

胆汁酸调节鱼类糖脂代谢、免疫及肠道菌群的研究进展

周茜 张俊伟 王升鹏 李超伟 陈松林

RESEARCH PROGRESS ON THE REGULATION OF FISH GLYCOLIPID METABOLISM, IMMUNITY AND INTESTINAL FLORA BY BILE ACIDS

ZHOU Qian, ZHANG Jun-Wei, WANG Sheng-Peng, LI Chao-Wei, CHEN Song-Lin

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7541/2024.2024.0116>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

发酵豆粕替代鱼粉对大口黑鲈幼鱼生长、脂质代谢、血清非特异性免疫及肠道菌群的影响

FERMENTED SOYBEAN MEAL INSTEAD OF FISH MEAL ON GROWTH, LIPID METABOLISM, SERUM NON-SPECIFIC IMMUNITY AND INTESTINAL FLORA OF JUVENILE LARGEMOUTH BASS

水生生物学报. 2022, 46(4): 466–477 <https://doi.org/10.7541/2021.2021.095>

野生和养殖兰州鲇肠道菌群结构的比较

COMPARATIVE STUDY ON INTESTINAL FLORA STRUCTURE OF WILD AND CULTURED *SILURUS LANZHOUENSIS*

水生生物学报. 2023, 47(11): 1734–1744 <https://doi.org/10.7541/2023.2022.0479>

Ppar γ 调控鱼类脂质代谢作用机制的研究进展

RESEARCH PROGRESS IN THE MECHANISM OF Ppar γ REGULATING LIPID METABOLISM OF FISH

水生生物学报. 2024, 48(3): 524–536 <https://doi.org/10.7541/2024.2023.0208>

饲料中添加胆汁酸对欧洲鳗鲡幼鱼肝脏脂肪代谢的影响

DIETARY BILE ACIDS SUPPLEMENTATION ON LIPID METABOLISM IN LIVER OF EUROPEAN EEL (*ANGUILLA ANGUILLA*) JUVENILES

水生生物学报. 2023, 47(3): 515–522 <https://doi.org/10.7541/2023.2022.0035>

咪唑类离子液体长期暴露对鲤肠道形态、氧化应激、免疫和肠道菌群的影响

IMIDAZOLES IONIC LIQUIDS ([C₆mim]Cl, [C₈mim]Cl, [C₁₂mim]Cl) ON INTESTINAL MORPHOLOGY, OXIDATIVE STRESS IMMUNITY AND INTESTINAL MICROFLORA OF COMMON CARP (*CARPIO CARPIO* L.)

水生生物学报. 2024, 48(2): 193–203 <https://doi.org/10.7541/2023.2023.0114>



关注微信公众号，获得更多资讯信息

胆汁酸调节鱼类糖脂代谢、免疫及肠道菌群的研究进展

周茜¹ 张俊炜^{1,2} 王升鹏³ 李超伟^{1,4} 陈松林¹

(1. 中国水产科学研究院黄海水产研究所海水养殖生物育种与可持续产出全国重点实验室, 青岛 266071; 2. 河北大学生命科学学院, 保定 071000; 3. 山东龙昌动物保健品股份有限公司, 德州 253000; 4. 中山大学生命科学学院水生经济动物研究所暨广东省水生经济动物良种繁育重点实验室, 广州 510275)

摘要: 胆汁酸(BAs)是一类两亲性甾醇化合物, 按来源可分为初级胆汁酸和次级胆汁酸, 初级胆汁酸由肝脏中的胆固醇合成后进入肠道, 在肠道中, 初级胆汁酸在回肠末端和结肠上段肠道菌群的作用下转化为次级胆汁酸, 大部分肠道中的胆汁酸在回肠部位通过肝肠循环进入肝脏, 剩余胆汁酸随着粪便等排出体外。研究表明, 胆汁酸在维持鱼类糖脂稳态、提高免疫功能、重塑肠道菌群等方面具有显著效果。不同鱼类中的胆汁酸成分具有物种特异性, 不同胆汁酸的有益效果也因鱼而异, 但是目前对鱼类中胆汁酸的组成、分类及功能知之甚少。文章总结了胆汁酸的组成分类、主要受体、生物学功能及其在鱼类上的研究进展和存在的问题, 以期对鱼类中胆汁酸的进一步研究及其在水产养殖中的高效利用提供参考。

关键词: 胆汁酸; 糖脂代谢; 免疫调控; 肠道菌群; 鱼类养殖

中图分类号: Q486 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-3207(2024)09-1592-11



胆汁酸(BAs)是胆汁的主要成分之一, 按其结构可分为游离胆汁酸和结合胆汁酸: 常见的游离胆汁酸包括胆酸(Cholic acid, CA)、鹅脱氧胆酸(Che-nodeoxycholic acid, CDCA)等。游离胆汁酸可分别与甘氨酸(Glyco-)或牛磺酸(Tauro-)结合生成相应的结合胆汁酸, 包括甘氨胆酸(Glycocholic acid, GCA)、牛磺胆酸(Taurocholic acid, TCA)、甘氨鹅脱氧胆酸(Glycochenodeoxycholic acid, GCDCA)和牛磺鹅脱氧胆酸(Taurochenodeoxycholic acid, TCDCA)等。胆汁酸按来源可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原料进行合成, 次级胆汁酸是初级胆汁酸在肠道菌群的作用下产生的代谢产物(图1)。胆汁酸一般可通过胆固醇7 α -羟化酶(CYP7A1)介导的经典(中性)途径和胆固醇27-羟化酶(CYP27A1)介导的替代(酸性)途径两种方式进行合成。前者主要产生CDCA, 而后者产生CDCA和CA。在人类中, 初级胆汁酸是CA和CDCA, 但在啮齿动物肝脏中, 大多数CDCA被迅速

转化为鼠胆酸 α -MCA (α -muricholic acid)和 β -MCA (β -muricholic acid), 在猪肝脏中, CDCA转化为猪胆酸(Hyocholic acid, HCA)^[1, 2]。但在鱼类肝脏中, CDCA是否发生转化及转化为何种胆汁酸, 目前尚无定论。在肠道中, 初级胆汁酸在回肠末端和结肠上段受到菌群的化学修饰, 通过脱羟基作用促进脱氧胆酸(Deoxycholic acid, DCA)和石胆酸(Lithochalic acid, LCA)等次级胆汁酸的产生及再吸收, 大部分肠道中的胆汁酸在回肠部位重吸收经过血液循环进入肝脏, 剩余胆汁酸随着粪便等排出体外, 保障了胆汁酸池的动态平衡^[1]。不仅如此, 胆汁酸的代谢过程还受到肠道菌群双向调节^[3], 胆汁酸也能通过调节肠道菌群的生长来重塑宿主肠道菌群结构。

胆汁酸通过激活哺乳动物和其他脊椎动物肠道及辅助消化器官的受体, 在消化和吸收、调节葡萄糖稳态及肝肠免疫反应中具有重要作用^[4-6]。研究表明, 胆汁酸能显著提高肉鸡、猪等禽畜的生长性能, 减少肝脏脂质过度沉积, 改善血脂水平^[7, 8],

收稿日期: 2024-03-18; 修订日期: 2024-05-08

基金项目: 山东省“泰山学者青年专家”项目(tsqn202306295); 山东龙昌动物保健品股份有限公司项目(20223702050376)资助 [Supported by the Shandong Provincial “Taishan Scholar Young Experts” Program (tsqn202306295); Shandong Longchang Animal Health Products Co., Ltd. Program (20223702050376)]

