

# 胆汁酸膜受体 TGR5 在代谢性疾病中作用的研究进展

吴晓贤(综述), 王晓柠(审校)

作者单位: 200120 上海, 上海中医药大学中医内科学 E-研究院

作者简介: 吴晓贤(1992-), 女, 医学硕士, 研究方向: 中医内科疾病的诊治。E-mail: lucky\_wu1992@163.com

通讯作者: 王晓柠(1976-), 男, 医学博士, 研究生导师, 研究方向: 中医药在慢性肝病中的防治与研究。E-mail: Wxntcm@126.com

**[摘要]** G 蛋白偶联胆汁酸受体(TGR5)是 G 蛋白偶联受体(GPCR)超家族成员之一, 表达于多种组织, 如小肠、胃、肝、肺、胎盘以及脾脏等, 参与体内多种代谢性疾病的发生。TGR5 作为一种代谢调节受体, 参与了葡萄糖和血脂代谢, 减轻胰岛素抵抗, 增加机体能量代谢, 也参与调节胆汁酸平衡, 并发挥抗炎作用, 进而有望成为治疗一系列代谢性疾病的新靶点。该文就 TGR5 在代谢性疾病中的研究进展进行综述。

**[关键词]** G 蛋白偶联胆汁酸受体; 糖代谢; 能量代谢; 动脉粥样硬化

**[中图分类号]** R 58 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)01-0097-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.01.28

**Research progress of bile acid receptor TGR5 in metabolic diseases** WU Xiao-xian, WANG Xiao-ning. *E-institute of Chinese Traditional Internal Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200120, China*

**[Abstract]** G-protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1 (TGR5) is a member of the G-protein-coupled receptor(GPCR) superfamily. TGR5 expresses in various tissues, including the small intestine, stomach, liver, lung, placenta and spleen, and participates in the occurrence of many metabolic diseases in the body. TGR5, as a metabolic regulatory receptor, involves in glucose and lipid metabolism, reducing insulin resistance and increasing the body's energy metabolism, regulating bile acid balance and keeping the metabolism system in a steady state. This review mainly focuses on the research progress of TGR5 in liver metabolism and its clinical significance in the related liver diseases.

**[Key words]** G-protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1 (TGR5); Glucose metabolism; Energy Metabolism; Atherosclerosis

G 蛋白偶联胆汁酸受体(the G-protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1), 即 TGR5, 也被称为 MBAR, GPR131 或者 BG37<sup>[1,2]</sup>, 包含 7 个跨膜结构域<sup>[3]</sup>, 由 330 个氨基酸组成, 是 G 蛋白偶联受体家族的新成员, 并在 2002 年被 Maruyama 等<sup>[4]</sup>首次发现。2003 年, Kawamata 等<sup>[5]</sup>利用人类脾脏中编码 GPCR 的 cDNAs 探测到 TGR5 由位于人染色体 2q35 位点的单个外显子基因编码, 它的基因组 DNA 编码序列为 AC021016。目前已证实 TGR5 广泛表达于多种组织中, 其中在非实质肝细胞、胆囊、胆囊上皮细胞、脾脏、回肠、结肠、白细胞、棕色脂肪组织以及部分中枢神经系统等区域表达最高, 并且在其他组织如骨骼肌、乳腺、子宫中也有表达<sup>[6,7]</sup>。TGR5 的激动剂包括胆汁酸、齐

墩果酸、环丙沙星<sup>[8]</sup>、四氢苯并咪唑 3<sup>[9]</sup>、2-硫代-5-硫甲基<sup>[10]</sup>以及哌啶甲酰胺 5<sup>[11]</sup>, 虽然目前尚未发现以这些激动剂为主要研究对象的临床实验<sup>[12]</sup>, 但是它们很可能对代谢、免疫和消化疾病的治疗具有潜在的影响<sup>[13,14]</sup>。除了已发现的各种激动剂外, Li 等<sup>[15]</sup>研究发现, 在 STZ 诱导的糖尿病大鼠的体内实验中, 氨苯蝶啶可作为 TGR5 抑制剂在临床中应用, 并证实氨苯蝶啶可抑制 TGR5 活化增加的钙水平。TGR5 的活化不仅使胆汁酸具有调节非基因信号通路的能力, 调节与代谢路径相关联的病理状态, 弥补胆汁酸仅依赖与 FXR 相结合发挥基因组作用的不足<sup>[16]</sup>; TGR5 的活化还在心血管疾病<sup>[17]</sup>、炎性肠病以及胃肠肿瘤等多种疾病中发挥一定的作用。本文主要从

