

血清总胆汁酸对缺血性脑卒中影响的研究现状

曲澄澄 丰宏林

150000 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 丰宏林, Email: fenghonglin186@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.10.003

【摘要】 目前,缺血性脑卒中是世界第二大死因,对其危险因素、预测指标及治疗的相关研究较多。胆汁酸作为胆固醇代谢和胆固醇稳态的重要一环,与脑卒中的发生发展可能存在一定相关性。现就血清总胆汁酸对缺血性脑卒中的影响、作用机制,及其相关药物的研究现状予以综述。

【关键词】 卒中; 胆汁酸; 法尼醇X受体; 胆固醇7- α -羟化酶; 综述

Current status of research on the effect of serum total bile acid on ischemic stroke Qu Chengcheng, Feng Honglin

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Feng Honglin, Email: fenghonglin186@sina.com

【Abstract】 At present, ischemic stroke is the second leading cause of death in the world, and there are many studies on its risk factors, predictors and treatment. As an important part of cholesterol metabolism and cholesterol homeostasis, bile acid may be correlated with the occurrence and development of stroke. This article reviews the current status of researches on the effect of serum total bile acid on ischemic stroke, the mechanism of serum total bile acid and related drugs.

【Key words】 Stroke; Bile acid; Farnesoid X receptor; Cholesterol 7- α -hydroxylase; Review

缺血性脑卒中(ischemic stroke)又称脑梗死,是指各种原因所致脑部血液供应障碍,导致局部脑组织缺血、缺氧性坏死,出现相应神经功能缺损的一类临床综合征。目前,在我国脑血管病已成为造成患者死亡的首要病因^[1],具有极高的危害性。当前对于缺血性脑卒中的研究十分广泛,涉及其危险因素、发病机制、药物治疗、长期管理等诸多方面。胆汁酸作为胆固醇代谢和胆固醇稳态的重要一环,与脑卒中的发生发展可能存在一定相关性,但其具体关联及作用方式等尚需进一步研究。现就血清总胆汁酸(total bile acid)对缺血性脑卒中的影响、作用机制,及其相关药物的研究现状予以综述。

一、胆汁酸的生理代谢

胆汁酸(bile acid)是一大类分子,可在肝脏中以胆固醇为原料合成,是胆固醇代谢的一条重要途径。高密度脂蛋白颗粒将外周组织中的胆固醇转移至肝脏,并通过限速酶胆固醇7 α 羟化酶(cholesterol-7 α -hydroxylase, CYP7A1)将其转化为胆汁酸^[2]。随后,胆汁酸被排入肠道,存在于肠肝循环系统并参与再循环,除此之外,还有部分胆汁酸进入外周

循环^[2]。在没有肝细胞损伤或胆道阻塞的个体中,经体循环溢出并重吸收的胆汁酸构成了血清总胆汁酸的主要成分^[3]。

二、总胆汁酸对缺血性脑卒中的影响

1.胆汁酸与缺血性脑卒中的关系:缺血性脑卒中患者的总胆汁酸水平较高。在一项临床研究中,研究人员通过对43例脑卒中患者及45例健康人的血清总胆汁酸进行对比发现,脑卒中患者血清总胆汁酸水平升高($P < 0.05$)^[4]。这说明总胆汁酸在诊断脑卒中上有一定提示价值。

2017年,一项临床研究($n=90$)发现,确诊2型糖尿病合并大血管病变的患者其血清总胆汁酸低于确诊2型糖尿病未合并大血管病变的患者及同期查体健康成人($P < 0.05$),且血清总胆汁酸与低密度脂蛋白呈负相关($r=-0.9566$)^[5]。故考虑血清总胆汁酸可能对大血管具有保护作用,并可能通过此途径对缺血性脑卒中产生影响。

2.胆汁酸排泄量与缺血性脑卒中的关系:胆汁酸排泄量偏低可能促进缺血性脑卒中的发生发展。研究发现冠心病患者总胆汁酸排泄量偏低($P <$

0.001)^[6]。而胆固醇代谢异常导致的动脉硬化为冠心病和缺血性脑卒中的共同危险因素, 这为胆固醇排泄能力受损可能促进缺血性脑卒中的发生发展提供了参考。

同时, 一项近期前瞻性临床研究发现, 未发生卒中样本($n=79$)的平均胆汁酸排泄水平较发生卒中样本的明显偏高($P < 0.001$), 而胆汁酸排泄量较低者卒中发生率和死亡率明显较高^[7]。这间接地将血清总胆汁酸与缺血性脑卒中建立了联系, 为血清总胆汁酸水平可能对缺血性脑卒中起到保护作用这一猜想提供了一定依据。

