

肠道梭菌在机体能量过度摄入中的作用

彭喜春, 黄嘉成

(暨南大学理工学院食品科学与工程系, 广东广州 510632)

摘要: 肥胖与肠道菌群对能量的过度摄入有密切的关系。目前发现人体肠道中与肥胖有关的细菌主要有厚壁菌门和拟杆菌门细菌, 其中梭菌属是厚壁菌门中非常重要而且数量庞大的一类菌。研究表明肠道梭菌属细菌代谢是导致机体能量摄入过度的主要原因之一。此外, 肠道菌的多糖水解酶降解膳食纤维产生短链脂肪酸提供机体额外的能量, 细菌脂多糖的吸收增多促进机体能量过度摄入, 饥饿诱导脂肪因子的表达受到抑制时能量更容易以脂肪的形式蓄积, 这些因素均与肥胖的形成有密切关系。但是目前对肠道梭菌在以下几个方面的作用仍未被阐明: 1) 梭菌是否是多糖水解酶的主要来源; 2) 多糖水解酶产生的短链脂肪酸对能量摄入的贡献; 3) 梭菌占优对细菌脂多糖的产生与吸收的影响; 以及 4) 梭菌对 FIAF 表达的影响等。本文提出了可能的机制, 为进一步的研究提供参考。

关键词: 肠道梭菌; 能量; 多糖降解酶; 脂多糖; 饥饿诱导脂肪因子

文章编号: 1673-9078(2014)3-262-265

The Functions of Gut *Clostridium* spp. in Over-ingesting Energy of Body

PENG Xi-chun, HUANG Jia-cheng

(Department of Food Science and Engineering, College of Science and Engineering, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract: Obesity is closely relative to the over-ingestion of gut microbiota on energy. It has been discovered that obesity is connected with bacteria of gut *Firmicutes* and *Bacteroidetes* recently. Reports present that *Clostridium* spp. is mainly responsible for the overenergy ingestion of body. Additionally, glycan-hydrolyzing enzymes from gut microbiota can break dietary fibres and produce short chain fatty acids that provide extra energy for body; more absorbance of bacterial lipopolysaccharide enhances the over-ingestion of energy; and energy can easily deposit as fat when the expression of fasting-induced adipose factor (FIAF) is inhibited. The above factors have all been reported to relate to obesity. But it remains unclear about what roles *Clostridium* spp. play during the process, including the main source of the glycan-hydrolyzing enzymes, the contribution of short chain fatty acids (SCFA) during overenergy ingestion, the impact of *Clostridium* spp. on the production and absorption of bacterial lipopolysaccharide, and the factors influencing the expression of FIAF. This paper provided possible mechanism of *Clostridium* spp. involving in the process, which might be a reference for further study.

Key words: gut *Clostridium* spp.; energy; glycan-hydrolyzing enzymes; lipopolysaccharide; fasting-induced adipose factor

随着经济的发展和生活水平的不断提高, 人们摄入的脂肪和糖类越来越多, 膳食结构逐渐趋向高能量密度。高能量的摄入导致肥胖, 伴随而至的是高血脂、糖尿病、肥胖、动脉粥样硬化等营养性慢性代谢疾病, 它们已经成为我国乃至全世界人口的巨型杀手。因此, 肥胖及相关营养慢性代谢疾病如高血压、动脉粥样硬化、糖尿病等的发病和防治的研究已成为21世纪人口与健康领域的关键问题和热点。但是药物减肥、抽脂减肥以及节食等一些手段由于各自的缺陷, 并未减缓越来越多的人摄入过多的能量形成肥胖的脚步。

人体营养及能量的吸收均发生在肠道。肠道微生物

收稿日期: 2013-09-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31271849)