TGR5 参与调节的体内多种信号途径的目标基因出发,对它们的表达调控进行总结,其中包括其参与调节的糖脂代谢、能量代谢以及胆汁酸代谢等。

### 1 TGR5 在能量代谢中的作用

Maruyama 等<sup>[18]</sup>研究发现,敲除 TGR5 的雌性小鼠比高脂饲料下喂养的野生小鼠体重增加更快,身体成分分析显示敲除 TGR5 的雌性小鼠具有较高的脂肪含量,提示其在能量代谢中可能发挥了重要的作用。Vassileva 等<sup>[19]</sup>的研究则提出 TGR5 参与能量代谢疾病的调控可能与性别有关。而 Brufau 等<sup>[20]</sup>提出最新研发针对利用 GPBAR1/TGR5 的激动剂作为治疗肥胖疾病的方式可能是无效的,因为胆汁酸在能量代谢中发挥的作用尚不清楚,仍需进一步研究。研究<sup>[21]</sup>报道,通过膳食补充胆酸(CA)和牛磺胆酸(TCA),可以激活小鼠棕色脂肪组织和骨骼肌组织中 TGR5-cAMP 调节通路,从而减轻高脂饮食小鼠的体重。虽然这些机理尚未成熟,但该研究发现胆汁酸可能激活 TGR5 从而导致 2 型脱碘酶(Dio2)表达增加,进一步促进甲状腺素/三碘甲腺原氨酸( $T_4/T_3$ )转换, $T_3$  通过诱导解偶联蛋白(UCP)表达,使得在电子传递链中消除质子梯度差,抑制了 ATP 合成,从而增强机体能量消耗和基础代谢。TGR5 和 Dio2 还共同表达在具有产热能力的组织中,比如脂肪组织和骨骼肌组织<sup>[22,23]</sup>。另有学者<sup>[24]</sup>在研究慢性胆汁淤积疾病进展规律的过程中发现,与正常组大鼠比较,慢性期胆汁淤积模型大鼠出现体重下降、精神萎靡、活动不利、下肢肌张力减弱及肌肉减少症等现象,且慢性期模型大鼠肌肉组织中 TGR5、Dio2、 $T_4$ 、 $T_3$ 、cAMP、牛磺猪去氧胆酸(THDCA)、牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)、3-脱氢胆酸(3-DHCA)、7-酮石胆酸(7-ketoLCA)、7-酮去氧胆酸(7-DHCA)、脱氧胆酸(DCA)、熊胆酸(UCA)、熊去氧胆酸(UDCA)等含量显著升高。因此,研究者推测胆汁酸/TGR5/cAMP/Dio2/ $T_3$ /UCP 信号通路可能诱导 ATP 合成减少,增加能量代谢,进而调节能量稳态。

### 2 TGR5 对糖代谢的影响

近年来,研究<sup>[25]</sup>发现 TGR5 在 2 型糖尿病发展过程中可能具有潜在的影响,这揭示胆汁酸在葡萄糖代谢,改善胰岛素灵敏度和餐后血糖控制等方面都发挥了积极的作用<sup>[26]</sup>,并证实通过激活 TGR5,胆汁酸可以调节葡萄糖平衡<sup>[27]</sup>。2-硫代-5-硫甲基作为 TGR5 的新型激动剂,可取代咪唑,具有缓解胰岛素抵抗的作用<sup>[10]</sup>。Katsuma 等<sup>[28]</sup>研究发现 TGR5 的激活可以促进肠降血糖素(GLP-1)分泌,激活 GLP-1

受体(GLP-1R),促进胰腺  $\beta$  细胞分泌胰岛素,增强胰岛素敏感性,从而降低血糖水平<sup>[29]</sup>。此外,研究进一步发现,加入 TGR5 的特异性激动剂 INT-777 后,TGR5 可促使肠道内分泌细胞 STC-1 分泌 GLP-1,使细胞内 cAMP 的含量增加,从而降低血糖水平。这说明 cAMP 浓度的积累和 TGR5 促进 GLP-1 分泌有关,证实了 TGR5 促进 GLP-1 分泌可能通过 TGR5-cAMP 信号通路来实现的。Thomas 等<sup>[30]</sup>的研究证实 TGR5 诱导 GLP-1 分泌的机制是:TGR5 激活细胞色素 C 氧化酶(COX)和 cAMP 的积累引起 ATP/ADP 比率和细胞耗氧量升高、胆汁酸诱导钙电压门通道(CAV)开放、ATP 敏感钾通道(KATP)关闭,从而激活 GLP-1 的分泌。以上研究揭示,TGR5 通过促进肠降血糖素的分泌,可以缓解胰岛素抵抗,保持糖代谢平衡。

