibits colitis-associated colorectal cancer development by modulating STAT3 signaling and gut microbiota [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(2): 380-391.
- [15] Matsuda T, Fujimoto A, Igarashi Y. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and public health strategies [J]. *Digestion*, 2025, 106(2): 91-99.
- [16] Li J X, Ma X D, Chakravarti D, et al. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer [J]. *Genes Dev*, 2021, 35(11/12): 787-820.
- [17] Eng C, Jácome A A, Agarwal R, et al. A comprehensive framework for early-onset colorectal cancer research [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(3): e116-e128.
- [18] Ocvirk S, O'Keefe S J D. Dietary fat, bile acid metabolism and colorectal cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 73: 347-355.
- [19] Abedizadeh R, Majidi F, Khorasani H R, et al. Colorectal cancer: A comprehensive review of carcinogenesis, diagnosis, and novel strategies for classified treatments [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2024, 43(2): 729-753.
- [20] Trovato A, Turshudzhyan A, Tadros M. Serrated lesions: A challenging enemy [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(34): 5625-5629.
- [21] Xie Y M, Shi L S, He X S, et al. Gastrointestinal cancers in China, the USA, and Europe [J]. *Gastroenterol Rep*, 2021, 9(2): 91-104.
- [22] Loftfield E, Falk R T, Sampson J N, et al. Prospective associations of circulating bile acids and short-chain fatty acids with incident colorectal cancer [J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2022, 6(3): pkac027.
- [23] Jia W, Xie G X, Jia W P. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2): 111-128.
- [24] di Gregorio M C, Cautela J, Galantini L. Physiology and physical chemistry of bile acids [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1780.
- [25] Kuhajda K, Kandrac J, Kevresan S, et al. Structure and origin of bile acids: An overview [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2006, 31(3): 135-143.
- [26] Quinn R A, Melnik A V, Vrbanc A, et al. Global chemical effects of the microbiome include new bile-acid conjugations [J]. *Nature*, 2020, 579(7797): 123-129.
- [27] Hofmann A F, Roda A. Physicochemical properties of bile acids and their relationship to biological properties: An overview of the problem [J]. *J Lipid Res*, 1984, 25(13): 1477-1489.
- [28] Lalge R, Kaur N, Duggirala N K, et al. Dual functionality of bile acid: Physical stabilization of drugs in the amorphous form and solubility enhancement in solution [J]. *Mol Pharmaceutics*, 2022, 19(7): 2595-2606.
- [29] Amaral J D, Viana R J S, Ramalho R M, et al. Bile acids: Regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(9): 1721-1734.
- [30] Joyce S A, MacSharry J, Casey P G, et al. Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(20): 7421-7426.
- [31] Bayati S, Galantini L, Knudsen K D, et al. Effects of bile salt sodium glycodeoxycholate on the self-assembly of PEO-PPO-PEO triblock copolymer P123 in aqueous solution [J]. *Langmuir*, 2015, 31(50): 13519-13527.
- [32] Kim I, Ahn S H, Inagaki T, et al. Differential regulation of bile acid homeostasis by the farnesoid X receptor in liver and intestine [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(12): 2664-2672.
- [33] Gardès C, Chaput E, Staempfli A, et al. Differential

- regulation of bile acid and cholesterol metabolism by the farnesoid X receptor in *Ldlr*^{-/-} mice versus hamsters [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(5): 1283-1299.
- [34] Seok S, Sun H, Kim Y C, et al. Defective FXR-SHP regulation in obesity aberrantly increases miR-802 expression, promoting insulin resistance and fatty liver [J]. *Diabetes*, 2020, 70: 733-744.
- [35] Cai J W, Rimal B, Jiang C T, et al. Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 237: 108238.
- [36] Chiang J Y L. Bile acid metabolism and signaling [J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(3):1191-1212.
- [37] Ramírez-Pérez O, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, et al. The role of the gut microbiota in bile acid metabolism [J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16: S21-S26.