三、总胆汁酸对缺血性脑卒中产生影响的可能作用机制

近年来胆汁酸作为一种信号分子受到广泛关注。不同的胆汁酸可以激活不同的核受体, 如法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)、孕烷X受体(pregnenolone X receptor, PXR)和维生素D受体(vitamin D receptor, VDR), 以及一种G蛋白偶联受体(transmembrane G protein-coupled receptor 5, TGR5), 并由此调节多种组织中的多种代谢途径^[3, 8]。

同时, 不同胆汁酸也存在着活性上的差异^[9]。牛磺酸是FXR的拮抗剂, 而鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)、石胆酸(lithocholic acid, LCA)、脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)和胆酸(cholic acid, CA)是FXR的高效配体激动剂^[8]。

1. 胆汁酸稳态: 胆汁酸通过与FXR结合, 使CYP7A1表达下调, 并以反馈机制限制胆汁酸的继续合成^[10], 维持了胆汁酸的稳态。这可能是胆汁酸对脑血管疾病产生影响的一条途径^[11]。

2. 胆汁酸调节糖脂代谢: 胆汁酸可通过FXR及TGR5调节糖脂代谢^[12]。胆汁酸激活FXR诱导人载脂蛋白C-II的表达, 从而促进富含甘油三酯的脂蛋白、极低密度脂蛋白和甘油三酯脂解, 且FXR/小异二聚体伴侣受体(FXR/SHP)途径抑制固醇调控元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)和其他造脂基因, 导致血清甘油三酯和极低密度脂蛋白的产生减少^[13]。胆汁酸可通过激活TGR5抑制巨噬细胞产生促炎细胞因子, 并抑制动脉粥样硬化^[13]。

另外, 胆汁酸可以激活AKT通路^[13]。AKT通路抑制磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G-6-pase)在糖异生中的作用, 也可抑

制糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)活性, 以激活肝细胞的糖原合成^[13]。这表明胆汁酸可能通过刺激糖原合成和抑制糖异生来模拟胰岛素调节糖代谢的作用^[13]。

除此之外, 胆汁酸还能激活鞘氨醇-1-磷酸受体2(sphingosine-1-phosphate receptor 2, S1P2), S1P/SHP通路可能抑制脂肪酸氧化活化和脂肪酸合成^[13]。

四、相关治疗

1. 胆酸类药物: 一些神经系统综合征可以通过添加牛磺酸、熊去氧胆酸及其他胆汁酸来进行治疗^[14]。类似的, 牛磺熊去氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)可以减轻急性脑梗死大鼠的神经功能缺损, 也能明显改善急性脑梗死患者的神经功能缺损症状^[15]。TUDCA减轻了脂质过氧化和炎症反应, 减少细胞凋亡, 从而减轻急性脑梗死大鼠的神经功能缺损, 机制可能与其负性调节核因子红细胞介素2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路有关^[15]。

2. 多酚类化合物: 许多报道描述了多酚类物质可使胆汁酸排泄增加和总胆固醇及低密度脂蛋白的相应降低, 从而延缓缺血性脑卒中的发生和进展。

多酚类物质分布广泛, 如枸杞中含有高水平的花青素(flavonols)可以增加高脂饮食小鼠体内CYP7A1的表达, 调节胆汁酸水平^[2]。山楂中的槲皮素(quercetin)可在mRNA和蛋白水平上可提高雄性Wistar大鼠肝脏CYP7A1和肝脏X受体(liver X receptor, LXR)mRNA水平, 增加肝脏胆汁酸的生成和分泌^[2]。另一种多酚类化合物白藜芦醇(resveratrol)可以增加CYP7A1 mRNA的表达, 促进胆汁酸分泌^[2], 但在经抗生素治疗的小鼠中, 未观察到类似作用^[2], 考虑可能与肠道微生物的作用有关^[16]。

3. 中链脂肪酸: 有试验发现, 给予低密度脂蛋白受体缺陷小鼠8周二十碳五烯酸-富含磷乙醇胺的血浆原(eicosapentaenoic acid-enriched phosphoethanolamine plasmalogens, EPA-PlsEtns)饲喂后, 小鼠动脉粥样硬化病变面积显著减小^[17]。