通信作者: 周茜(1980—), 女, 研究员, 博士研究生; 主要研究方向为鱼类抗病育种。E-mail: zhouqian@ysfri.ac.cn

同时,胆汁酸能通过调节仔猪的肠道屏障功能,提高肠道免疫,降低肠道炎症和缓解腹泻^[9]。由于胆汁酸的多种益处,引起了水产工作者对胆汁酸的浓厚兴趣。最近的研究表明,胆汁酸对鱼类的生长、代谢、免疫和抗氧化能力、肠道菌群健康均具有有益作用。添加适量胆汁酸对鱼类的代谢、免疫及肠道菌群的调控作用明显,例如大口黑鲈(*Micropterus salmoides*)^[10]、虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)^[11]、大黄鱼(*Larimichthys crocea*)^[12]、草鱼(*Ctenopharyngodon idellus*)^[13]、尼罗罗非鱼(*Oreochromis nilotica*)^[14]、鳊(*Siniperca chuatsi*)^[15]、珍珠龙胆石斑鱼(*Epinephelus lanceolatus*)^[16]、红鳍东方鲀(*Takifugu rubripes*)^[17]、半滑舌鳎(*Cynoglossus semilaevis*)^[18]

等(表 1)。然而过量的胆汁酸会损害胆汁酸的肠肝循环造成胆固醇积累、损伤肝细胞、肝细胞空泡化、线粒体损伤,抑制鱼类的生长^[19]。本文介绍了胆汁酸的组成、功能及其受体介导的调控作用,重点阐述了胆汁酸调控鱼类代谢稳态、改善免疫反应及调节肠道菌群的作用。

1 胆汁酸的物种特异性

胆汁酸组成及含量都具有物种特异性,如人体中主要的胆汁酸是CDCA和CA两种初级胆汁酸,占人体全部胆汁酸的60%以上^[20],而大鼠中初级胆汁酸CA及鼠胆酸(Muricholic acid, MCA)较为丰富,占大鼠全部胆汁酸的70%左右^[21,22]。猪胆汁酸谱中猪

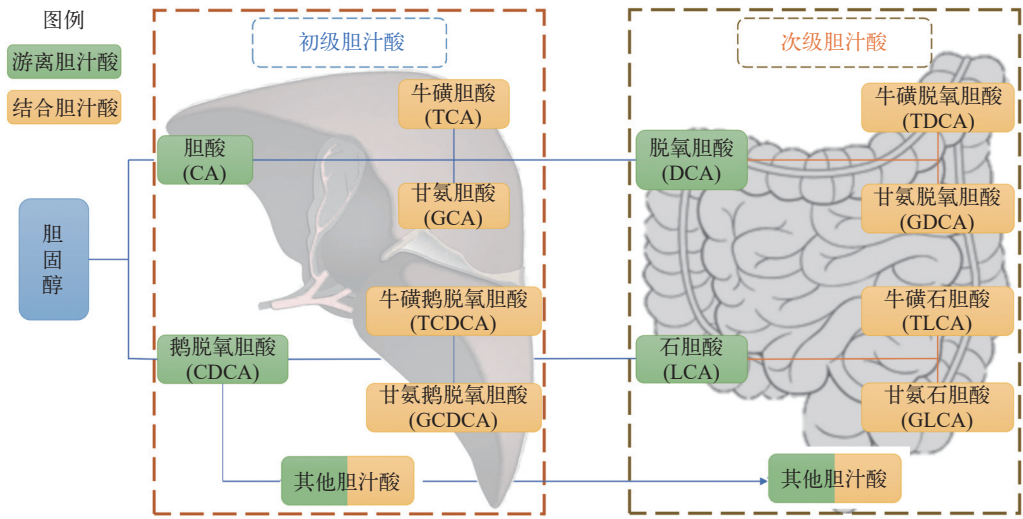


图 1 胆汁酸分类关系图
Fig. 1 Bile acid classification relationship diagram

表 1 外源胆汁酸对鱼类能量代谢和健康状况的主要影响

胆汁酸种类 Bile acid	物种 Species	添加量 Level (mg/kg)	饲喂时间(周) Feeding time (week)	作用 Effect	参考文献 Reference
70.9%猪脱氧胆酸、8.0%猪胆酸和20.2%鹅脱氧胆酸	大口黑鲈	350	8	增重、提高蛋白转化和抗氧化能力	[10]
牛磺胆酸	虹鳟	2000	7	提高脂肪消化率	[11]
鹅脱氧胆酸	大黄鱼	150—450	10	增重和提高抗氧化能力,降低肝脂质	[12]
牛磺胆酸	草鱼	80—320	7	改善生长性能、肠道免疫功能及肠道菌群	[13]
69.9%猪脱氧胆、18.9%鹅脱氧胆酸和7.8%猪胆酸	尼罗罗非鱼	50—1350	9	增重、促进脂质代谢	[14]
70.9%猪脱氧胆酸、8.0%猪胆酸和20.2%鹅脱氧胆酸	鳊	900	8	增重、提高存活率及抗氧化能力,降低肝脂质,改善肠道菌群	[15]
牛磺胆酸	珍珠龙胆石斑鱼	300—1500	8	减少肝脏脂质沉积,减轻炎症反应	[16]
猪脱氧胆酸	红鳍东方鲀	200	8	降低肝脏脂质积累、血清三酰甘油和胆固醇水平	[17]
69.9%猪脱氧胆、18.9%鹅脱氧胆酸和7.8%猪胆酸	半滑舌鳎	300—900	8	增重、提高存活率、肠道抗氧化能力和免疫力,改善肠道菌群	[18]

胆酸类胆汁酸如: 猪脱氧胆酸(Hyodeoxycholic acid, HDCA)、HCA及二者的甘氨酸与牛磺酸缀合的结合型胆汁酸(甘氨酸猪胆酸、甘氨酸猪脱氧胆酸、牛磺猪胆酸、牛磺猪脱氧胆酸)占比近90%, 然而这些胆汁酸在人(8%)和大鼠(2%)中占比很小^[21, 23]。

胆汁酸的成分在不同鱼之间也存在着较大差异(表 2)。在大部分鱼类中, CA与CDCA都是主要的胆汁酸成分, GCA、TCA、GCDCA及TCDCA也在鱼类中广泛分布, 甚至在大菱鲃(*Scophthalmus maximus*)、鲤(*Cyprinus carpio*)中还检测到了鼠胆酸类胆汁酸^[24]。除了上述胆汁酸成分, 草鱼中还包

括牛磺熊脱氧胆酸(Tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)、牛磺脱氧胆酸(Tauroursodeoxycholic acid, TDCA)和牛磺石胆酸(Taurolithocholic acid, TLCA)等^[25]。大菱鲃、虹鳟中还检测到了甘氨酸石胆酸(Glycolithocholic acid, GLCA)和甘氨酸猪胆酸(Glycohyocholic acid, GHCA)等^[24, 26]。鲤胆汁酸成分还包括 GLCA、HDCA和7,12-二酮石胆酸(7,12-diketolithocholic acid, 7,12-KLCA)等^[27]。尼罗罗非鱼的胆汁酸成分为异石胆酸(Isolithocholic acid, isoLCA)、别石胆酸(Allolithocholic acid, ALCA)、别胆酸(Allocholic acid, ACA)、7,12-KLCA和脱甲胆酸(Nor cholic acid, NCA)等^[28]。

2 胆汁酸受体

胆汁酸是一个非典型类固醇的大家族, 它通过

表 2 五种养殖鱼类的胆汁酸成分构成
Tab. 2 Bile acid composition of five cultured fish species

胆汁酸种类 Bile acid	大菱鲃 <i>Scophthalmus maximus</i> ^[24]	草鱼 <i>Ctenopharyngodon idellus</i> ^[25]	虹鳟 <i>Oncorhynchus mykiss</i> ^[26]	鲤 <i>Cyprinus carpio</i> ^[27]	尼罗罗非鱼 <i>Oreochromis nilotica</i> ^[28]
CA	√	√	√	√	√
CDCA	√	√	√	√	√
GCA	√	√	√	√	√
GCDCA	√	√	√	√	√
TCA	√	√	√	√	√
TCDCA	√	√	√	√	√
UDCA					
GUDCA					
TUDCA		√			
DCA			√		√
GDCA			√		
TDCA		√	√		
HCA			√		
GHCA	√		√		
THCA					
HDCA				√	
GHDCA					
THDCA					
ωMCA	√			√	
βMCA					
TβMCA	√			√	
TωMCA	√			√	
LCA		√			
TLCA		√	√		
GLCA	√		√	√	
7,12-KLCA				√	√
isoLCA					√
ALCA					√
ACA					√
NCA					√