- [38] Shapiro H, Kolodziejczyk A A, Halstuch D, et al. Bile acids in glucose metabolism in health and disease [J]. *J Exp Med*, 2018, 215(2): 383-396.
- [39] Molinaro A, Wahlström A, Marschall H U. Role of bile acids in metabolic control [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(1): 31-41.
- [40] de Aguiar Vallim T Q, Tarling E J, Edwards P A. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(5): 657-669.
- [41] Imray C H, Radley S, Davis A, et al. Faecal unconjugated bile acids in patients with colorectal cancer or polyps [J]. *Gut*, 1992, 33(9): 1239-1245.
- [42] Kong C, Liang L, Liu G, et al. Integrated metagenomic and metabolomic analysis reveals distinct gut-microbiome-derived phenotypes in early-onset colorectal cancer [J]. *Gut*, 2023, 72(6): 1129-1142.
- [43] Xu P F, Xi Y, Zhu J J, et al. Intestinal sulfation is essential to protect against colitis and colonic carcinogenesis [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(1): 271-286.e11.
- [44] Wang X, Zhu Y, Zhou H, et al. Integrated analysis of serum untargeted metabolomics and targeted bile acid metabolomics for identification of diagnostic biomarkers for colorectal cancer [J]. *J South Med Univ*, 2023, 43(3): 443-453.
- [45] Lee S M, Park S Y, Sophallika K, et al. Dysregulation of bile acid metabolism in patients with colorectal cancer [J]. *Sci Rep*, 2025, 15: 29413.
- [46] Uchiyama K, Naito Y, Yagi N, et al. Identification of colorectal neoplasia by using serum bile acid profile [J]. *Biomarkers*, 2021, 26(5): 462-467.
- [47] Zhou Y, Ye D L, Yuan X F, et al. Serum bile acid profiles in latent autoimmune diabetes in adults and type 2 diabetes patients [J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022: 2391188.
- [48] Cai Y P, Shen X Y, Lu L G, et al. Bile acid distributions, sex-specificity, and prognosis in colorectal cancer [J]. *Biol Sex Differ*, 2022, 13(1): 61.
- [49] 杨鹏翔. 胆汁中 Fractalkine、sCD40L、IL-4、IP-10 作为预测肝移植术后肝损伤的潜在标志物研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2021.
Yang P X. Potential biomarkers of Fractalkine, sCD40L, IL-4, and IP-10 in bile for predicting liver injury after liver transplantation [D]. Qingdao: Qingdao University, 2021.
- [50] Garewal H, Bernstein H, Bernstein C, et al. Reduced bile acid-induced apoptosis in “normal” colorectal mucosa: A potential biological marker for cancer risk [J]. *Cancer Res*, 1996, 56(7): 1480-1483.
- [51] Ocvirk S, O’Keefe S J. Influence of bile acids on colorectal cancer risk: Potential mechanisms mediated by diet-gut microbiota interactions [J]. *Curr Nutr Rep*, 2017, 6(4): 315-322.
- [52] Fu T, Coulter S, Yoshihara E, et al. FXR regulates intestinal cancer stem cell proliferation [J]. *Cell*, 2019, 176(5): 1098-1112.e18.
- [53] Lee S, Lee K, Yoon S, et al. Anomalies in network bridges involved in bile acid metabolism predict outcomes of colorectal cancer patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107925.
- [54] Lupton J R, Steinbach G, Chang W C, et al. Calcium supplementation modifies the relative amounts of bile acids in bile and affects key aspects of human colon physiology [J]. *J Nutr*, 1996, 126(5): 1421-1428.
- [55] McLeod A, Wolf P, Chapkin R S, et al. Design of the Building Research in CRC prevention (BRIDGE-CRC) trial: A 6-month, parallel group Mediterranean diet and weight loss randomized controlled lifestyle intervention targeting the bile acid-gut microbiome axis to reduce colorectal cancer risk among African American/Black adults with obesity [J]. *Trials*, 2023, 24(1): 113.
