

TGR5 基本性质及其功能研究进展

高雅卿 石亚男 刘巍

【摘要】 G 蛋白偶联胆汁酸受体 Gpbar1 (TGR5) 是 G 蛋白偶联受体超家族成员。在多种组织如小肠、胃、肝、肺, 特别是胎盘和脾脏中可以检测到高水平的 TGR5 mRNA。TGR5 不仅是胆汁酸受体, 也是多种选择性合成激动剂的受体, 调节不同信号通路的衍生物, 如核因子- κ B、AKT 和细胞外信号调节激酶。在代谢调节方面 TGR5 参与能量稳态、胆汁酸平衡以及葡萄糖代谢。最新的研究已经将 TGR5 的功能扩大到其他方面, 包括炎症反应、癌症和肝脏再生。这些新的发现表明 TGR5 是多种不同疾病的潜在药物作用靶点。该文对 TGR5 基本性质及其新功能进行了总结。

【关键词】 G 蛋白偶联胆汁酸受体 Gpbar1; G 蛋白偶联受体; 胆汁酸; 受体

Research progress on basic property and novel function of TGR5 Gao Yaqing, Shi Yanan, Liu Wei. The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China
Corresponding author, Liu Wei

【Abstract】 G protein-coupled bile acid receptor Gpbar1 (TGR5) is a member of the G protein-coupled receptor (GPCR) super-family. High expression levels of TGR5 mRNA can be detected in multiple tissues, such as small intestine, stomach, liver, lung, especially the placenta and spleen. TGR5 is not only a bile acid receptor, but also a receptor of a variety of selective synthetic agonists that regulates the derivatives of different signaling pathways, such as nuclear factor- κ B (NF- κ B), AKT and extracellular signal-regulated kinase (ERK). TGR5 is involved in energy homeostasis, bile acid balance and glucose metabolism during the process of metabolic regulation. The latest studies have expanded the range of TGR5 function to alternative aspects including inflammatory response, cancer and liver regeneration. These novel findings suggest that TGR5 is a potential drug target for multiple diseases. This review summarizes the basic property and novel function of TGR5.

【Key words】 G protein-coupled bile acid receptor Gpbar1; G protein-coupled receptor; Bile acid; Receptor

G 蛋白偶联受体 (GPCR) 是一个超家族受体, 在多种生物效应途径中起重要作用^[1]。GPCR 包含七个跨膜结构域, 在细胞外与相应配体结合后, GPCR 通过激活多种效应途径将细胞外信号转导到胞内下游级联。基于 GPCR 在不同细胞信号通路中的重要作用, GPCR 已经成为治疗许多疾病潜在药物作用靶点。

2002 年发现 G 蛋白偶联胆汁酸受体 Gpbar1 (TGR5) 属于 GPCR 家族成员。TGR5 归类为 GPCR 的胆汁酸受体亚类成员。TGR5 基因位于人类染色体基因 2q35 上。其开放阅读框具有 993 个碱基对,

编码 330 个氨基酸。在许多器官如小肠、胃、肝、肺, 特别是胎盘和脾脏中检测到高水平的 TGR5 mRNA。TGR5 可以被胆汁酸激活, 然后诱导 cAMP 产生。作为膜受体, TGR5 可以与相应配体结合而内化到细胞质中。TGR5 在核因子- κ B (NF- κ B)、AKT 和细胞外信号调节激酶 (ERK) 等细胞信号通路中起重要作用^[2-3]。其激动剂可能是治疗代谢疾病、炎症和消化系统疾病的潜在药物^[4]。TGR5 激活剂有望用来治疗各种代谢疾病如 2 型糖尿病 (T2DM) 和肥胖病。TGR5 的激活也介导不同器官炎症和癌症的发生。我们总结了 TGR5 的基本性质, 包括其配体和基本功能, 并讨论 TGR5 在不同

的信号通路和疾病中的新发现。

一、TGR5 的配体

GPCR 是质膜结合的 TGR5 受体, TGR5 的内源性天然激动剂是胆汁酸。牛胆酸(TLCA)、石胆酸(LCA)、脱氧胆酸(DCA)、鹅脱氧胆酸(CDCA)和胆酸(CA)可以剂量依赖地诱导人 TGR5 转染的 CHO 细胞产生 cAMP。效价(EC_{50})的次序是 TLCA ($0.33 \mu\text{mol/L}$) > LCA ($0.53 \mu\text{mol/L}$) > DCA ($1.01 \mu\text{mol/L}$) > CDCA ($4.43 \mu\text{mol/L}$) > CA ($7.72 \mu\text{mol/L}$)。柑橘中发现柠檬醛类物质 Obacunone, 它可以剂量依赖地激活 TGR5。其他一些化合物如亚麻酸和齐墩果酸(OA)也被鉴定为弱 TGR5 激动剂。