### 3 TGR5 对脂代谢的影响

肝内胆汁酸的合成是人体脂质消化吸收的主要方式,TGR5 的激活可以影响肝脏脂质含量,参与监管代谢疾病。近年来,Thomas 团队通过高脂饲料喂养 C57BL/6J 小鼠,14 周以后给予 TGR5 激动剂 INT-777 治疗,发现高脂喂养小鼠的肝脏纤维化和肝脂肪化水平降低,甲状腺球蛋白(TG)含量明显减少,肝功能明显改善<sup>[31]</sup>。同样,类似的实验<sup>[32]</sup>也发现,给予高脂饲料喂养的小鼠在经过 TGR5 激动剂 INT-777 治疗后,小鼠体重没有增加,肝脏脂肪变性明显减轻以及肝功能明显降低。Maruyama 等<sup>[2]</sup>实验发现 TGR5 基因敲除的小鼠,尤其是当给予高脂饲料喂养后,产生的肝脏脂肪能量减少,进而加重脂肪的积累。Potthoff 等<sup>[33]</sup>证实通过 TGR5 减少胆固醇产生和抑制糖代谢,可以减轻脂肪肝的形成,提示 TGR5 具有一定的保肝作用,且其激动剂可用于治疗非酒精性脂肪肝。以上研究说明在治疗高脂饲料诱导的肥胖,改善胰岛素抵抗以及控制能量平衡方面,TGR5 可能是具有重要意义的靶点。

### 4 TGR5 对动脉粥样硬化的影响

动脉粥样硬化是发生在血管壁上的慢性炎症性病变,是冠心病、高血压等心血管疾病的病理基础,其发生发展与慢性炎症和脂质代谢紊乱有关。糖脂代谢紊乱,造成血管内皮细胞功能障碍,导致趋化因子以及细胞因子的形成,这些因子会激活血管壁上的炎症因子从而引起血管壁玻璃样变,进而演变为粥样斑块,导致血管壁弹性降低、增厚、管腔狭窄,促进了动脉粥样硬化形成。Pols 等<sup>[34]</sup>研究发现在小鼠体内激活 TGR5 后,通过抑制巨噬细胞摄取氧化低密度脂蛋白和促炎性细胞因子,从而降低动脉粥样

硬化。通过 INT-777 分别刺激 TGR5<sup>-/-</sup>和 TGR5<sup>+/+</sup>小鼠的巨噬细胞,其结果显示 TGR5<sup>+/+</sup>小鼠巨噬细胞表面识别、内吞噬氧化低密度脂蛋白的两种 B 族清道夫受体即 SR-a、CD36 水平下降。随后,该作者又以 LDLR 缺陷小鼠为模型,用含有 INT-777 的食物喂养 TGR5<sup>+/+</sup>和 TGR5<sup>-/-</sup>小鼠,结果显示 TGR5<sup>+/+</sup>的小鼠比 TGR5<sup>-/-</sup>的小鼠血管损伤减轻明显,同时动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞和 IL-6、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  以及 TNF- $\alpha$  的转录水平降低明显。这些研究证实了通过 INT-777 激活 TGR5 能够诱导 cAMP 的产生,抑制氧化低密度脂蛋白吞噬细胞的增殖、NF- $\kappa$ B 的激活、促炎因子的生成,从而抑制动脉粥样硬化的发生发展。