- [56] Thibaut M M, Roumain M, et al. The microbiota-derived bile acid taurodeoxycholic acid improves hepatic cholesterol levels in mice with cancer Cachexia [J]. *Gut Microbes*, 2025, 17: 2449586.
- [57] Gilbert J M, Setchell K D, Lawson A M, et al. Detailed faecal bile acid profile: A diagnostic test for colorectal cancer? [J]. *Eur J Surg Oncol*, 1986, 12(4):359-365.
- [58] Xu R H, Shen J N, Song Y, et al. Exploration of the application potential of serum multi-biomarker model in colorectal cancer screening [J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 10127.
- [59] Akare S, Jean-Louis S, Chen W, et al. Ursodeoxycholic acid modulates histone acetylation and induces differentiation and senescence [J]. *Int J Cancer*, 2006,

- 119(12): 2958-2969.
- [60] Hibler E A, Jacobs E T, Stone A D, et al. Associations between vitamin D-binding protein isotypes, circulating 25(OH)D levels, and vitamin D metabolite uptake in colon cancer cells [J]. *Cancer Prev Res*, 2014, 7(4): 426-434.
- [61] Dong X C, Sun F, Secaira-Morocho H, et al. The dichotomous roles of microbial-modified bile acids 7-oxo-DCA and isoDCA in intestinal tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(47): e2317596121.
- [62] Summerton J, Goeting N, Trotter G A, et al. Effect of deoxycholic acid on the tumour incidence, distribution, and receptor status of colorectal cancer in the rat model [J]. *Digestion*, 2009: 77-81.
- [63] Xu P F, Xi Y, Kim J W, et al. Sulfation of chondroitin and bile acids converges to antagonize Wnt/ β -catenin signaling and inhibit APC deficiency-induced gut tumorigenesis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(3): 1241-1256.
- [64] Li C G, Wang Y, Liu D B, et al. Squalene epoxidase drives cancer cell proliferation and promotes gut dysbiosis to accelerate colorectal carcinogenesis [J]. *Gut*, 2022, 71(11): 2253-2265.
- [65] Liu Y, Xu J, et al. Cholecystectomy-induced secondary bile acids accumulation ameliorates colitis through inhibiting monocyte/macrophage recruitment [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14: 2107387.
- [66] Wang H B, Tian Q Y, Xu Z X, et al. Metabolomic profiling for the preventive effects of dietary grape pomace against colorectal cancer [J]. *J Nutr Biochem*, 2023, 116: 109308.
- [67] Wang Z P, Liu Z J, Cui L L, et al. Disturbance of bile acids profile aggravates the diarrhea induced by capecitabine through inhibiting the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *J Adv Res*, 2025, 72: 591-604.
- [68] 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.
- [69] Kühn T, Stepien M, López-Nogueroles M, et al. Prediagnostic plasma bile acid levels and colon cancer risk: A prospective study [J]. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(5): 516-524.
- [70] Liu L, Yang M, Dong W X, et al. Gut dysbiosis and abnormal bile acid metabolism in colitis-associated cancer [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2021, 2021: 6645970.
- [71] Hagiwara T, Kono S, Yin G, et al. Genetic polymorphism in cytochrome P450 7A1 and risk of colorectal cancer: The Fukuoka colorectal cancer study [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(7): 2979-2982.
- [72] Ito H, Matsuo K, Hosono S, et al. Association between CYP7A1 and the risk of proximal colon cancer in Japanese [J]. *Int J Mol Epidemiol Genet*, 2010, 1 1: 35-46.
- [73] Wertheim B C, Smith J W, Fang C M, et al. Risk modification of colorectal adenoma by CYP7A1 Polymorphisms and the role of bile acid metabolism in carcinogenesis [J]. *Cancer Prev Res*, 2012, 5(2): 197-204.