CDCA、DCA、LCA、熊去氧胆酸(UDCA)不仅是 TGR5 的激活剂, 而且是法尼醇 X 受体(FXR)的激活剂。为了找到特定的具有选择性的 TGR5 配体, 设计并合成了多种 TGR5 激动剂。Pellicciari 等(2007 年)报道的 23 个烷基取代的和 6, 23-烷基-二取代的 CDCA 衍生物是 TGR5 的选择性激动剂。已经发现 6 α -乙基-23(S)-甲基-胆酸(6-EMCA, INT-777)是 TGR5 的选择性特异性激动剂。并设计了一种基于 4-苯基吡啶的新的 TGR5 激动剂^[5]。在体外和体内评估后, 三种化合物在激活 TGR5 时表现出良好的效果。随后发现 4-苯并咪唑氨基烟酰胺衍生物是新型有效的 TGR5 激动剂^[6]。TRC210258 是新型 TGR5 激动剂^[7]。研究发现化合物 WB403 可以激活 TGR5 并促进 GLP-1 分泌^[8]。

二、TGR5 和细胞信号

1. TGR5 和 AKT 途径

AKT 是丝氨酸/苏氨酸激酶, 它在不同细胞过程中起重要作用, 包括不同程度的增殖、存活和代谢^[9]。AKT 具有 pleckstrin(PH)同源性结构域。在质膜上, AKT 的 PH 结构域和磷酸肌醇三磷酸(PIP3)之间的相互作用在苏氨酸 308 中诱导 AKT 的随后修饰, AKT 也可以由丝氨酸 473 磷酸化。磷酸化的 AKT 抑制 Bcl-2 家族的促凋亡成员, 有助于细胞存活。在牛主动脉内皮细胞中, TGR5 激动剂 TLCA 可增强 AKT 磷酸化并增加 NO 产生^[2]。

哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是 AKT 信号转导的关键下游物质之一^[10]。蛋白质翻译需要 mTOR, 这有助于促进细胞存活和增殖。TGR5 可通过 AKT-mTOR 通路在巨噬细胞中降低趋化因子的表达^[11]。可通过激活 TGR5 来增强 AKT-mTOR 途径。mTOR 存在两种复合物 mTORC1 和 mTORC2。AKT 和 mTORC1 的磷酸化影响 CCAAT

增强子结合蛋白(C/EBP) β 同工型转化参与的真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1(4E-BP)的表达。TGR5 激活后, mTORC1 增加磷酸化 4E-BP 和 C/EBP β 同工型肝抑制蛋白(LIP)表达水平。TGR5 和 AKT-mTOR-LIP 之间的联系揭示出巨噬细胞对 TGR5 激活的抗糖尿病效应的新机制。

2. TGR5 和 NF- κ B 通路

NF- κ B 是与多种细胞过程如炎症、增殖、凋亡和发育相关的转录因子^[12]。NF- κ B 由 5 个成员组成, RelA(p65)、RelB、c-Rel、p50 和 p52。它们与 I κ B α 、I κ B β 、I κ B γ 、BCL3、I κ B ϵ 、p105 和 p100 的 I κ B 家族成员相结合在血浆中保持稳定。特异性 IKK 激酶调节 I κ B α 或 I κ B β 磷酸化, 促进 NF- κ B 的激活^[12]。TGR5 激动剂 DCA 和 LCA 可以抑制 CD14⁺ 巨噬细胞中 TNF- α 的产生, 这种抑制作用是通过 c-Fos 的磷酸化来调节 NF- κ B p65 活化的。最近研究通过拮抗 NF- κ B 证实了 TGR5 负调节肝炎反应。发现 TGR5 激活抑制了 I κ B α 的磷酸化、p65 的易位、NF- κ B 的 DNA 结合活性及其在 HepG2 细胞中的转录活性。同年, Pols 等发现 INT-777 激活的 TGR5 可以减少巨噬细胞中 p65 的核易位和 I κ B α 的磷酸化。