与膜受体或核受体结合来发挥其功能。两种主要的胆汁酸激活受体是法尼醇X受体(FXR)和G蛋白偶联受体5 (TGR5/GPBAR1), 它们只被胆汁酸激活。而其他受体, 如组成型雄甾烷受体(CAR)、肝X受体(LXRs)、孕烷X受体(PXR)、孤核受体 γ t (ROR γ t)、1-磷酸鞘氨醇受体2 (S1PR2)和维生素D受体(VDR)等, 除了能被胆汁酸激活, 还具有其他选择性更强的内源性配体。这些胆汁酸受体不仅激动剂各不相同, 而且表达组织也存在差异(表3)。

2.1 胆汁酸核受体

法尼醇X受体(Farnesoid X receptor, FXR)

FXR是核受体转录因子超家族成员之一。与许多核受体一样, FXR包含一个DNA结合域(DBD)、一个配体结合域(LBD)和其他激活域^[29]。FXR是在胃肠道中高度表达的核受体, 胆汁酸是FXR的内源性配体, 其可作为胆汁酸传感器控制胆汁酸的合成, 还可作为葡萄糖、脂质和能量代谢的调节器^[30]。

胆汁酸激活FXR后可以控制胆汁酸的合成、分泌及关键调控基因的转录, 在胆汁酸的肝肠循环、胆汁酸稳态及葡萄糖代谢中起关键调控作用。被胆汁酸激活的FXR能抑制肝细胞中胆固醇7 α -羟化酶基因(*cyp7a1*)和甾醇12 β -羟化酶基因(*cyp8b1*)的转录, 负反馈调节胆汁酸的合成, 维持胆汁酸稳态。FXR的激活也可促进肠道成纤维细胞生长因子15/19 (FGF15/19)和胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)的释放, 它们将其信号传导与靶组织中其他受体的直接作用整合在一起, 对调节脂质和葡萄糖代谢、能量平衡和免疫反应等至关重要^[29]。

肝脏*fxr*也是与鱼类脂质沉积、免疫反应相关的关键基因^[31, 32]。研究表明, FXR负调控磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶(AKT)信

号通路, 是调节武昌鱼(*Megalobrama amblycephala*)、多耙牙鲮(*Paralichthys adspersus*)及珍珠龙胆石斑鱼(褐点石斑鱼♀×龙胆石斑鱼♂)脂质代谢的主要通路^[16, 33]。激活的AKT蛋白激酶能诱导雷帕霉素复合物1 (mTORC1)的激活, 导致其下游固醇调节元件结合蛋白(SREBP1)和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)通路的上调, 以及脂肪合成酶基因(*fas*)的表达^[34, 35], 因此, FXR通过调控PI3K/AKT/mTOR信号通路可负向调节动物的脂质代谢和沉积^[36]。FXR缺乏或抑制会导致肝脏和血浆甘油三酯(Triglycerides, TG)浓度升高, 而在FXR激动剂作用下可减少肝脏脂质积累^[31]。不仅在脂质代谢方面, 在鱼类的免疫反应中FXR也发挥着重要作用。在珍珠龙胆石斑鱼头肾组织中, *FXR*基因的表达显著上调, 降低了促炎细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6)的表达水平, 表明FXR可减轻珍珠龙胆石斑鱼的炎症反应, 在调节珍珠龙胆石斑鱼的免疫反应中可能发挥重要作用^[16]。

其余核受体 PXR是降毒性类固醇如孕烯醇酮16 α -碳甾(PCN)的分子靶点, 可被LCA及其3-酮代谢物激活, LCA作为一种次级胆汁酸, 具有肝毒性, 是潜在的肠道致癌物, 而PXR的激活可以缓解LCA引起的严重肝损伤^[37]。VDR也可以作为LCA的受体, 通过LCA或维生素D激活VDR可诱导细胞色素P450酶基因(*cyp3a*)的体内表达, CYP3A可在肝脏和肠道缓解LCA的毒性, 保护机体免受侵害^[38]。目前在斑马鱼(*Danio rerio*)^[39]、草鱼^[40]上的研究已经表明了PXR能保护机体免受潜在有毒化合物(内源性和外源性)的危害, 但对VDR在鱼类上的作用

表3 不同胆汁酸受体的胆汁酸激动剂及表达组织

Tab. 3 Bile acid agonists and expression tissues of different bile acid receptors

类型Type	受体Receptor	胆汁酸Bile acid	表达组织Expression tissue
核受体	法尼醇X受体(FXR)	CDCA>CA>LCA>DA	肝脏、小肠、髓系细胞、脂肪细胞、骨骼肌
	维生素D受体(VDR)	LCA	小肠、髓系细胞、内分泌组织、肾脏、皮肤
	孕烷X受体(PXR)	3-one LCA、LCA、CDCA、CDA、CA	肝脏、小肠
	组成型雄甾烷受体(CAR)	CA、6-one LCA	肝脏
	肝X受体(LXRs)	Hyo-CDA	肝脏、单核细胞/巨噬细胞、脂肪细胞
	孤核受体 γ t (ROR γ t)	3, 12-oxo-LCA	淋巴细胞
膜受体	G蛋白偶联受体5 (TGR5/GPBAR1)	LCA>CDA>CDCA>UCDA>CA	小肠、髓系细胞、肝脏、脂肪细胞、胆道、中枢神经系统
	VEGF受体	CDCA	胃癌和结肠癌细胞系
	甲酰肽受体1 (FMLP)	CDCA拮抗剂	巨噬细胞
	毒蕈碱受体M2/M3	CDA、LCA	心脏、中枢神经系统
	1-磷酸鞘氨醇受体2 (S1PR2)	GCA、TCA、GCDCA、TCDCA、GCDA、TCDA	肝脏

还知之甚少。

2.2 胆汁酸膜受体

G蛋白偶联受体(G protein-coupled bile acid receptor 1) 胆汁酸的主要细胞膜受体是G蛋白偶联受体5 (TGR5, 又称GPBAR1), TGR5可被脱氧胆酸、石胆酸及其与甘氨酸和牛磺酸的缀合物所激活, 石胆酸和牛磺石胆酸相比其他胆汁酸对激活TGR5具有更高的激活效力。TGR5在回肠、结肠(上皮细胞和内分泌细胞及肠神经元)、胆道系统(胆管细胞)、胆囊、胎盘和脾脏等消化和吸收器官中高表达, 并在每个组织中都有独特的功能, 例如, 在单核细胞中, TGR5抑制NF- κ B介导的炎症, 而在胃神经元中, 它调节蠕动, 在脾脏B细胞中, 它促进能量消耗和胰岛素敏感性^[1]。TGR5还在中枢神经系统的星形胶质细胞、神经元、小胶质细胞及肠神经系统的背根神经节和初级感觉神经元中大量表达^[41], 因此, TGR5也参与神经系统的调节, 如调控食欲, TGR5通过阻断神经元中神经肽的释放, 抑制进食行为^[42], TGR5也在多种免疫细胞中表达, 包括单核细胞和巨噬细胞^[43], 调节肠道巨噬细胞在不同状态下的转变, 进而改善肠道炎症, 调节免疫过程。TGR5被认为是维持肝脏和肠道免疫稳态所必需的受体^[44, 45], 参与调节肠道和肝脏的免疫系统, 有助于维持肠道和肝脏的稳态。