作者简介: 彭喜春(1976-), 男, 博士, 副教授, 研究方向为营养与肠道微生物

态系的一个主要代谢功能就是发酵那些不能被小肠吸收的食物残渣和上皮细胞分泌的内生黏液。肠道内微生物群落的基因多样性为这个复杂系统提供了各种酶和生化代谢通路, 这些酶和代谢途径是微生物系统独有的。而食物残渣以一些低消化性碳水化合物为主, 肠道微生物通过发酵这些碳水化合物来产生能量, 而代谢的终极产物是短链脂肪酸。这些复杂代谢活动的结果就产生能被宿主吸收和利用的能量和底物, 并且为微生物自身的生长和增殖提供能量和营养物质^[1-7]。研究表明, 除宿主的基因型和生活习惯外, 肠道菌群是导致机体摄入能量过多(致肥胖)的主要因素之一^[1-7,12-17,19]。目前的研究发现肠道有约 500~1000 个不同种的细菌和近 10^{14} 个细菌细胞构成, 其基因组超过人类的 100 倍。这些肠道菌群共涉及 9 个门, 其中厚壁菌门(*Firmicutes*)和拟杆菌门(*Bacteroidetes*)占肠道

菌群数量的98%以上^[2]。肠道菌群也被认为是人体的“外置器官”，不仅有助于维持机体的能量平衡，而且具备多种功能，比如为宿主提供多种营养素和能量物质^[1]。但目前对肠道菌群中各种菌（主要是厚壁菌门的梭菌属细菌）在能量过度摄入中的作用尚不明确。

1 肠道梭菌属细菌代谢是导致机体能量摄入过度的主要原因之一

对啮齿动物和人的研究发现，相对于正常体态，肥胖机体的肠道菌群多样性、细菌基因的表现形式和代谢途径包括营养素的摄入等均发生了变化^[2-4]。其中，肥胖机体的肠道厚壁菌数量会增加，拟杆菌数量减少^[5-6]，这种结构特点使肠道菌群能从饮食中特异地增加营养的吸收，并为宿主提供额外的能量，导致机体能量摄入过多引起肥胖^[2-6]。如果用饮食干预，增加肠道拟杆菌数量，减少厚壁菌的数量，则可达到抑制机体能量过度摄入、达到减肥的效果^[7]。如多酚可促进拟杆菌的生长，其它酚类物质能抑制厚壁菌的生长，所以植物酚类的摄入具有减肥效果^[7]。因此，厚壁菌在肠道中数量增加可导致机体能量的过度摄入，并引起肥胖。

厚壁菌门中的细菌95%是梭菌纲（*Clostridia*）的，而梭菌纲中梭菌属IV簇（*Clostridium* cluster IV）是已知对人体有益的细菌，它们与肠道营养的吸收和短链脂肪酸的合成等有关；此外，一些产生丁酸的细菌也可能来自于梭菌属XIVa簇（*Clostridium* cluster XIVa）和XVI簇（cluster XVI）^[8-10]。

目前的研究表明，与机体能量过度摄入有关的细菌主要是梭菌属细菌。

2 肠道菌的多糖水解酶降解膳食纤维产生短链脂肪酸提供机体额外的能量导致肥胖

能量收获理论（Energy harvest theory）认为：肥胖机体的肠道菌（梭菌占优势）可以通过多糖水解酶降解膳食纤维产生单糖和短链脂肪酸，单糖被肠道菌自身利用，而短链脂肪酸为提供额外的能量使机体能量过度摄入^[6-7]。

研究发现，梭菌占优势的肥胖机体肠道菌群含有丰富的多糖水解酶、磷酸转移酶、果糖苷酶以及其它的转运蛋白和进一步降解产物的发酵酶^[6-7]。Turnbaugh等^[11]将西方饮食（高热饮食）的人的肠道菌群接种于无菌鼠的肠道，并从该鼠的肠道中分离出一株无害芽孢梭菌（*Clostridium innocuum*），采用基因组

学的方法测定该梭菌的全基因，发现它不同于其它的人源肠道菌的基因组，该梭菌含有21个多糖水解酶基因家族1（Glycoside hydrolase 1, GH1）的基因及其它多种糖酶基因，而在13种拟杆菌中没有GH1基因、在14种人源厚壁菌中含GH1家族的基因数也少于5个。肠道微生物分泌的多种糖酶可以将多糖降解成单糖及短链脂肪酸，其中短链脂肪酸除作为机体的能量物质外，还可作为两种G-蛋白偶联受体Gpr41和Gpr43的配体，由于配体的结合使这些G-蛋白偶联受体能刺激PYY的分泌，从而抑制肠道蠕动、减缓肠道运输，可以提高营养物质的吸收^[12-13]。