- [74] Cong J J, Liu P P, Han Z L, et al. Bile acids modified by the intestinal microbiota promote colorectal cancer growth by suppressing CD8⁺ T cell effector functions [J]. *Immunity*, 2024, 57(4): 876-889.e11.
- [75] Liu Y J, Zhang S G, Zhou W J, et al. Secondary bile acids and tumorigenesis in colorectal cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 813745.
- [76] Ajouz H, Mukherji D, Shamseddine A. Secondary bile acids: An underrecognized cause of colon cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12: 164.
- [77] Ridlon J M, Kang D J, Hylemon P B. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria [J]. *J Lipid Res*, 2006, 47(2): 241-259.
- [78] Ye C X, Wu C H, Li Y, et al. Traditional medicine Xianglian pill suppresses high-fat diet-related colorectal cancer via inactivating TLR4/MyD88 by remodeling gut microbiota composition and bile acid metabolism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 333: 118411.
- [79] Katona B W, Rath N P, Anant S, et al. Enantiomeric deoxycholic acid: total synthesis, characterization, and preliminary toxicity toward colon cancer cell lines [J]. *J Org Chem*, 2007, 72(24): 9298-9307.
- [80] Alnouti Y. Bile acid sulfation: A pathway of bile acid elimination and detoxification [J]. *Toxicol Sci*, 2009, 108(2): 225-246.
- [81] Zeng H W, Umar S, Rust B, et al. Secondary bile acids and short chain fatty acids in the colon: A focus on colonic microbiome, cell proliferation, inflammation, and cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1214.
- [82] Serfaty L, Bissonnette M, Poupon R. Ursodeoxycholic acid and chemoprevention of colorectal cancer [J]. *Gastroentérologie Clin Biol*, 2010, 34(10): 516-522.
- [83] Qu R Z, Zhang Y, Ma Y P, et al. Role of the gut microbiota and its metabolites in tumorigenesis or development of colorectal cancer [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(23): 2205563.
- [84] Cai H Y, Zhang J H, Liu C, et al. High-fat diet-induced decreased circulating bile acids contribute to obesity associated with gut microbiota in mice [J]. *Foods*, 2024, 13(5): 699.
- [85] Yazici C, Wolf P G, Kim H, et al. Race-dependent association of sulfidogenic bacteria with colorectal cancer [J]. *Gut*, 2017, 66(11): 1983-1994.
- [86] Fu T, Huan T, Rahman G, et al. Paired microbiome and

- metabolome analyses associate bile acid changes with colorectal cancer progression [J]. Cell Rep, 2023, 42(8): 112997.
- [87] Cheng P, Wu J W, Zong G F, et al. Capsaicin shapes gut microbiota and pre-metastatic niche to facilitate cancer metastasis to liver [J]. Pharmacol Res, 2023, 188: 106643.
- [88] Alrefai W A, Gill R K. Bile acid transporters: Structure, function, regulation and pathophysiological implications [J]. Pharm Res, 2007, 24(10): 1803-1823.
- [89] St-Pierre M V, Kullak-Ublick G A, Hagenbuch B, et al. Transport of bile acids in hepatic and non-hepatic tissues [J]. J Exp Biol, 2001, 204(10): 1673-1686.
- [90] Stieger B. *The role of the sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) and of the bile salt export pump (BSEP) in physiology and pathophysiology of bile formation* [M]. Berlin: Springer, 2011: 205-259.
- [91] Myint K, Biswas R, Li Y, et al. Identification of MRP2 as a targetable factor limiting oxaliplatin accumulation and response in gastrointestinal cancer [J]. Sci Rep, 2019, 9: 2245.
- [92] Ballesterio M R, Monte M J, Briz O, et al. Expression of transporters potentially involved in the targeting of cytostatic bile acid derivatives to colon cancer and polyps [J]. Biochem Pharmacol, 2006, 72(6): 729-738.
- [93] Wang W, Xue S, Ingles S A, et al. An association between genetic polymorphisms in the ileal sodium-dependent bile acid transporter gene and the risk of colorectal adenomas [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001, 10(9):931-936.