3 胆汁酸在糖脂代谢中的作用

3.1 胆汁酸在脂代谢中的作用

胆汁酸在脂质代谢中起着重要作用, 有助于膳食脂类和脂溶性维生素的溶解、消化和吸收, 维持全身固醇稳态。在肝脏中, 胆汁酸能激活FXR, 进而诱导转运蛋白(BSEP/ABCB11)、(MDR3/MDR2/ABCB4)和(ABCG5/ABCG8)的表达, 这些转运蛋白分别负责将胆盐、磷脂和胆固醇外排到胆道小管中^[46]。同时, 抑制牛磺胆酸共转运蛋白(NTCP)的表达, 从而限制胆汁酸从血液进入肝细胞。因此, 肝脏FXR的激活能促进胆盐外排, 同时减少胆汁酸的合成以及从血液中摄取胆盐。这些变化共同维持了适合胆道和肠道脂质吸收的胆汁酸水平, 同时限制了胆汁酸在肝脏中的积聚, 防止肝脏毒性的发生^[47]。

胆汁酸不仅可以显著提高鱼类消化酶的活性, 促进脂质代谢, 而且可以促进鱼类生长, 显著提高鱼类的肌肉品质, 改善食用口感。Verdegem和朱等^[11, 48]研究表明, 胆汁酸显著提高了大口黑鲈、军曹鱼(*Rachycentron canadum*)和虹鳟肝脏和肠道中脂肪酶的活性, 促进其体内脂肪代谢, 从而提高了鱼类肌肉中的蛋白质含量和品质。Zhang等^[15]的研究发现,

胆汁酸显著提高了鳊肝脏中*fxr*基因的表达水平, 从而诱导小异二聚体伴侣(*shp*)表达上调, 抑制*srebp*的表达, 减少肝脏的脂质合成。此外, 胆汁酸还可通过FXR间接诱导*ppars*表达上调, 促进脂肪酸的氧化。SREBP和PPARs分别是脂质合成相关基因(*fas*)和脂质氧化相关基因(*cpt1*)的转录调节因子^[49], *srebp*和*fas*的mRNA水平显著降低, *ppars*和*cpt1*的mRNA水平显著升高, 直接导致肝脏中脂质含量降低。因此, 胆汁酸可以通过激活FXR来抑制鳊脂肪合成和促进脂肪氧化, 从而减少脂肪沉积^[15]。Xu等^[16]对珍珠龙胆石斑鱼的研究发现, 胆汁酸减少了肝脏中脂质的积累, 改善了肝脏健康状况, 降低了粗脂肪水平, 而且提高了饲料转化率、存活率、增长率等生长指标, 对鱼类的肝脏健康具有显著的改善作用。Li等^[18]的研究也发现胆汁酸显著提高了半滑舌鳎肝脏和肠道蛋白酶、脂肪酶和淀粉酶的活性, 促进了半滑舌鳎的生长。然而, Peng等^[13, 14, 18]研究发现过量的胆汁酸会造成胆汁淤积、抑制草鱼、尼罗罗非鱼、半滑舌鳎等鱼类的生长。这些研究结果表明, 适量的胆汁酸能显著降低海淡水鱼类的肝脏脂肪沉积, 改善肝脏健康, 维持固醇稳态, 促进鱼类生长水平。

3.2 胆汁酸在糖代谢中的作用

胆汁酸不仅参与肝脏脂代谢的调节, 也参与对葡萄糖代谢的调节, 在维持葡萄糖稳态中起着核心作用^[50]。多种胆汁酸具有促进糖原磷酸化酶(Glycogen phosphorylase, GP)将糖原分解为葡萄糖的能力。此外, Fang等^[51]的研究表明, 胆汁酸也能够促进糖原合酶(Glycogen synthase, GS)介导的糖原合成, 进一步支持胆汁酸可能在糖原代谢调控中发挥重要作用。然而, 由于GS参与糖原合成, 而GP参与糖原分解, 因此胆汁酸调节糖代谢的具体机制仍有待进一步探究。

GLP-1是一种促进胰岛素分泌和降低血糖的肠促胰岛素, 在糖代谢中发挥重要作用。GLP-1在肠内分泌L细胞中的表达和分泌并受TGR5^[5]和FXR^[52]这两种胆汁酸受体调控。在肠内分泌L细胞中, 胆汁酸诱导的TGR5信号通路促进了GLP-1的分泌, 而胆汁酸诱导的FXR信号通路抑制了胰高血糖素的转录和GLP-1的产生^[23], 从而调节血糖的稳态, 所以胆汁酸和胆汁酸类似物可用于改善葡萄糖稳态^[53]。Guo等^[10]对大口黑鲈的研究也表明, 摄入高碳水化合物饲料会导致高血糖的发生, 而在添加胆汁酸后显著改善大口黑鲈的血糖水平, 说明胆汁酸能有效调节大口黑鲈的葡萄糖代谢, 维持其葡萄糖稳态; 同时, 胆汁酸可以改善啮齿动物的血糖水平^[23], 表明胆汁酸对动物糖代谢的调节具有普遍作用。

4 胆汁酸在肝肠免疫反应中的作用

胆汁酸具有较强的抗炎特性,可抑制细胞炎症反应和巨噬细胞活化,在调节肝脏免疫稳态中起着重要作用。肝脏通过产生补体因子(Complement, C)、急性期蛋白(Acute phase protein, APP)、细胞因子(Cytokine, CK)和趋化因子(Chemokines)等免疫系统分子,保护机体免受饮食或肠道细菌入侵诱发的潜在炎症^[54]。研究表明, LCA的两种不同代谢产物3-氧邻胆酸(3-oxoLCA)和异别石胆酸(IsoalloLCA)可调节小鼠T细胞功能^[55],增强抗炎性T细胞的分化^[56]。3-oxoLCA可能通过与ROR γ t相互作用,抑制其转录活性从而抑制T_H17细胞分化。IsoalloLCA通过提高线粒体ROS产量、增加*foxp3*启动子区域的H3K27乙酰化来促进T_{reg}细胞分化。T_{reg}细胞主要分泌抗炎细胞因子,发挥着负性免疫调节作用,具有免疫抑制功能; T_H17细胞能产生炎症因子促进炎症,在防御细胞外病原体中发挥作用,二者平衡一旦被破坏,将有可能引起自身免疫性疾病^[55, 57]。研究揭示了3-oxoLCA及isoalloLCA可在小鼠体内直接调控T_H17和T_{reg}细胞平衡,从而调控宿主免疫,塑造机体免疫系统^[55]。

胆汁酸还可激活免疫细胞中具有不同生理效应的特定受体,尤其是 TGR5 和 FXR,从而间接减轻炎症作用并调节免疫反应^[55]。TGR5对肠道功能影响的研究表明,其被激活后,可减轻小鼠结肠炎模型中促炎性细胞因子的产生。FXR能在单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和自然杀伤T细胞等髓系细胞中表达^[58]。树突状细胞中的FXR信号通路通过降低IL-6、IL-1 β 、IL-1 α 和TNF- α 来产生抗炎作用;自然杀伤T细胞介导的FXR激活也通过干扰素 γ (IFN- γ)和TNF- α 的减少,IL-10的增加来表现抗炎作用^[45]。此外,自然杀伤T细胞中FXR激活后,可以促进*shp*的表达,从而通过降低NF- κ B信号通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)来抑制促炎细胞因子的产生^[59]。在喂食奥贝胆酸(Obeticholic acid, OCA)的小鼠中检测到FXR的激活,减轻了葡聚糖硫酸钠或三硝基苯磺酸所诱导的结肠炎,维持肠上皮屏障的完整性,并且其可直接作用在免疫系统的细胞上,抑制促炎细胞因子的产生,保护肠道健康。