除梭菌外，拟杆菌也能产生多糖水解酶。Mahowald等人的研究发现，在与梭菌相互作用时拟杆菌能增加多糖水解酶的表达^[14]，但由于拟杆菌基因组中的多糖水解酶基因丰度很低^[11]，拟杆菌占优势时并未增加机体额外能量的摄入。因此可以合理地推测：这些由拟杆菌多糖水解酶获得的能量仅供拟杆菌自己利用，而不被宿主吸收。但Xu等人^[15]对多形拟杆菌（*B. thetaiotaomicron*）的报道提出了不同的观点，认为拟杆菌的多糖水解酶在降解膳食纤维时起主要作用。机体能量过度摄入中，在降解膳食纤维时起作用的多糖水解酶究竟主要来自梭菌还是拟杆菌？这一问题需要进一步探索。

无论多糖水解酶主要由哪种菌分泌，多糖水解酶降解膳食纤维为机体提供额外能量这一观点在上述研究报道中获得了共识。然而大量的研究表明，饮食中强化膳食纤维可诱导相应的肠道菌增殖，产生大量的多糖水解酶降解膳食纤维提供额外的能量^[1,16-26]，但这些研究表明膳食纤维的强化摄入却有减肥效果^[1,16-17]，“热量收获理论”不能解释这一结论；而且有研究表明，多糖水解酶降解膳食纤维多获得1~2%的能量能使人的体重在两周内迅速增加也令人很难理解^[1]。由膳食纤维降解产生短链脂肪酸而获得的能量在机体过度摄入的能量中所占的比例需要更为深入地研究。

3 细菌脂多糖的吸收增多促进机体能量过度摄入

肠道细菌的脂多糖（也叫做内毒素）也与能量的过度摄入有关。Cani等人^[27]发现，高脂饮食4周后，小鼠能量摄入过多，形成肥胖，同时伴随肠道菌组成发生改变（拟杆菌减少）、血液中脂多糖增加2~3倍，这种症状也被称为是“代谢内毒素血症”。脂多糖能跟天然免疫细胞表面的CD14-TLR-4复合物结合，诱发膜

胰岛素抗性 (Insulin resistance, IR), 从而产生肥胖^[28]。因此, 脂多糖在血液中的增加促进能量吸收, 导致形成肥胖。

脂多糖是革兰氏阴性菌的细菌壁成分, 肠道拟杆菌是革兰氏阴性菌。但是, 在机体转变成肥胖的过程中, 拟杆菌的比例是降低的, 这不能解释肥胖机体血液中脂多糖的增加。肠道梭菌占优时, 革兰氏阴性菌含量降低致脂多糖含量却减少, 因此, 我们推测梭菌在肠道中的存在可能促进脂多糖的吸收。

4 饥饿诱导脂肪因子的表达受到抑制时更容易以脂肪的形式蓄积

饥饿诱导脂肪因子 (fasting-induced adipose factor, FIAF), 也被称为是“血管生成素样蛋白4 (angiopoietin-like protein 4)”, 在白色脂肪组织中表达^[29]。如果肠道 FIAF 的表达受到抑制, 会增加脂蛋白脂酶在肠道中活性, 从而促进脂肪的蓄积^[13], 引起肥胖。

肠道菌群受高能量饮食冲击发生改变后, 梭菌数量增加, 抑制 FIAF 的表达^[13]。Bäckhed 等人^[30]却发现将多形拟杆菌和 *Methanobrevibacter smithii* 混合接种于无菌鼠肠道中, 也可以抑制 FIAF 的表达; 相反, Grootaert 等人^[31]认为多糖的降解产物丙酸和丁酸可以促进 FIAF 的表达。Bäckhed 等人的研究是简单菌种在肠道中对 FIAF 的影响, Grootaert 等人的研究是单一组分的体外实验, 均难以反映活体肠道中 FIAF 受影响的实际状况。

如果拟杆菌可抑制 FIAF 的表达, 为何瘦的机体 (拟杆菌丰度更高) FIAF 的表达未受到抑制? 为何膳食纤维被降解后能提供机体额外的能量, 但降解产物中的短链脂肪酸比如丙酸和丁酸却促进 FIAF 的表达? 调节 FIAF 的细菌是梭菌还是其它菌 (如拟杆菌) 以及短链脂肪酸在机体能量过度摄入中的作用亦需要进一步探索。