- [94] Kusters A, Karpen S J. Bile acid transporters in health and disease [J]. Xenobiotica, 2008, 38(7/8): 1043-1071.
- [95] Herraez E, Gonzalez-Sanchez E, Vaquero J, et al. Cisplatin-induced chemoresistance in colon cancer cells involves FXR-dependent and FXR-independent up-regulation of ABC proteins [J]. Mol Pharm, 2012, 9(9): 2565-2576.
- [96] Biswas R, Bugde P, He J, et al. Transport-mediated oxaliplatin resistance associated with endogenous overexpression of MRP2 in caco-2 and PANC-1 cells [J]. Cancers, 2019, 11(9): 1330.
- [97] Benedetti A, Di Sario A, Marucci L, et al. Carrier-mediated transport of conjugated bile acids across the basolateral membrane of biliary epithelial cells [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 1997, 272(6): G1416-G1424.
- [98] Grünhage F, Jungck M, Lamberti C, et al. Effects of common haplotypes of the ileal sodium dependent bile acid transporter gene on the development of sporadic and familial colorectal cancer: A case control study [J]. BMC Med Genet, 2008, 9: 70.
- [99] Lässle C, Mauere B, Marx L, et al. Metabolic surgery reduces CRC disease progression through circulating bile acid diversion [J]. Sci Transl Med, 2025, 17(804): eads9705.
- [100] Dawson P A, Lan T, Rao A. Bile acid transporters [J]. J Lipid Res, 2009, 50(12): 2340-2357.
- [101] Tsuei J, Chau T, Mills D, et al. Bile acid dysregulation, gut dysbiosis, and gastrointestinal cancer [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2014, 239(11): 1489-1504.
- [102] Zhou X M, Levin E J, Pan Y P, et al. Structural basis of the alternating-access mechanism in a bile acid transporter [J]. Nature, 2014, 505(7484): 569-573.
- [103] Raufman J P, Dawson P A, Rao A, et al. Slc10a2-null mice uncover colon cancer-promoting actions of endogenous fecal bile acids [J]. Carcinogenesis, 2015, 36(10): 1193-1200.
- [104] Xu F S, Yu Z M, Liu Y R, et al. A high-fat, high-cholesterol diet promotes intestinal inflammation by exacerbating gut microbiome dysbiosis and bile acid disorders in cholecystectomy [J]. Nutrients, 2023, 15(17): 3829.
- [105] Crosas-Molist E, Fabregat I. Role of NADPH oxidases in the redox biology of liver fibrosis [J]. Redox Biol, 2015, 6: 106-111.
- [106] Giammanco A, Blanc V, Montenegro G, et al. Intestinal epithelial HuR modulates distinct pathways of proliferation and apoptosis and attenuates small intestinal and colonic tumor development [J]. Cancer Res, 2014, 74(18): 5322-5335.
- [107] Martínez-Augustin O, de Medina F S. Intestinal bile acid physiology and pathophysiology [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(37): 5630-5640.
- [108] Binte B, Banerjee R, Hegde M, et al. Exploring bile acid transporters as key players in cancer development and treatment: Evidence from preclinical and clinical studies [J]. Cancer Lett, 2025, 609: 217324.
- [109] Andersen V. Novel understanding of ABC transporters ABCB1/MDR/P-glycoprotein, ABCC2/MRP2, and ABCG2/BCRP in colorectal pathophysiology [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(41): 11862-11876.
- [110] Ghosh S, Singh R, Vanwinkle Z M, et al. Microbial metabolite restricts 5-fluorouracil-resistant colonic tumor progression by sensitizing drug transporters via regulation of FOXO3-FOXO1 axis [J]. Theranostics, 2022, 12(12): 5574-5595.
- [111] Wang Z Y, Sun X T, Feng Y Y, et al. Dihydromyricetin reverses MRP2-induced multidrug resistance by preventing NF-κB-Nrf2 signaling in colorectal cancer cell

- [J]. *Phytomedicine*, 2021, 82: 153414.