溶菌酶和免疫球蛋白在鱼类的先天免疫中发挥着重要作用,胆汁酸能增强鱼类的溶菌酶活性,提高免疫球蛋白及白细胞含量。血浆溶菌酶活性被认为是对细菌病原体的一种屏障防御,可以降低疾病的发病率,白细胞被认为是所有免疫反应的脊梁,包括淋巴细胞、吞噬细胞(单核细胞和中性粒

细胞)^[60]。研究发现适量胆汁酸可显著提高大口黑鲈和异育银鲫(*Carassius auratus gibelio*)的溶菌酶活性,表明添加胆汁酸可以增强非特异性免疫能力^[10];而且适量胆汁酸能显著提高异育银鲫血液中白细胞的含量,增强机体免疫力^[61]。大口黑鲈饲喂胆汁酸后血浆中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)活性和葡萄糖含量显著降低,表明胆汁酸可改善大口黑鲈高淀粉饮食引起的肝脏损伤;同时,其血浆中甘油三酯和总胆固醇含量显著提高,血浆免疫球蛋白计数、溶菌酶活性和白细胞计数亦均显著提高^[10]。大口黑鲈肝脏石蜡切片结果也显示饲喂胆汁酸组较正常饮食组肝脏组织病理改变明显减轻,表明胆汁酸可诱导先天免疫反应,增强大口黑鲈的非特异性免疫^[10]。胆汁酸也显著提高了半滑舌鳎肠道中溶菌酶(LZM)活性、免疫球蛋白M(IgM)和补体3(C3)含量,显著降低了碱性磷酸酶(AKP)活性,表明胆汁酸可以改善半滑舌鳎的健康状况,增强和应对炎症反应和疾病的免疫能力;同时,胆汁酸能显著提高黏膜屏障相关基因的表达水平,提示胆汁酸可以使半滑舌鳎的肠上皮连接更加紧密,进而促进肠黏膜屏障功能^[18, 62]。

抗氧化能力是重要的非特异性防御之一,抗氧化能力的增强往往意味着免疫状态的增强^[63]。动物细胞生存需要适当的氧化与抗氧化平衡,当大量自由基产生,超过机体的抗氧化能力时,就会造成氧化损伤,影响动物机体的正常代谢功能及自我修复机能。鱼类也有自己的抗氧化防御系统。研究表明,适量胆汁酸可显著降低乌鳢(*Channa argus*)肠道丙二醛(MDA)含量^[64],提高大口黑鲈、大黄鱼肠道和血浆中过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)的活性^[10, 12],从而促进鱼类代谢过程中产生的有害物质分解。胆汁酸也提高了鳊肠道和血浆中CAT、SOD的水平^[15]、肠道和血浆中过氧化氢酶和超氧化物歧化酶的水平,降低了MDA的水平,表明其抗氧化能力显著增强。半滑舌鳎添加胆汁酸组中肠道的SOD、CAT、总抗氧化能力(TOAC)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)活性显著提高,MDA含量显著降低。

通过提高鱼类器官的抗氧化能力及免疫功能,胆汁酸显著提高了半滑舌鳎、鳊等鱼类的存活率^[15, 16, 18]。然而过量的胆汁酸会引起尼罗罗非鱼肝脏空泡化^[14]、造成大口黑鲈及珍珠龙胆石斑鱼肝脏损伤(血清肝功能指标AST、ALT升高)和肝脏炎症(炎症因子上调表达)^[13, 16]。上述研究表明适量的胆汁酸添加有助于增强鱼类的免疫和抗氧化能力,促进肝肠健康。

5 胆汁酸与肠道菌群的双向调控

肠道菌群被认为是一种代谢“器官”,有助于宿主从食物中获取营养和能量,而且具有产生生物活性化合物的巨大潜力,这些化合物能激活各种细胞中的同源受体向宿主发出信号^[65],调节宿主的代谢。肠道菌群产生的一类重要代谢物是胆汁酸,初级胆汁酸由肝脏中胆固醇合成,在肠道中被肠道菌群进一步代谢为次级胆汁酸^[4]。FXR和TGR5可通过调节胆汁酸的信号转导特性和宿主中的许多代谢途径来完成这些生物转化。同时,胆汁酸也可以通过激活小肠内固有的免疫基因直接或间接地改变肠道菌群的组成。

5.1 肠道菌群调控次级胆汁酸代谢

胆汁酸的合成包括至少17种不同酶催化的多个反应步骤^[66]。胆汁酸合成分为经典途径和替代途径,CYP7A1是胆汁酸合成经典途径的限速酶,决定胆汁酸的产生量。替代途径则由CYP27A1启动,合成过程中形成的27羟基胆固醇(27-Hydroxycholesterol)被氧固醇7 α -羟化酶(CYP7B1)进一步羟基化,产生CDCA。肠道菌群可以通过调节*cyp7a1*、*cyp27a1*和*cyp7b1*等基因的表达来调控胆汁酸的合成^[4]。肠道菌群对胆汁酸的修饰作用还包括对胆汁酸的早期解偶联、脱氢作用、脱羟基作用及差向异构。次级胆汁酸代谢的第一步是具有胆盐水解酶(BSH)活性的细菌水解胆汁酸的氨基酸部分,胆盐水解酶在肠道菌群中广泛表达,并在宿主回肠和结肠中富集,发挥解偶联作用。细菌进一步使解偶联胆汁酸的类固醇脱羟基和异构化,初级胆汁酸CA和CDCA被转化为次级胆汁酸DCA和LCA。

5.2 胆汁酸调控肠道菌群

肠道菌群和胆汁酸之间存在复杂的相互作用。胆汁酸通过促进细菌生长或者抑制其他胆汁酸敏感细菌的生长来塑造肠道菌群。胆汁酸不仅具有直接的抗菌作用,即通过其洗涤剂特性破坏细胞膜,而且还能通过FXR和TGR5调节宿主的免疫系统间接影响肠道菌群,在调节肠道菌群稳态中发挥重要作用^[67]。

高浓度疏水性胆汁酸主要通过细胞膜损伤来发挥直接抗菌活性,非结合胆汁酸通常比相应的结合形式具有更高的疏水性,而次级胆汁酸比相应的初级胆汁酸具有更高的疏水性。CA能改变大鼠肠道菌群组成,提高厚壁菌门/拟杆菌的比例及7 α -脱羟基细菌和梭菌属的丰度,以改变肠道环境。DCA毒性极强,可显著抑制许多肠道细菌的生长,包括脆弱拟杆菌、产气荚膜梭菌、双歧杆菌和乳酸杆

菌^[4]。也有研究表明,革兰阴性细菌比革兰阳性细菌对胆汁酸的抗性更强。一方面,肠道内胆汁酸水平较低有利于肠道菌群中革兰阴性细菌的生长,其中也包括许多潜在的病原体。另一方面,肠道中高水平的胆汁酸可能促进革兰阳性细菌的生长,以抑制革兰阴性细菌的生长。因此,胆汁酸的丰度和组成对肠道菌群的调节也非常重要^[47]。高脂肪饮食的*fxr*缺陷小鼠与相同饮食的野生型小鼠相比,厚壁菌门的相对丰度增加,拟杆菌门的丰度降低;血清和盲肠中的胆汁酸谱也随着牛磺 β 鼠胆酸和 β 鼠胆酸水平的升高而改变,这可能是由于初级胆汁酸转化为次级胆汁酸的生物转化减少。缺乏FXR的小鼠中初级胆汁酸的积累表明,在缺乏FXR的情况下,肠道菌群可能降低了胆汁酸的代谢能力。无菌*fxr*缺陷小鼠表现出与野生型小鼠相似的胆汁酸谱,这表明FXR介导的对胆汁酸组成的影响依赖于肠道菌群^[68]。