经研究, 中链脂肪酸可上调LXR和三磷酸腺苷结合盒G8(ATP binding Cassette G8, ABCG8)的表达, 增强CYP7A1和限速酶CYP27A1的表达, 降低肝脏SHP的表达, 从而促进了肝脏胆汁酸的合成和排泄^[18]。此外, 中链脂肪酸还通过增加小肠ABCG5、ABCG8和LXR的表达, 抑制小肠对胆汁酸的吸收,

提高胆汁和粪便中胆汁酸的浓度,直接加强了胆汁酸的排泄,从而降低血清胆固醇水平^[18],降低缺血性脑卒中的风险。

4.胆汁酸隔离剂:胆汁酸隔离可以防止棕色脂肪长时间活化促进的胆汁酸重吸收和血浆胆汁酸显著积聚,从而进一步改善胆固醇代谢,减少动脉粥样硬化的发展^[19]。

在心血管疾病方面,胆汁酸隔离是目前一种很有前途的抗高脂血症和动脉粥样硬化的新兴治疗策略。因此,考虑胆汁酸隔离剂可能对脑卒中也具有同样的保护作用,但尚无有效直接证据^[7]。这对今后的研究方向给予了启示。

5.成纤维细胞生长因子19类似物:成纤维细胞生长因子19(fibroblast growth factor 19, FGF19)是一种内分泌激素,在控制胆汁酸、碳水化合物、蛋白质和能量稳态方面存在重要作用^[20]。FGF19可以有效地抑制CYP7A1水平,从而调节胆汁酸的合成^[21]。FGF19已经成为治疗与胆汁酸相关慢性肝病的有效靶点^[22]。而鉴于其对胆汁酸及胆固醇水平存在一定的调节作用,FGF19对于脑血管性疾病的治疗潜力值得进一步研究。

五、小结

目前,对于总胆汁酸对脑缺血性卒中影响的研究相对较少,但总胆汁酸对心血管疾病的研究相对充分。有研究发现,不同水平的总胆汁酸对冠心病存在着不同的影响^[23]。这启示在未来的研究中可以对总胆汁酸的剂量进行细化,从而探讨不同水平总胆汁酸对缺血性脑卒中的影响。另外,可以通过增加随访的时限,探索总胆汁酸与预后的关系。同时,增加对总胆汁酸作用机制的探索可以深化对总胆汁酸的认识,探寻治疗缺血性脑卒中的新途径。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章的构思与设计、文献收集、文献整理、撰写论文、文章的修订为曲澄澄,文章的质量控制及审校为曲澄澄、丰宏林