三、TGR5 和细胞外信号调节

1. 激酶(ERK)1/2 途径

激酶 ERK1 和 ERK2 是丝裂原活化蛋白激酶家族的成员, 参与不同的细胞反应, 如生长、变异和增殖^[13-14]。在最近的报告中, Reich 等^[15]指出 TGR5 选择性激动剂通过升高活性氧和原癌基因, 反式激活非受体酪氨酸激酶(cSrc)介导的表皮生长因子受体以及 ERK1/2 通路来诱导野生型小鼠胆管细胞增殖和磷酸化。在纤毛和非纤毛胆管细胞中, TGR5 的激活诱导 cAMP 和 ERK 水平发生不同变化。TGR5 激动剂增加 cAMP 水平并抑制 ERK 信号传导, 导致非纤毛胆管细胞增生。但在纤毛胆管细胞中, TGR5 激动剂降低 cAMP 水平并诱导 ERK 信号传导, 从而抑制增殖。TGR5 激动剂在纤毛胆管细胞和非纤毛胆管细胞中相反的作用是由于 TGR5 与纤毛细胞中的 G α i 蛋白和非纤毛细胞中的 G α s 蛋白的偶联造成的^[3]。

2. TGR5 的信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)途径

STAT3 是 IL-6 刺激的肝细胞中 DNA 结合因子。它是急性期基因启动子区域中的增强子元件。作为转录因子, STAT3 控制几种细胞过程, 包括发

育、分化、免疫、侵袭和代谢^[16]。许多报道显示 STAT3 在各种肿瘤细胞系如结肠癌、胃癌、肺癌、皮肤癌和乳腺癌等细胞中均被激活。通过拮抗 STAT3 信号通路发现 TGR5 是胃癌细胞增殖和迁移的抑制因子^[17]。通过抑制 STAT3 的磷酸化及由脂多糖(LPS)或 IL-6 诱导的 STAT3 信号通路的转录活性来激活 TGR5。结果表明 TGR5 通过抑制 STAT3 信号传导来拮抗胃癌的增殖和迁移。这些发现使 TGR5 成为治疗胃癌的新的潜在靶点。

3. TGR5 和通过 cAMP(Epac)途径直接激活的交换蛋白

Epac 是鸟嘌呤核苷酸交换因子家族的成员并且是 cAMP 必须的效应物。它具有多重结合因子,涉及多种细胞活动。在胰腺 β 细胞中, OA 和 INT-777 激活的 TGR5 选择性地激活 G_{α} , 导致细胞内 cAMP 和 Ca_2^+ 的含量将增加。Epac 可以被 8-pCT-2'-O-Me-cAMP(cAMP 类似物)活化, 并刺激磷酸肌醇(PI)水解。结果使胰岛素从胰腺 β 细胞释放。在肠内分泌细胞中, TGR5 配体 OA 也可以刺激 G_{α} 和 cAMP 形成, 并激活 Epac 增加 PI 水解, 并使胰高血糖素-1 肽(GLP-1)和肽 YY(PYY)释放。

四、TGR5 在不同疾病中的作用

1. TGR5 和 T2DM

糖尿病是世界上发病率最高的致命疾病之一。T2DM 是最常见的糖尿病类型。T2DM 的发展通常与肥胖、高血压病和血脂异常有关^[18]。糖尿病的后期并发症促进心血管疾病的发展。T2DM 是经典的异质性疾病, 其机制在于产生胰岛素的胰腺 β 细胞功能下降、外周胰岛素抵抗增加、肝葡萄糖产生增加或所有因素的综合^[19]。T2DM 的治疗是基于减少肝葡萄糖的产生、增加胰岛素分泌和改善胰岛素敏感性来进行的。

近几项研究表明胆汁酸对于体内葡萄糖平衡的调节具有重要作用。TGR5 是胆汁酸受体并且可以调节体内葡萄糖的代谢水平。2005 年, Katsuma 等的研究显示 TGR5 的激活可以促进鼠肠内分泌细胞系 STC-1 中 GLP-1 的分泌。GLP-1 作为肠降血糖素激素可以降低血糖浓度。所以 GLP-1 在 T2DM 中起重要作用^[20]。GLP-1 的分泌是剂量依赖性的。TGR5 的过度表达提高了 cAMP 和 GLP-1 的分泌水平。这表明 TGR5 通过细胞内 cAMP 诱导 GLP-1 的分泌。2007 年, 从橄榄叶分离的 OA 是天然的 TGR5 激动剂。它通过激活 TGR5 来降低血浆葡萄糖浓度并改变胰岛素的分泌水平。近年来发现