在鱼类中,胆汁酸具有一定的抗菌活性和益生菌特性,可以降低某些潜在致病菌的丰度,重塑肠道菌群,改善鱼类肠道健康状况^[18]。草鱼的研究结果显示,LCA可以改变肠道菌群的组成,提高变形杆菌属(*Proteus*)和厚壁菌门(Firmicutes)的相对丰度,降低梭杆菌门(*Fusobacteria*)的相对丰度^[25]。鳊的研究中也观察到类似的结果,胆汁酸提高了厚壁菌门中乳酸菌(*Lactobacilli*)的丰度,表明乳酸菌可能参与调控肠道健康^[15]。乳酸菌是一种常见的产酸菌种,通过发酵产生乳酸^[69],其机制可能是通过产生乳酸,导致肠道内pH降低,有利于肠道内有益菌(如乳酸菌、双歧杆菌等)的生长,抑制有害菌(如弧菌、螺旋菌等)的生长,形成良性循环,促进肠绒毛的发育,进而导致鱼类肠道内壁肠绒毛更长和隐窝更深,更有利于营养物质的吸收^[70]。综上所述,胆汁酸可通过调节肠道菌群来改善鱼类肠道健康。

Li等^[62]在半滑舌鲷中的研究发现,胆汁酸能通过调节肠道菌群的相对丰度来改善肠道屏障功能。在哺乳动物中,胆汁酸与肠道菌群的相互作用有助于改善宿主的健康状态,与哺乳动物相比,鱼类的肠道免疫较不发达,其总体健康状况及抵抗感染和环境应激源的能力与肠道生物多样性高度相关。在添加胆汁酸后,肠道中弧菌(*Vibrio*)、醋酸杆菌(*Cetobacterium*)、螺旋菌(*Brevinema*)和短芽孢杆菌(*Brevibacillus*)的相对丰度占主导地位(约80%)。胆汁酸具有促进有益菌生长的特性,能促进肠道内代谢胆汁酸的菌群的生长^[71]。潜在致病菌方面,弧菌是水生鱼类宿主中重要的致病菌,胆汁酸的加入显著降低了弧菌的相对丰度,降低了与肠道免疫功能

能呈负相关的螺旋菌相对丰度, 表明胆汁酸可以促进半滑舌鳎肠道内有益菌的生长, 抑制有害菌, 从而促进鱼体肠道健康^[62]。

6 展望

综上所述, 胆汁酸能够增强鱼类消化能力, 减少肝脏脂质积累, 维持糖脂稳态, 促进鱼类生长; 同时能够减少炎症的发生, 增强抗氧化能力, 提高鱼类免疫力; 胆汁酸还具有重塑鱼类肠道菌群结构, 促进鱼类肠道健康的作用。因此, 胆汁酸在鱼类养殖产业中具有较大的应用潜力。然而, 目前对于鱼类胆汁酸的认识和研究不足, 严重限制了胆汁酸的科学应用。首先, 大部分养殖鱼类胆汁酸的种类及功能仍不清楚, 哪些胆汁酸成分调控代谢和免疫, 以及各种胆汁酸的具体功能, 有待进一步研究。其次, 鱼类胆汁酸对于糖脂代谢、免疫调节的作用机制仍不清楚; 第三, 调节肠道菌群和胆汁酸的相互作用是发挥胆汁酸功效的高效方法, 然而目前对于鱼类胆汁酸、宿主和肠道菌群的复杂关系了解甚少。最后, 不同添加量的胆汁酸作用效果差异显著, 促进鱼类健康养殖的最适添加量, 仍有待进一步摸索。因此, 综合运用代谢组学、宏基因组学、功能基因组学等多组学技术和生理生化分析技术, 对胆汁酸的组成、功能及其与宿主代谢、免疫功能之间的关系进行全面深入研究, 进而建立胆汁酸调控鱼类生长及抗病的策略和方法, 将极大地促进胆汁酸在鱼类养殖产业中的高效应用, 为鱼类养殖产业高质量发展提供理论和技术支撑。

(作者声明本文符合出版伦理要求)

参考文献:

- [1] Collins S L, Stine J G, Bisanz J E, *et al.* Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2023, **21**(4): 236-247.
- [2] Chen L, Jiao T, Liu W, *et al.* Hepatic cytochrome P450 8B1 and cholic acid potentiate intestinal epithelial injury in colitis by suppressing intestinal stem cell renewal [J]. *Cell Stem Cell*, 2022, **29**(9): 1366-1381.
- [3] Perino A, Schoonjans K. Metabolic Messengers: bile acids [J]. *Nature Metabolism*, 2022, **4**(4): 416-423.
- [4] Cai J, Sun L, Gonzalez F J. Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis [J]. *Cell Host & Microbe*, 2022, **30**(3): 289-300.
- [5] Jia W, Li Y, Cheung K C, *et al.* Bile acid signaling in the regulation of whole body metabolic and immunological homeostasis [J]. *Science China Life Sciences*, 2023(67): 865-878.
- [6] Cai J, Rimal B, Jiang C, *et al.* Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease [J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2022(237): 108238.
- [7] Yang B, Huang S, Zhao G, *et al.* Dietary supplementation of porcine bile acids improves laying performance, serum lipid metabolism and cecal microbiota in late-phase laying hens [J]. *Animal Nutrition*, 2022(11): 283-292.
- [8] Ge X K, Li L, Ma X J, *et al.* Effects of adding bile acids to diets with different fat levels on liver and lipid metabolism of broiler chickens [J]. *Jiangsu Agricultural Sciences*, 2019, **47**(21): 236-241. [葛晓可, 李璐, 马晓娇, 等. 不同油脂水平日粮添加胆汁酸对肉鸡肝脏及其脂代谢的影响 [J]. *江苏农业科学*, 2019, **47**(21): 236-241.]
- [9] Song M, Zhang F, Chen L, *et al.* Dietary chenodeoxycholic acid improves growth performance and intestinal health by altering serum metabolic profiles and gut bacteria in weaned piglets [J]. *Animal Nutrition*, 2021, **7**(2): 365-375.
- [10] Guo J L, Kuang W M, Zhong Y F, *et al.* Effects of supplemental dietary bile acids on growth, liver function and immunity of juvenile largemouth bass (*Micropterus salmoides*) fed high-starch diet [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2020(97): 602-607.
- [11] Verdegem M, Weththasinghe P, Schrama J. The effect of dietary non-starch polysaccharide level and bile acid supplementation on fat digestibility and the bile acid balance in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Aquaculture*, 2020(523): 735174.
- [12] Ding T, Xu N, Liu Y, *et al.* Effect of dietary bile acid (BA) on the growth performance, body composition, antioxidant responses and expression of lipid metabolism-related genes of juvenile large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) fed high-lipid diets [J]. *Aquaculture*, 2020(518): 734768.
- [13] Peng X R, Feng L, Jiang W D, *et al.* Supplementation exogenous bile acid improved growth and intestinal immune function associated with NF- κ B and TOR signalling pathways in on-growing grass carp (*Ctenopharyngodon idella*): Enhancement the effect of protein-sparing by dietary lipid [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2019(92): 552-569.
- [14] Jiang M, Wen H, Gou G, *et al.* Preliminary study to evaluate the effects of dietary bile acids on growth performance and lipid metabolism of juvenile genetically improved farmed tilapia (*Oreochromis niloticus*) fed plant ingredient - based diets [J]. *Aquaculture Nutrition*, 2018, **24**(4): 1175-1183.
- [15] Zhang Y, Feng H, Liang X F, *et al.* Dietary bile acids reduce liver lipid deposition via activating farnesoid X receptor, and improve gut health by regulating gut microbiota in Chinese perch (*Siniperca chuatsi*) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2022(121): 265-275.
- [16] Xu J, Yao X, Li X, *et al.* Farnesoid X receptor regulates PI3K/AKT/mTOR signaling pathway, lipid metabolism,