## 5 展望

综上所述,TGR5 通过多种途径参与调节能量代谢、胆汁酸代谢以及糖脂代谢,并参与了一系列疾病的发生发展,包括改善胰岛素抵抗、肝功能以及延缓动脉粥样硬化的发展。最新研究<sup>[35]</sup>发现,与仅激活 TGR5 或法尼醇 X 受体(FXR)相比,FXR 和 TGR5 的双重激活对于治疗常见代谢疾病是更具吸引力的策略,且很有可能是治疗胆管癌和肾病的新型靶点<sup>[36]</sup>。当消化疾病,尤其是结肠性和肝脏疾病发生时,通过观察 TGR5 的蛋白和基因表达水平从而判断肠胃疾病的良性走向,为疾病的进一步治疗提供切实可行的方案。同时对于进一步探索和研究 TGR5 及其信号通路,以及探讨其与代谢相关疾病的发病机制和开发新的干预治疗措施有积极的意义。然而目前很多关键环节尚不清楚,需要我们进一步研究加以证实。

## 参考文献

- 1 Kawamata Y, Fujii R, Hosoya M, et al. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (11) : 9435 - 9440.
- 2 Maruyama T, Miyamoto Y, Nakamura T, et al. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR) [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 298 (5) : 714 - 719.
- 3 Duboc H, Taché Y, Hofmann AF. The bile acid TGR5 membrane receptor: from basic research to clinical application [J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46 (4) : 302 - 312.
- 4 Maruyama T, Miyamoto Y, Nakamura T, et al. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR) [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 298 (5) : 714 - 719.
- 5 Kawamata Y, Fujii R, Hosoya M, et al. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (11) : 9435 - 9440.
- 6 Keitel V, Häussinger D. Perspective: TGR5 (Gpbar-1) in liver

- physiology and disease [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012, 36 (5) : 412 - 419.
- 7 Keitel V, Görg B, Bidmon HJ, et al. The bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) acts as a neurosteroid receptor in brain [J]. *Glia*, 2010, 58 (15) : 1794 - 1805.
- 8 Cipriani S, Mencarelli A, Chini MG, et al. The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (10) : e25637.
- 9 Zhang X, Wall M, Sui Z, et al. Discovery of Orally Efficacious Tetrahydrobenzimidazole as TGR5 Agonists for Type 2 Diabetes [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2017, 8 (5) : 560 - 565.
- 10 Zhang X, Sui Z, Kauffman J, et al. Evaluation of anti-diabetic effect and gall bladder function with 2-thio-5-thiomethyl substituted imidazoles as TGR5 receptor agonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27 (8) : 1760 - 1764.
- 11 Phillips DP, Gao W, Yang Y, et al. Discovery of trifluoromethyl(pyrimidin-2-yl) azetidino-2-carboxamides as potent, orally bioavailable TGR5 (GPBAR1) agonists: structure-activity relationships, lead optimization, and chronic in vivo efficacy [J]. *J Med Chem*, 2014, 57 (8) : 3263 - 3282.
- 12 Duboc H, Tache Y, Hofmann AF. The bile acid TGR5 membrane receptor: from basic research to clinical application [J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46 (4) : 302 - 312.
- 13 Broeders EP, Nascimento EB, Havekes B, et al. The Bile Acid Chenodeoxycholic Acid Increases Human Brown Adipose Tissue Activity [J]. *Cell Metab*, 2015, 22 (3) : 418 - 426.
- 14 Kumar DP, Rajagopal S, Mahavadi S, et al. Activation of transmembrane bile acid receptor TGR5 stimulates insulin secretion in pancreatic beta cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427 (3) : 600 - 605.
- 15 Li Y, Cheng KC, Niu CS, et al. Investigation of triamterene as an inhibitor of the TGR5 receptor: identification in cells and animals [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11 : 1127 - 1134.
- 16 Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, et al. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7 (8) : 678 - 693.
- 17 Pols TW, Nomura M, Harach T, et al. TGR5 activation inhibits atherosclerosis by reducing macrophage inflammation and lipid loading [J]. *Cell Metab*, 2011, 14 (6) : 747 - 757.
- 18 Maruyama T, Tanaka K, Suzuki J, et al. Targeted disruption of G protein-coupled bile acid receptor 1 (Gpbar1/M-Bar) in mice [J]. *J Endocrinol*, 2006, 191 (1) : 197 - 205.
- 19 Vassileva G, Hu W, Hoos L, et al. Gender-dependent effect of Gpbar1 genetic deletion on the metabolic profiles of diet-induced obese mice [J]. *J Endocrinol*, 2010, 205 (3) : 225 - 232.
- 20 Brufau G, Bahr MJ, Staels B, et al. Plasma bile acids are not associated with energy metabolism in humans [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2010, 7 : 73.
- 21 Watanabe M, Houten SM, Mataki C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation [J]. *Nature*, 2006, 439 (7075) : 484 - 489.