TGR5 通过 AKT-mTOR 通路在巨噬细胞中诱导 C/EBP β 同工型 LIP 的不同翻译, 并且 TGR5 的激活可以改变脂肪组织巨噬细胞(ATM)功能并改善胰岛素功能。因此, TGR5 在巨噬细胞中的活化可以预防胰岛素抵抗并治疗 T2DM。在 2015 年, 发现 WB403 这种小分子化合物是 TGR5 激动剂, 并在 T2DM 的不同小鼠模型中测试该化合物对血糖的影响。结果, WB403 可以激活 TGR5, 改善 T2DM 小鼠的葡萄糖耐量, 降低空腹血糖和 $GHbA_{1c}$ 。在新的研究中提出 TGR5 通过 Epac 介导的与 PKA 途径无关的机制诱导胰腺 α 细胞释放 GLP-1^[21]。所有这些研究表明 TGR5 在 T2DM 治疗中具有重要的潜在作用。

2. TGR5 和肥胖

肥胖对世界公共卫生构成巨大的威胁。能量摄入超过消耗导致肥胖。现在已知褐色脂肪组织(BAT)通过产热消耗能量。在人类 BAT 中, 线粒体是强大的产热器官。由于 BAT 在能量消耗中具有关键作用, 增加 BAT 量可用于治疗肥胖。胆汁酸可以增加小鼠体内 BAT 对能量的消耗。这种影响取决于 TGR5 的激活, 但不依赖于 FXR。TGR5 的激活可以增加 cAMP 依赖性甲状腺激素活化酶以及 2 型碘甲状腺原氨酸脱碘酶(D2)的水平。D2 是主要的生热蛋白之一。它可以将 T4 转化为 BAT 中的 T3。BAT 和人类骨骼肌细胞中的胆汁酸的酸化可以增加 D2 活性、耗氧量和细胞外酸化速率。近年来多项研究表明 TGR5 在肥胖中新的作用^[22]。例如, TGR5 通过诱导线粒体生物合成和预防肾脏氧化应激及脂质堆积来抑制肥胖并治疗糖尿病。

3. TGR5 和炎症

炎症是生物体对有害刺激物如病原体的反应之一。慢性炎症越来越被认为是肿瘤发生和代谢疾病的重要原因。因此, 炎症的恰当控制对于预防慢性炎症性疾病以及抑制包括许多类型癌症在内疾病的恶化或进展是至关重要的。

研究显示 TGR5 的激活可以抑制肝脏和胃部炎症。在肝脏中, TGR5 在野生型(WT)脂多糖诱导的 NF- κ B 活化中抑制炎症介质的表达。在缺血/再灌注损伤期间, TGR5 通过抑制 Toll 样受体 4(TLR4)-NF- κ B 途径抑制炎症反应。TGR5 激活也可以抑制 LPS 诱导的 Kup 细胞和 TGR5 过表达 THP-1 细胞中细胞因子的产生。但在人单核细胞中, TGR5 和 TLR4 的共同作用增强 NF- κ B 的活化和炎性细胞因子的产生。这两种不同事件的发生与

人类单核细胞的功能相关。肝性脑病是急性和慢性肝衰竭的主要神经系统并发症,会引起神经炎症。桦木酸激活的 TGR5 通过神经元和小胶质细胞旁分泌信号在肝性脑病期间减少神经炎症的发生^[23]。近年研究显示 TGR5 的激活也抑制胃炎发生。肝、结肠和胃的恶性肿瘤都与慢性炎症有关。TGR5 可能是治疗慢性炎症和相关癌症的潜在靶点。

4. TGR5 和癌症

胃癌是最常见的癌症之一。胃癌发生是一个复杂的过程并且容易导致死亡^[24]。关于 TGR5 和癌症的关系很少有报道。最近发现激活 TGR5 可以通过抑制 STAT3 通路来抑制胃癌细胞增殖和迁移。TGR5 启动子在血清 cfDNA 中的异常高甲基化可能作为 HCC 监测的生物标志物^[25]。TGR5 受体在食管腺癌组织中过表达,这表明 TGR5 可能在食管腺癌中起重要作用。目前我们仍需研究 TGR5 与其他癌症的关系。