5 目前的研究未解决的问题

高糖高脂饮食导致机体肠道厚壁菌 (主要是梭菌) 的比例增加, 拟杆菌的比例减少。这种肠道菌群结构能促进机体能量的过度摄入, 但对梭菌在机体能量过度摄入中的作用目前仍不清楚, 主要涉及以下几个方面的问题: 细菌脂多糖的产生与吸收、多糖水解酶的主要来源、多糖水解酶对膳食纤维的降解利用 (短链脂肪酸的吸收) 和机体对主要营养素的利用以及短链脂肪酸对肠道上皮细胞 FIAF 表达的影响等。

我们推测: 梭菌和拟杆菌都能合成多糖水解酶, 在肥胖机体的肠道中, 数量占优的梭菌促进细菌 (如

拟杆菌等革兰氏阴性菌) 脂多糖在肠道中被吸收, 也促进多糖水解酶降解膳食纤维的产物—短链脂肪酸的吸收; 膳食纤维在食物中的含量不能超过一定范围, 否则由多糖水解酶降产生的短链脂肪酸不能被及时吸收, 使梭菌的生长受到抑制, 而拟杆菌受短链脂肪酸的影响更小; 梭菌和拟杆菌产生多糖水解酶的种类不同, 降解膳食纤维产生的短链脂肪酸的组成也不相同, 因此肥胖机体肠道菌降解膳食纤维产生的短链脂肪酸组分构成有可能不同于瘦的机体, 前者能抑制 FIAF 的表达, 而后者是促进的; 混合菌抑制 FIAF 的表达^[31]不是由于拟杆菌的存在所致。当然, 这只是推测, 需要大量的研究来验证。

参考文献

- [1] Cani P D, Delzenne N M, Amar J, et al. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding [J]. *Pathologie Biologie*, 2008, 56: 305-309
- [2] Turnbaugh P J, Hamady M, Yatsunencko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins [J]. *Nature*, 2009, 457: 480-484
- [3] Ley R E, Turnbaugh P J, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity [J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1022-1023
- [4] Turnbaugh P J, Ley R E, Mahowald M A, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1027-1031
- [5] Turnbaugh P J, Bäckhed F, Fulton L, et al. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome [J]. *Cell Host Microbe*, 2008, 17, 3(4): 213-223
- [6] de La Serre C B, Ellis C L, Lee J, et al. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation [J]. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2010, 299: G440-G448
- [7] Rastmanesh R. High polyphenol, low probiotic diet for weight loss because of intestinal microbiota interaction [J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2011, 189: 1-8
- [8] Eckburg P B, Bik E M, Bernstein C N, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora [J]. *Science*, 2005, 308: 1635-1638
- [9] Pryde S E, Duncan S H, Hold G L, et al. The microbiology of butyrate formation in the human colon [J]. *FEMS Microbiol Letters*, 2002, 217: 133-139