- [112] Kip N S. Differential expression of cholangiocyte and ileal bile acid transporters following bile acid supplementation and depletion [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(10): 1440-1446.
- [113] 崔亭亭, 乐音子, 黄玉明, 等. 半夏泻心汤通过调控法尼醇 X 受体介导的胆汁酸代谢改善免疫微环境防治结肠癌 [J]. *中草药*, 2026, 57(9): 3399-3413.
- Cui T T, Le Y Z, Huang Y M, et al. Banxia Xiexin Decoction prevents and treats colorectal cancer by improving immune microenvironment via regulating farnesoid X receptor-mediated bile acid metabolism [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2026, 57(9): 3399-3413.
- [114] Wang Z R, Pang J H, Wang L Y, et al. CEBPB regulates the bile acid receptor FXR to accelerate colon cancer progression by modulating aerobic glycolysis [J]. *Clin Lab Analysis*, 2022, 36(11): e24703.
- [115] Huang X F, Fan M J, Huang W D. Pleiotropic roles of FXR in liver and colorectal cancers [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 543: 111543.
- [116] Lax S, Schauer G, Prein K, et al. 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 [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(10): 2232-2239.
- [117] Selmin O I, Fang C M, Lyon A M, et al. Inactivation of adenomatous polyposis coli reduces bile acid/farnesoid X receptor expression through Fxr gene CpG methylation in mouse colon tumors and human colon cancer cells 1 2 3 [J]. *J Nutr*, 2016, 146(2): 236-242.
- [118] Bailey A M, Zhan L, Maru D P, et al. FXR silencing in human colon cancer by DNA methylation and KRAS signaling [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 306(1): G48-G58.
- [119] Zhang W R, Qin X L, Zhang K X, et al. Microbial metabolite trimethylamine-N-oxide induces intestinal carcinogenesis through inhibiting farnesoid X receptor signaling [J]. *Cell Oncol*, 2024, 47(4): 1183-1199.
- [120] Hotta M, Sakatani T, Ishino K, et al. Farnesoid X receptor induces cell death and sensitizes to TRAIL-induced inhibition of growth in colorectal cancer cells through the up-regulation of death receptor 5 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(4): 824-831.
- [121] Li S, Xu Z S, Guo J, et al. Farnesoid X receptor activation induces antitumour activity in colorectal cancer by suppressing JAK2/STAT3 signalling via transactivation of SOCS3 gene [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(24): 14549-14560.
- [122] Peng Z S, Chen J Y, Drachenberg C B, et al. Farnesoid X receptor represses matrix metalloproteinase 7 expression, revealing this regulatory axis as a promising therapeutic target in colon cancer [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(21): 8529-8542.
- [123] Qiao P F, Li S L, Zhang H G, et al. Farnesoid X receptor inhibits proliferation of human colorectal cancer cells via the *miR-135A1*/CCNG2 signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2018: 2067-2078.
- [124] Lin X L, Xia L, Zhou Y J, et al. Crosstalk between bile acids and intestinal epithelium: Multidimensional roles of farnesoid X receptor and takeda G protein receptor 5 [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(9): 4240.
- [125] Deuschle U, Schüler J, Schulz A, et al. FXR controls the tumor suppressor NDRG2 and FXR agonists reduce liver tumor growth and metastasis in an orthotopic mouse xenograft model [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e43044.
- [126] Sun L L, Cai J, Gonzalez F J. The role of farnesoid X receptor in metabolic diseases, and gastrointestinal and liver cancer [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(5): 335-347.
- [127] Yu J H, Li S, Guo J, et al. Farnesoid X receptor antagonizes Wnt/ β -catenin signaling in colorectal tumorigenesis [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 640.
- [128] Yin Y M, Wang M G, Gu W J, et al. Intestine-specific FXR agonists as potential therapeutic agents for colorectal cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 186: 114430.