5. TGR5 和肝脏再生

正常肝再生对于肝损伤后肝脏结构和功能的恢复至关重要。相关报道显示,70% 肝切除术可增加 BA 通量,并改变参与 BA 代谢的几种核受体和酶的表达。报道显示胆汁盐通过激活 FXR 和 TGR5 对部分肝切除术后肝脏再生是重要的^[26]。在 TGR5 敲除小鼠中,部分肝切除术后观察到炎症反应加剧、严重肝细胞坏死、严重胆汁淤积和肝细胞再生障碍。因此,通过控制胆汁疏水性和细胞因子分泌,TGR5 在部分肝切除术后 BA 过载的情况下对肝脏具有重要的保护作用^[27]。

五、其他胆汁酸膜受体

胆汁酸还可激活 GPCRs 鞘氨醇-1-磷酸受体 2 (S1PR2) 和毒蕈碱受体 2。结合胆汁酸激活 S1PR2 以调节炎症的发生、癌症发展和一些肝脏疾病。毒蕈碱受体在结肠癌中过表达,其活化促进人结肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

六、展望

TGR5 作为重要的膜受体,被胆汁酸和多种化合物激活。TGR5 在不同疾病中的作用使其成为新的药物靶点。对 TGR5 的进一步研究将为代谢疾病和癌症的治疗提供新的可能。

参 考 文 献

[1] Cvijic ME, Sum CS, Alt A, Zhang L. GPCR profiling: from hits to leads and from genotype to phenotype. *Drug Discov Today Technol*, 2015, 18: 30-37.
[2] Kida T, Tsubosaka Y, Hori M, Ozaki H, Murata T. Bile acid

receptor TGR5 agonism induces NO production and reduces monocyte adhesion in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33 (7): 1663-1669.
[3] Masyuk AI, Huang BQ, Radtke BN, Gajdos GB, Splinter PL, Masyuk TV, Gradilone SA, LaRusso NF. Ciliary subcellular localization of TGR5 determines the cholangiocyte functional response to bile acid signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 304 (11): G1013-G1024.
[4] Broeders EP, Nascimento EB, Havekes B, Brans B, Roumans KH, Tailleux A, Schaart G, Kouach M, Charton J, Deprez B, Bouvy ND, Mottaghy F, Staels B, van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P. The bile acid chenodeoxycholic acid increases human brown adipose tissue activity. *Cell Metab*, 2015, 22 (3): 418-426.
[5] Zhu J, Ning M, Guo C, Zhang L, Pan G, Leng Y, Shen J. Design, synthesis and biological evaluation of a novel class of potent TGR5 agonists based on a 4-phenyl pyridine scaffold. *Eur J Med Chem*, 2013, 69: 55-68.
[6] Zou Q, Duan H, Ning M, Liu J, Feng Y, Zhang L, Zhu J, Leng Y, Shen J. 4-Benzofuranyloxynicotinamide derivatives are novel potent and orally available TGR5 agonists. *Eur J Med Chem*, 2014, 82: 1-15.
[7] Zambad SP, Tuli D, Mathur A, Ghalsasi SA, Chaudhary AR, Deshpande S, Gupta RC, Chauthaiwale V, Dutt C. TRC210258, a novel TGR5 agonist, reduces glycemic and dyslipidemic cardiovascular risk in animal models of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2013, 7: 1-14.
[8] Zheng C, Zhou W, Wang T, You P, Zhao Y, Yang Y, Wang X, Luo J, Chen Y, Liu M, Chen H. A novel TGR5 activator WB403 promotes GLP-1 secretion and preserves pancreatic β -cells in type 2 diabetic mice. *PLoS One*, 2015, 10 (7): e0134051.
[9] Faes S, Dormond O. PI3K and AKT: unfaithful partners in cancer. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (9): 21138-21152.
[10] Covarrubias AJ, Aksoylar HII, Horng T. Control of macrophage metabolism and activation by mTOR and Akt signaling. *Semin Immunol*, 2015, 27 (4): 286-296.
[11] Perino A, Pols TW, Nomura M, Stein S, Pellicciari R, Schonjans K. TGR5 reduces macrophage migration through mTOR-induced C/EBP β differential translation. *J Clin Invest*, 2014, 124 (12): 5424-5436.
[12] Sarode GS, Sarode SC, Patil A, Anand R, Patil SG, Rao RS, Augustine D. Inflammation and oral cancer: an update review on targeted therapies. *J Contemp Dent Pract*, 2015, 16 (7): 595-602.
[13] Pascoli V, Cahill E, Bellivier F, Caboche J, Vanhoutte P. Extracellular signal-regulated protein kinases 1 and 2 activation by addictive drugs: a signal toward pathological adaptation. *Biol Psychiatry*, 2014, 76 (12): 917-926.
[14] Cheng P, Alberts I, Li X. The role of ERK1/2 in the regulation of proliferation and differentiation of astrocytes in developing brain. *Int J Dev Neurosci*, 2013, 31 (8): 783-789.