- [10] Woodmansey E J. Intestinal bacteria and ageing [J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2007, 102: 1178-1186
- [11] Turnbaugh P J, Ridaura V K, Faith J J, et al. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice [J]. *Science Translational Medicine*, 2009, 1(6): 6-14
- [12] Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2277-2283.
- [13] Vrieze A, Holleman F, Zoetendal E G, et al. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition [J]. *Diabetologia*, 2010, 53: 606-613
- [14] Mahowald M A, Rey F E, Seedorf H, et al. Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla [J]. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(14): 5859-5864
- [15] Xu J, Bjursell MK, Himrod J, et al. A genomic view of the human-Bacteroides thetaiotaomicron symbiosis [J]. *Science*, 2003, 299: 2074-2076
- [16] Flint H J. Obesity and the gut microbiota [J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2011, 45, Suppl: S128-132
- [17] Ravussin Y, Koren O, Spor A, et al. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice [J]. *Obesity*, doi:10.1038/oby. 2011: 111
- [18] Davis CD, Milner JA. Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention [J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2009, 20(10): 743-752
- [19] Korolev AA, Bogdanova EA, Nesvizhskii IuV, et al. Influence of different diets on special formation of fecal microbes association [J]. *Voprosy Pitaniia*, 2007, 76(5): 35-38
- [20] 彭喜春, 庞秋芳, 吴希阳, 等. 直肠菌群对两种不溶性膳食纤维的体外发酵[J]. *卫生研究*, 2010, 39(5): 611-615
PENG Xi-Chun, PANG Qiu-Fang, WU Xi-Yang, et al. Fermentation of two insoluble dietary fibers by colonic microflora in vitro [J]. *Journal of Hygiene Research*, 2010, 39(5): 611-615
- [21] 庞秋芳, 林震宇, 彭喜春, 等. 直肠菌群对两种植物胶的体外发酵特性研究[J]. *营养学报*, 2010, 32(4): 375-379
PANG Qiu-Fang, LIN Zhen-Yu, PENG Xi-Chun, et al. In vitro study on the characteristics of plant gum fermented by rectal microflora [J]. *Acta Nutrimenta Sinica*, 2010, 32(4): 375-379
- [22] 林庆鹏, 罗剑鸣, 彭喜春, 等. 一株人体肠道产纤维素酶菌的筛选、鉴定及酶活分析[J]. *食品与发酵工业*, 2010, 36(1): 49-51
LIN Qing-Peng, LUO Jian-Ming, PENG Xi-Chun, et al. Screening and identification of a cellulase-secreting bacteria, and the analysis of its cellulase-activity [J]. *Food and Fermentation Industries*, 2010, 36(1): 49-51
- [23] 连晓蔚, 彭喜春. 肠道菌群利用去淀粉麦麸体外发酵产短链脂肪酸[J]. *暨南大学学报(自然科学版)*, 2011, 32(6): 290-293
LIAN Xiao-wei, PENG Xi-chun. In vitro fermentation production of short chain fatty acids from destarched wheat bran by gut microbiota [J]. *Journal of Jinan University (Natural Science and Medicine Edition)*, 2011, 32(6): 290-293
- [24] 庞秋芳, 彭喜春, 欧仕益, 等. 直肠菌群对两种抗性淀粉的体外发酵研究[J]. *食品工业科技*, 2011, 32(4): 148-151
PANG Qiu-Fang, PENG Xi-Chun, OU Shi-Yi, et al., In vitro study on the characteristics of resistant starch fermented by rectal microflora [J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2011, 32(4): 148-151
- [25] 连晓蔚, 彭喜春. 不同肠道菌群利用低聚异麦芽糖体外发酵产短链脂肪酸的初步研究[J]. *食品与发酵工业*, 2011, 37(6): 39-41
LIAN Xiao-wei, PENG Xi-chun. Different gut microbiota in vitro fermenting oligosaccharide to produce short chain fatty acids [J]. *Food and Fermentation Industries*, 2011, 37(6): 39-41
- [26] 罗剑鸣, 饶洁, 冯嘉韵, 等. 三种不溶性复合膳食纤维对小鼠肠道内短链脂肪酸产生的影响[J]. *食品科学*, 2012, 33(12): 225-227
LUO Jian-ming, RAO Jie, FENG Jia-yun, et al. Effects of insoluble compound dietary fibers on short-chain fatty acid production in the intestinal tract of rats [J]. *Food Science*, 2012, 33(12): 225-227
- [27] Cani P D, Amar J, Iglesias M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2007, 56: 1761-1772
- [28] Shi H, Kokoeva M V, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2006, 116: 3015-3025
- [29] Josephs T, Waugh H, Kokay I, et al. Fasting-induced adipose factor identified as a key adipokine that is up-regulated in white adipose tissue during pregnancy and lactation in the rat [J]. *Journal of Endocrinology*, 2007, 194: 305-312
- [30] Bäckhed F, Manchester J K, Semenkovich C F, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice [J]. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104:

979-984

[31] Grootaert C, van de Wiele T, van Roosbroeck I, et al.
Bacterial monocultures, propionate, butyrate and H₂O₂

modulate the expression, secretion and structure of the
fasting-induced adipose factor in gut epithelial cell lines [J].
Environmental Microbiology, 2011, 13(7): 1778-1789