22 Renga B, Mencarelli A, Migliorati M, et al. Bile-acid-activated farnesoid X receptor regulates hydrogen sulfide production and hepatic microcirculation[J]. World J Gastroenterol, 2009,15(17):2097 - 2108.

23 Pols TW, Noriega LG, Nomura M, et al. The bile acid membrane receptor TGR5 as an emerging target in metabolism and inflammation [J]. J Hepatol, 2011,54(6):1263 - 1272.

24 Watanabe M, Houten SM, Matakai C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation [J]. Nature, 2006,439(7075):484 - 489.

25 Shaham O, Wei R, Wang TJ, et al. Metabolic profiling of the human response to a glucose challenge reveals distinct axes of insulin sensitivity[J]. Mol Syst Biol, 2008,4:214.

26 Patti ME, Houten SM, Bianco AC, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism[J]. Obesity (Silver Spring), 2009,17(9):1671 - 1677.

27 Thomas C, Auwerx J, Schoonjans K. Bile acids and the membrane bile acid receptor TGR5—connecting nutrition and metabolism [J]. Thyroid, 2008,18(2):167 - 174.

28 Katsuma S, Hirasawa A, Tsujimoto G. Bile acids promote glucagon-like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005,329(1):386 - 390.

29 Zarrinpar A, Lomba R. Review article: the emerging interplay among the gastro-intestinal tract, bile acids and incretins in the pathogenesis of diabetes and non-alcoholic fatty liver disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012,36(10):909 - 921.

30 Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis [J]. Cell Metab, 2009,10(3):167 - 177.

31 Vassileva G, Hu W, Hoos L, et al. Gender-dependent effect of Gpbar1 genetic deletion on the metabolic profiles of diet-induced obese mice[J]. J Endocrinol, 2010,205(3):225 - 232.

32 Wang YD, Chen WD, Yu D, et al. The G-protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1 (TGR5), negatively regulates hepatic inflammatory response through antagonizing nuclear factor kappa light-chain enhancer of activated B cells (NF-kappaB) in mice[J]. Hepatology, 2011,54(4):1421 - 1432.

33 Potthoff MJ, Potts A, He T, et al. Colesevelam suppresses hepatic glycogenolysis by TGR5-mediated induction of GLP-1 action in DIO mice[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013,304(4):G371 - G380.

34 Pols TW, Noriega LG, Nomura M, et al. The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target[J]. Dig Dis, 2011,29(1):37 - 44.

35 Jadhav K, Xu Y, Xu Y, et al. Reversal of metabolic disorders by pharmacological activation of bile acid receptors TGR5 and FXR [J]. Mol Metab, 2018,9:131 - 140.

36 Erice O, Labiano I, Arbelaz A, et al. Differential effects of FXR or TGR5 activation in cholangiocarcinoma progression [J]. Biochim Biophys Acta, 2018,1864(4 Pt B):1335 - 1344.

[收稿日期 2018-06-01][本文编辑 潘洪平 韦颖]

## 新进展综述

# 粪菌移植治疗慢性功能性便秘的研究进展

李士军, 吴建国, 彭志洋, 肖喆, 王旭锋(综述), 童强(审校)

作者单位: 430200 湖北, 武汉大学人民医院胃肠外科

作者简介: 李士军(1982-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 慢性便秘外科治疗相关研究。E-mail: dr. lishijun@foxmail.com

通讯作者: 童强(1978-), 男, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 胃肠道肿瘤的诊断、外科治疗及相关基础研究。E-mail: qiangtong@whu.edu.cn

**[摘要]** 慢性功能性便秘是一种常见的肠道疾病, 研究表明慢性功能性便秘与肠道菌群紊乱存在一定相关性, 且改善肠道菌群紊乱的微生态制剂对慢性功能性便秘具有一定的临床疗效。近年来, 肠道微生态的治疗在慢性功能性便秘领域取得了一定的进展, 尤其是粪菌移植治疗获得了良好的效果。该文对粪菌移植治疗慢性功能性便秘的研究进展进行综述。

**[关键词]** 慢性功能性便秘; 粪菌移植; 肠道菌群紊乱

**[中图分类号]** R 574.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2019)01 - 0100 - 04

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2019.01.29