- [129] Martinez-Becerra P, Monte I, Romero M R, et al. Up-regulation of FXR isoforms is not required for stimulation of the expression of genes involved in the lack of response of colon cancer to chemotherapy [J]. *Pharmacol Res*, 2012, 66(5): 419-427.
- [130] Kuhls S, Osswald A, Ocvirk S. Bile acids, bile pigments and colorectal cancer risk [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2022, 38(2): 173-178.
- [131] Pang Q, Huang S S, Li X D, et al. Hyodeoxycholic acid inhibits colorectal cancer proliferation through the FXR/EREG/EGFR axis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 12: 1480998.
- [132] Li J Y, Gilliland M III, Lee A A, et al. Secondary bile acids mediate high-fat diet-induced upregulation of R-spondin 3 and intestinal epithelial proliferation [J]. *JCI Insight*, 2024, 9(11): e181492.
- [133] Sun B Y, Xie W W, Li X J, et al. Inulin enhanced rifaximin-inhibited colon cancer pulmonary metastasis by flora-regulated bile acid pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 275: 133582.

- [134] Joyce S A, Gahan C G M. Bile acid modifications at the microbe-host interface: Potential for nutraceutical and pharmaceutical interventions in host health [J]. *Annu Rev Food Sci Technol*, 2016, 7: 313-333.
- [135] Qi Y C, Duan G Z, Wei D B, et al. The bile acid membrane receptor TGR5 in cancer: Friend or foe? [J]. *Molecules*, 2022, 27(16): 5292.
- [136] Zhang H, Xu H J, Zhang C L, et al. Ursodeoxycholic acid suppresses the malignant progression of colorectal cancer through TGR5-YAP axis [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7: 207.
- [137] Fathima A, Jamma T. UDCA ameliorates inflammation driven EMT by inducing TGR5 dependent SOCS1 expression in mouse macrophages [J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 24285.
- [138] Nagathihalli N S, Beesetty Y, Lee W, et al. Novel mechanistic insights into ectodomain shedding of EGFR ligands amphiregulin and TGF- α : Impact on gastrointestinal cancers driven by secondary bile acids [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(7): 2062-2072.
- [139] Liao C Y, Wang D, Qin S Y, et al. Inflammatory-dependent bidirectional effect of bile acids on NLRP3 inflammasome and its role in ameliorating CPT-11-induced colitis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 677738.
- [140] Li C H, Xing X, Li M Z, et al. Bile acids produced by gut microbiota activate TGR5 to promote colorectal liver metastasis progression by inducing MDSCs infiltration in liver [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 158: 114829.
- [141] Petti L, Rizzo G, Rubbino F, et al. Unveiling role of sphingosine-1-phosphate receptor 2 as a brake of epithelial stem cell proliferation and a tumor suppressor in colorectal cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 253.
- [142] Zhang Y H, Cui S X, Wan S B, et al. Increased S1P induces S1PR2 internalization to blunt the sensitivity of colorectal cancer to 5-fluorouracil via promoting intracellular uracil generation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(3): 460-469.
- [143] Guo Z K, Wu X F, Tan M Y, et al. Activation of sphingosine-1-phosphate receptor 2 (S1PR2) upregulates dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) expression in colon cancer cells [J]. *J Adv Res*, 2025, 77: 497-511.
- [144] Luo D D, Guo Z K, Zhao X C, et al. Novel 5-fluorouracil sensitizers for colorectal cancer therapy: Design and synthesis of S1P receptor 2 (S1PR2) antagonists [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 227: 113923.
- [145] Guo Z K, Zhang S, Liu X C, et al. Design, synthesis, and evaluation of JTE-013 derivatives as novel potent S1PR2 antagonists for recovering the sensitivity of colorectal cancer to 5-fluorouracil [J]. *Bioorg Chem*, 2023, 131: 106318.