参 考 文 献

- [1] 中国老年医学学会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会卒中医学组,中国卒中学会急救医学分会.急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识2018[J].中国卒中杂志,2018,13(9):956-967. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2018.09.013.
- [2] Chambers KF, Day PE, Aboufarrag HT, et al. Polyphenol Effects on Cholesterol Metabolism via Bile Acid Biosynthesis, CYP7A1: A Review[J]. Nutrients, 2019, 11(11): 2588. DOI: 10.3390/nu11112588.
- [3] Li WY, Shu S, Cheng LL, et al. Fasting serum total bile acid level is associated with coronary artery disease, myocardial infarction and severity of coronary lesions[J]. Atherosclerosis, 2020, 292:193-200. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.026.
- [4] 刘萃红,刘红春,曲蕴慧,等.脑卒中患者血清总胆固醇与总胆汁酸水平测定[J].郑州大学学报(医学版),2009,44(3):644-645. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6825.2009.03.062. Liu CH, Liu HC, Qu YH, et al. Determination of serum total cholesterol and total bile acid in patients with cerebral arterial thrombosis[J]. Journal of Zhengzhou University(Medical Sciences), 2009, 44(3): 644-645.
- [5] 朱蕾.血清胆红素、胆汁酸水平与糖尿病大血管病变的关系研究[J].糖尿病新世界,2017,20(6):11-13. DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2017.06.011. Zhu L. Research on Correlation between Serum Bilirubin, Bile Acid Level and Diabetic Macroangiopathy[J]. Diabetes New World, 2017, 20(6): 11-13.
- [6] Charach G, Argov O, Geiger K, et al. Diminished bile acids excretion is a risk factor for coronary artery disease: 20-year follow up and long-term outcome[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2017, 11: 1756283X17743420. DOI: 10.1177/1756283X17743420.
- [7] Charach G, Karniel E, Novikov I, et al. Reduced bile acid excretion is an independent risk factor for stroke and mortality: A prospective follow-up study[J]. Atherosclerosis, 2020, 293: 79-85. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.010.
- [8] Ding L, Chang MR, Guo Y, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 286. DOI: 10.1186/s12944-018-0939-6.
- [9] Song PZ, Rockwell CE, Cui JY, et al. Individual bile acids have differential effects on bile acid signaling in mice[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 283(1): 57-64. DOI: 10.1016/j.taap.2014.12.005.
- [10] Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, et al. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis[J]. Cell, 2000, 102(6): 731-744. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)00062-3.
- [11] Fan Y, Li Y, Chen Y, et al. Comprehensive Metabolomic Characterization of Coronary Artery Diseases[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(12): 1281-1293. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.044.
- [12] 于恒彩,侯少聪,崔冰,等.胆汁酸与脂代谢的研究进展[J].药学学报,2020,55(7):1419-1430. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0781. Yu HC, Hou SC, Cui B, et al. Research progress on the role of bile acids in regulating glycolipid metabolism[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2020, 55(7): 1419-1430.
- [13] Chiang JYL. Bile acid metabolism and signaling[J]. Compr Physiol, 2013, 3(3): 1191-1212. DOI: 10.1002/cphy.c120023.
- [14] Chen W, Guo JX, Zhang YZ, et al. The beneficial effects of taurine in preventing metabolic syndrome[J]. Food Funct, 2016, 7(4): 1849-1863. DOI: 10.1039/c5fo01295c.
- [15] Bian KY, Jin HF, Sun W, et al. DCA can improve the ACl-induced neurological impairment through negative regulation of Nrf2 signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(1): 343-351. DOI: 10.26355/eurrev_201901_16782.
- [16] Chen ML, Yi L, Zhang Y, et al. Resveratrol Attenuates Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis

- by Regulating TMAO Synthesis and Bile Acid Metabolism via Remodeling of the Gut Microbiota[J]. *mBio*, 2016, 7(2): e02210-e02215. DOI: 10.1128/mBio.02210-15.
- [17] Ding L, Zhang LY, Shi HH, et al. Eicosapentaenoic Acid-Enriched Phosphoethanolamine Plasmalogens Alleviated Atherosclerosis by Remodeling Gut Microbiota to Regulate Bile Acid Metabolism in LDLR^{-/-} Mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(19): 5339-5348. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b08296.
- [18] Liu YH, Zhang Y, Zhang XS, et al. Medium-chain fatty acids reduce serum cholesterol by regulating the metabolism of bile acid in C57BL/6J mice[J]. *Food Funct*, 2017, 8(1): 291-298. DOI: 10.1039/c6fo01207h.
- [19] Zhou EC, Hoeke G, Li Z, et al. Colesevelam enhances the beneficial effects of brown fat activation on hyperlipidaemia and atherosclerosis development[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(10): 1710-1720. DOI: 10.1093/cvr/evz253.
- [20] Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Bile Acids as Hormones: The FXR-FGF15/19 Pathway[J]. *Dig Dis*, 2015, 33(3): 327-331. DOI: 10.1159/000371670.
- [21] Zhou M, Learned RM, Rossi SJ, et al. Therapeutic FGF19 promotes HDL biogenesis and transhepatic cholesterol efflux to prevent atherosclerosis[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(3): 550-565. DOI: 10.1194/jlr.M089961.
- [22] Harrison SA, Rinella ME, Abdelmalek MF, et al. NGM282 for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1174-1185. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30474-4.
- [23] Li WY, Shu S, Cheng LL, et al. Fasting serum total bile acid level is associated with coronary artery disease, myocardial infarction and severity of coronary lesions[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 292: 193-200. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.026.
- (收稿日期: 2020-09-11)
(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

欢迎订阅2021年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊,国内外公开发行人,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律、适应市场需求规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号BM1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元,全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款:开户行:中国建设银行建华支行 户名:《神经疾病与精神卫生》杂志社
账号:23001626251050500949
联系电话:(010)83191160 传真:(010)83191161