- and immune response in hybrid grouper [J]. *Fish Physiology and Biochemistry*, 2022, **48**(6): 1521-1538.
- [17] Liao Z, Sun B, Zhang Q, *et al.* Dietary bile acids regulate the hepatic lipid homeostasis in tiger puffer fed normal or high-lipid diets [J]. *Aquaculture*, 2020(519): 734935.
- [18] Li Y, Wang S, Hu Y, *et al.* Dietary bile acid supplementation reveals beneficial effects on intestinal healthy status of tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2021(116): 52-60.
- [19] Wang L, Sagada G, Wang C, *et al.* Exogenous bile acids regulate energy metabolism and improve the health condition of farmed fish [J]. *Aquaculture*, 2023(562): 738852.
- [20] Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2018, **15**(2): 111-128.
- [21] Spinelli V, Lalloyer F, Baud G, *et al.* Influence of Roux-en-Y gastric bypass on plasma bile acid profiles: a comparative study between rats, pigs and humans [J]. *International Journal of Obesity*, 2016, **40**(8): 1260-1267.
- [22] Yang T, Shu T, Liu G, *et al.* Quantitative profiling of 19 bile acids in rat plasma, liver, bile and different intestinal section contents to investigate bile acid homeostasis and the application of temporal variation of endogenous bile acids [J]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2017(172): 69-78.
- [23] Zheng X, Chen T, Jiang R, *et al.* Hyocholic acid species improve glucose homeostasis through a distinct TGR5 and FXR signaling mechanism [J]. *Cell Metabolism*, 2021, **33**(4): 791-803.
- [24] Yao T, Wei X, Xue M, *et al.* Contour identification and analysis of bile acids in bile and plasma of *Scophthalmus maximus* [J]. *Journal of Animal Nutrition*, 2020, **32**(12): 5816-5826. [姚婷, 韦娴, 薛敏, 等. 大菱鲆胆汁和血浆中的胆汁酸轮廓分析 [J]. 动物营养学报, 2020, **32**(12): 5816-5826.]
- [25] Xiong F, Wu S G, Zhang J, *et al.* Dietary bile salt types influence the composition of biliary bile acids and gut microbiota in grass carp [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018(9): 2209.
- [26] Staessen T W, Verdegem M C, Nederlof M A, *et al.* Effect of type of dietary non-protein energy source (starch vs. fat) on the body bile acid pool size and composition, faecal bile acid loss and bile acid synthesis in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *Aquaculture Nutrition*, 2021, **27**(3): 865-879.
- [27] Wei X, Yao T, Fall F N, *et al.* An integrated bile acids profile determination by UHPLC-MS/MS to identify the effect of bile acids supplement in high plant protein diet on common carp (*Cyprinus carpio*) [J]. *Foods*, 2021, **10**(10): 2465.
- [28] Li M. Mechanisms of *Bacillus cereus* on regulating immunity and lipid metabolism in Nile tilapia [D]. Shanghai: East China Normal University, 2022: 11-14. [李淼. 蜡样芽孢杆菌调节罗非鱼免疫及脂代谢的机制探究 [D]. 上海: 华东师范大学, 2022: 11-14.]
- [29] Chiang J Y. Recent advances in understanding bile acid homeostasis [J]. *F1000Research*, 2017: 6.
- [30] Chiang J Y. Bile acid metabolism and signaling in liver disease and therapy [J]. *Liver Research*, 2017, **1**(1): 3-9.
- [31] Tian J J, Jin Y Q, Yu E M, *et al.* Farnesoid X receptor is an effective target for modulating lipid accumulation in grass carp, *Ctenopharyngodon idella* [J]. *Aquaculture*, 2021(534): 736248.
- [32] Wu K, Zhao T, Hogstrand C, *et al.* FXR-mediated inhibition of autophagy contributes to FA-induced TG accumulation and accordingly reduces FA-induced lipotoxicity [J]. *Cell Communication and Signaling*, 2020(18): 1-16.
- [33] Ji K, Liang H, Ren M, *et al.* The immunoreaction and antioxidant capacity of juvenile blunt snout bream (*Megalobrama amblycephala*) involves the PI3K/Akt/Nrf2 and NF- κ B signal pathways in response to dietary methionine levels [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2020(105): 126-134.
- [34] Liu D, Han C, Wan H, *et al.* Effects of inhibiting PI3K-Akt-mTOR pathway on lipid metabolism homeostasis in goose primary hepatocytes [J]. *Animal*, 2016, **10**(8): 1319-1327.
- [35] Saxton R A, Sabatini D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease [J]. *Cell*, 2017, **168**(6): 960-976.
- [36] Ricoult S J, Yecies J L, Ben-Sahra I, *et al.* Oncogenic PI3K and K-Ras stimulate de novo lipid synthesis through mTORC1 and SREBP [J]. *Oncogene*, 2016, **35**(10): 1250-1260.
- [37] Liang H, Yang X, Li H, *et al.* Schisandrol B protects against cholestatic liver injury by inhibiting pyroptosis through pregnane X receptor [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2022(204): 115222.
- [38] Little M, Dutta M, Li H, *et al.* Understanding the physiological functions of the host xenobiotic-sensing nuclear receptors PXR and CAR on the gut microbiome using genetically modified mice [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, **12**(2): 801-820.
- [39] Hu J, Tian J, Zhang F, *et al.* Pxr-and Nrf2-mediated induction of ABC transporters by heavy metal ions in zebrafish embryos [J]. *Environmental Pollution*, 2019(255): 113329.
- [40] Ma J G, Zhou C E, Li X Y. Effects of the treatment of imidazolium ionic liquids on gene expression of cytochrome P450 3A and pregnane X receptor (PXR) in *Ctenopharyngodon idellus* [J]. *Journal of Aquatic Ecology*, 2013, **34**(6): 70-75. [马军国, 周春娥, 李效宇. 咪唑类离子液体处理对草鱼 CYP3A 和 PXR 基因表达的影响 [J]. 水生生态学杂志, 2013, **34**(6): 70-75.]
- [41] Lieu T, Jayaweera G, Zhao P, *et al.* The bile acid receptor TGR5 activates the TRPA1 channel to induce itch in