- [146] Li H, Xing X, Zhang X, et al. Effects of triptolide on the sphingosine kinase-Sphingosine-1-phosphate signaling pathway in colitis-associated colon cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106892.
- [147] Dai S D. Sphingosine kinase 1 is upregulated with lysophosphatidic acid receptor 2 in human colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(8): 2503-2511.
- [148] Habano W, Gamo T, Terashima J, et al. Involvement of promoter methylation in the regulation of Pregnane X receptor in colon cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(1): 81.
- [149] Barrett K G, Fang H L, Kocarek T A, et al. Transcriptional regulation of cytosolic sulfotransferase 1C2 by vitamin D receptor in LS180 human colorectal adenocarcinoma cells [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(8): 1431-1434.
- [150] Liu T Y, Song X L, Khan S, et al. The gut microbiota at the intersection of bile acids and intestinal carcinogenesis: An old story, yet mesmerizing [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(7): 1780-1790.
- [151] Liu Y J, Zhang Q, Lu L, et al. Huang-Qin decoction alleviates deoxycholic acid-induced colorectal cancer in mice by regulating gut microbiota [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 346: 119715.
- [152] Zhou X H, Sun H, Ren J L, et al. Mineral crude drug *mirabilite* (Mangxiao) inhibits the occurrence of colorectal cancer by regulating the Lactobacillus-bile acid-intestinal farnesoid X receptor axis based on multiomics integration analysis [J]. *MedComm*, 2024, 5(5): e556.
- [153] Tang B, Li S P, Li X, et al. Cholecystectomy-related gut microbiota dysbiosis exacerbates colorectal tumorigenesis [J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 7638.
- [154] Zheng Z M, Yuan F W, Li J M, et al. Gut microbiota-mediated bile acid metabolism regulates colorectal cancer liver metastasis by altering neutrophil recruitment [J]. *Cancer Res*, 2025, 85 (21): 4081-4098.
- [155] Nguyen T T, Ung T T, Li S N, et al. Lithocholic acid induces *miR21*, promoting PTEN inhibition via STAT3 and ERK-1/2 signaling in colorectal cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10209.
- [156] Fang C M, Dean J, Smith J W. A novel variant of ileal bile acid binding protein is up-regulated through nuclear factor- κ B activation in colorectal adenocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(19): 9039-9046.
- [157] Sato Y, Kobayashi M, Ohira M, et al. Downregulation of ABCG3 activates MAPK signaling through accumulation of deoxycholic acid in colorectal cancer cells [J]. *Cancer Sci*, 2024, 115(6): 1778-1790.

- [158] Koutsounas I, Giaginis C, Theocharis S. Farnesoid X Receptor (FXR) from normal to malignant state [J]. *Histol Histopathol*, 2012, 27 7: 835-853.
- [159] Zhou M J, Wang D F, Li X, et al. Farnesoid-X receptor as a therapeutic target for inflammatory bowel disease and colorectal cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1016836.
- [160] Li C, Chen T L, Liu J L, et al. FGF19-induced inflammatory CAF promoted neutrophil extracellular trap formation in the liver metastasis of colorectal cancer [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(24): 2302613.
- [161] Pai R, Dunlap D, Qing J, et al. Inhibition of fibroblast growth factor 19 reduces tumor growth by modulating β -catenin signaling [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5086-5095.
- [162] Bai Y P, Shang K, Chen H, et al. FGF-1 /-3/FGFR4 signaling in cancer-associated fibroblasts promotes tumor progression in colon cancer through Erk and MMP-7 [J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(10): 1278-1287.
- [163] Solimando R, Bazzoli F, Ricciardiello L. Chemoprevention of colorectal cancer: A role for ursodeoxycholic acid, folate and hormone replacement treatment? [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011, 25(4/5): 555-568.
- [164] Takada I, Makishima M. Control of inflammatory bowel disease and colorectal cancer by synthetic vitamin D receptor ligands [J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(9): 868-875.

[责任编辑 孙英杰]