- [15] Reich M, Deutschmann K, Sommerfeld A, Klindt C, Kluge S, Kubitz R, Ullmer C, Knoefel WT, Herebian D, Mayatepek E, Häussinger D, Keitel V. TGR5 is essential for bile acid-dependent cholangiocyte proliferation in vivo and in vitro. *Gut*, 2016, 65 (3): 487-501.
- [16] Poli V, Camporeale A. STAT3-mediated metabolic reprogramming in cellular transformation and implications for drug resistance. *Front Oncol*, 2015, 5: 121.
- [17] Guo C, Su J, Li Z, Xiao R, Wen J, Li Y, Zhang M, Zhang X, Yu D, Huang W, Chen WD, Wang YD. The G-protein-coupled bile acid receptor Gpbar1 (TGR5) suppresses gastric cancer cell proliferation and migration through antagonizing STAT3 signaling pathway. *Oncotarget*, 2015, 6 (33): 34402-34413.
- [18] Maki KC, Phillips AK. Dietary substitutions for refined carbohydrate that show promise for reducing risk of type 2 diabetes in men and women. *J Nutr*, 2015, 145 (1): 159S-163S.
- [19] Alejandro EU, Gregg B, Blandino-Rosano M, Cras-Méneur C, Bernal-Mizrahi E. Natural history of β -cell adaptation and failure in type 2 diabetes. *Mol Aspects Med*, 2015, 42: 19-41.
- [20] Sonne DP, Hansen M, Knop FK. Bile acid sequestrants in type 2 diabetes: potential effects on GLP1 secretion. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171 (2): R47-R65.
- [21] Kumar DP, Asgharpour A, Mirshahi F, Park SH, Liu S, Imai Y, Nadler JL, Grider JR, Murthy KS, Sanyal AJ. Activation of transmembrane bile acid receptor TGR5 modulates pancreatic islet α cells to promote glucose homeostasis. *J Biol Chem*, 2016, 291 (13): 6626-6640.
- [22] Donepudi AC, Boehme S, Li F, Chiang JY. G-protein-coupled bile acid receptor plays a key role in bile acid metabolism and fasting-induced hepatic steatosis in mice. *Hepatology*, 2017, 65 (3): 813-827.
- [23] McMillin M, Frampton G, Tobin R, Dusio G, Smith J, Shin H, Newell-Rogers K, Grant S, DeMorrow S. TGR5 signaling reduces neuroinflammation during hepatic encephalopathy. *J Neurochem*, 2015, 135 (3): 565-576.
- [24] Lin X, Zhao Y, Song WM, Zhang B. Molecular classification and prediction in gastric cancer. *Comput Struct Biotechnol J*, 2015, 13: 448-458.
- [25] Han LY, Fan YC, Mu NN, Gao S, Li F, Ji XF, Dou CY, Wang K. Aberrant DNA methylation of G-protein-coupled bile acid receptor Gpbar1 (TGR5) is a potential biomarker for hepatitis B Virus associated hepatocellular carcinoma. *Int J Med Sci*, 2014, 11 (2): 164-171.
- [26] Fan M, Wang X, Xu G, Yan Q, Huang W. Bile acid signaling and liver regeneration. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1849 (2): 196-200.
- [27] Jourdainne V, Péan N, Doignon I, Humbert L, Rainteau D, Tordjmann T. The bile acid receptor TGR5 and liver regeneration. *Dig Dis*, 2015, 33 (3): 319-326.

(收稿日期: 2017-09-06)

(本文编辑: 杨江瑜)