- mice [J]. *Gastroenterology*, 2014, **147**(6): 1417-1428.
- [42] Perino A, Velazquez-Villegas L A, Bresciani N, *et al.* Central anorexigenic actions of bile acids are mediated by TGR5 [J]. *Nature Metabolism*, 2021, **3**(5): 595-603.
- [43] Keitel V, Gertzen C G, Spomer L, *et al.* TGR5 (GPBAR1) in the liver [J]. *The Liver: Biology and Pathobiology*, 2020(24): 286-298.
- [44] Biagioli M, Carino A, Cipriani S, *et al.* The bile acid receptor GPBAR1 regulates the M1/M2 phenotype of intestinal macrophages and activation of GPBAR1 rescues mice from murine colitis [J]. *The Journal of Immunology*, 2017, **199**(2): 718-733.
- [45] Fiorucci S, Biagioli M, Zampella A, *et al.* Bile acids activated receptors regulate innate immunity [J]. *Frontiers in Immunology*, 2018(9): 1853.
- [46] Yang X L, Tian S C, Pang B, *et al.* Advanced progression in the mechanism of bile acid metabolism targeting FXR [J]. *Hans Journal of Biomedicine*, 2018, **8**(4): 62-68. [杨修利, 田思聪, 庞博, 李宝龙, 单毓娟. 以FXR为核心的胆汁酸代谢机制研究进展 [J]. *生物医学*, 2018, **8**(4): 62-68.]
- [47] Ye Q L, Wang M G, Mao D W, *et al.* Role of bile acids in enterohepatic circulation and mechanism of action of traditional Chinese medicine in regulating bile acids [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2020, **36**(11): 2617-2620. [叶倩伶, 王明刚, 毛德文, 等. 胆汁酸在肝肠循环中的作用及中药参与其调控的相关机制 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, **36**(11): 2617-2620.]
- [48] Zhu L, Cheng J, Wang Z Q, *et al.* Effects of bile acids on growth performance, body shape index and muscle nutritional components of *California seabass* [J]. *China Feed*, 2017(1): 28-32. [朱龙, 程洁, 王竹青, 等. 胆汁酸对加州鲈生长性能、形体指数及肌肉营养成分的影响 [J]. *中国饲料*, 2017(1): 28-32.]
- [49] Gu H, An H J, Gwon M G, *et al.* The effects of synthetic srebp-1 and ppar- γ decoy oligodeoxynucleotide on acne-like disease in vivo and in vitro via lipogenic regulation [J]. *Biomolecules*, 2022, **12**(12): 1858.
- [50] Kim H, Fang S. Crosstalk between FXR and TGR5 controls glucagon-like peptide 1 secretion to maintain glycemic homeostasis [J]. *Laboratory Animal Research*, 2018(34): 140-146.
- [51] Duboc H, Taché Y, Hofmann A F. The bile acid TGR5 membrane receptor: from basic research to clinical application [J]. *Digestive and Liver Disease*, 2014, **46**(4): 302-312.
- [52] Trabelsi M S, Daoudi M, Prawitt J, *et al.* Farnesoid X receptor inhibits glucagon-like peptide-1 production by enteroendocrine L cells [J]. *Nature Communications*, 2015, **6**(1): 7629.
- [53] Ploton M, Mazuy C, Gheeraert C, *et al.* The nuclear bile acid receptor FXR is a PKA-and FOXA2-sensitive activator of fasting hepatic gluconeogenesis [J]. *Journal of Hepatology*, 2018, **69**(5): 1099-1109.
- [54] Parlar Y E, Ayar S N, Cagdas D, *et al.* Liver immunity, autoimmunity, and inborn errors of immunity [J]. *World Journal of Hepatology*, 2023, **15**(1): 52.
- [55] Hang S, Paik D, Yao L, *et al.* Bile acid metabolites control T_H17 and T_{reg} cell differentiation [J]. *Nature*, 2019, **576**(7785): 143-148.
- [56] Li W, Hang S, Fang Y, *et al.* A bacterial bile acid metabolite modulates Treg activity through the nuclear hormone receptor NR4A1 [J]. *Cell Host & Microbe*, 2021, **29**(9): 1366-1377.
- [57] Bai X, Liu P, Shen H, *et al.* Water-extracted *Lonicera japonica* polysaccharide attenuates allergic rhinitis by regulating NLRP3-IL-17 signaling axis [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2022(297): 120053.
- [58] Fiorucci S, Carino A, Baldoni M, *et al.* Bile acid signaling in inflammatory bowel diseases [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2021(66): 674-693.
- [59] Calzadilla N, Comiskey S M, Dudeja P K, *et al.* Bile acids as inflammatory mediators and modulators of intestinal permeability [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022(13): 1021924.
- [60] Awad E, Awaad A. Role of medicinal plants on growth performance and immune status in fish [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2017(67): 40-54.
- [61] He J. The effects of bile acids supplementation on the growth, oxidative damagerepair, endogenous bile acid metabolism, and CyHV-2 immune protectionof allogoyogenetics silver crucian carp *Carassius auratus gibelio* [D]. Suzhou: Suzhou University, 2018: 57. [何杰. 饲料添加胆汁酸对异育银鲫生长、氧化损伤修复、内源胆汁酸代谢以及CyHV-2免疫保护作用的影响 [D]. 苏州: 苏州大学, 2018: 57.]
- [62] Yin P, Xie S, Zhuang Z, *et al.* Dietary supplementation of bile acid attenuate adverse effects of high-fat diet on growth performance, antioxidant ability, lipid accumulation and intestinal health in juvenile largemouth bass (*Micropterus salmoides*) [J]. *Aquaculture*, 2021(531): 735864.
- [63] Zhang Y, Liang X F, He S, *et al.* Effects of long-term low-concentration nitrite exposure and detoxification on growth performance, antioxidant capacities, and immune responses in Chinese perch (*Siniperca chuatsi*) [J]. *Aquaculture*, 2021(533): 736123.
- [64] Hou Y, Hou Y, Yao L, *et al.* Effects of chromium yeast, tributyrin and bile acid on growth performance, digestion and metabolism of *Channa argus* [J]. *Aquaculture Research*, 2019, **50**(3): 836-846.
- [65] De Vos W M, Tilg H, Van Hul M, *et al.* Gut microbiome and health: mechanistic insights [J]. *Gut*, 2022, **71**(5): 1020-1032.
- [66] De Aguiar Vallim T Q, Tarling E J, Edwards P A. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism [J]. *Cell*

- Metabolism*, 2013, **17**(5): 657-669.
- [67] Ridlon J M, Alves J M, Hylemon P B, *et al.* Cirrhosis, bile acids and gut microbiota: unraveling a complex relationship [J]. *Gut Microbes*, 2013, **4**(5): 382-387.
- [68] Devkota S, Wang Y, Musch M W, *et al.* Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in Il10^{-/-} mice [J]. *Nature*, 2012, **487**(7405): 104-108.
- [69] Veeravalli S, Mathews A P. Continuous fermentation of xylose to short chain fatty acids by *Lactobacillus buchneri* under low pH conditions [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2018(337): 764-771.
- [70] Zhang Y, Liang X-F, He S, *et al.* Effects of high carbohydrate diet-modulated microbiota on gut health in Chinese perch [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020(11): 575102.
- [71] Urdaneta V, Casadesús J. Interactions between bacteria and bile salts in the gastrointestinal and hepatobiliary tracts [J]. *Frontiers in Medicine*, 2017(4): 163.

RESEARCH PROGRESS ON THE REGULATION OF FISH GLYCOLIPID METABOLISM, IMMUNITY AND INTESTINAL FLORA BY BILE ACIDS

ZHOU Qian¹, ZHANG Jun-Wei^{1,2}, WANG Sheng-Peng³, LI Chao-Wei^{1,4} and CHEN Song-Lin¹

(1. State Key Laboratory of Mariculture Biobreeding and Sustainable Goods, Yellow Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Shandong 266071, China; 2. School of Life Sciences, Hebei University, Baoding 071000, China; 3. Shandong Longchang Animal Health Products Co., Ltd., Dezhou 253000, China; 4. Institute of Aquatic Economic Animals & Guangdong Provincial Key Laboratory for Aquatic Economic Animals, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: Bile acids (BAs) constitute a class of amphipathic sterol compounds, categorized into primary and secondary bile acids based on their origins. Primary bile acids are synthesized from cholesterol in the liver and subsequently enter the intestine. In the intestine, primary bile acids undergo conversion into secondary bile acids by the intestinal flora, primarily in the terminal ileum and upper colon. The majority of bile acids in the intestine are returned to the liver through enterohepatic circulation in the ileum, while the remaining bile acids are excreted with feces. Research shows the significant role of bile acids in maintaining glycolipid homeostasis, improving immune function, and reshaping intestinal flora in fish. However, the composition, classification, and functions of bile acids in different fish species remain poorly understood. This article provides a comprehensive summary of bile acid composition, classification, main receptors, biological functions, and the current state of research and challenges in understanding bile acids in fish. The aim is to offer insights for further investigation into fish bile acids and their efficient utilization in aquaculture practices.

Key words: Bile acids; Glycolipid metabolism; Immune regulation; Intestinal flora; Fish breeding