

肠道菌群及其代谢物在肥胖的发生与干预作用的研究进展

邹郦睿¹, 郭芳瑞¹, 徐秋容¹, 文利新^{1*}, 王吉^{1,2*}

(1. 湖南农业大学动物医学院畜禽保健湖南省工程研究中心, 湖南长沙 410128)

(2. 长沙绿叶生物科技有限公司, 湖南长沙 410100)

摘要: 肥胖是由遗传和环境因素决定的一个全球性重大健康问题。越来越多的证据表明肠道菌群与肥胖的发生、发展有关, 肠道菌群参与体内糖类和脂类等多种营养素的代谢。当肠道菌群发生紊乱时, 会引起胰岛素抵抗、脂肪组织堆积、代谢异常, 从而导致代谢性疾病的发生, 如人体肠道内丰度较高的双歧杆菌、乳杆菌等有益菌能够通过增强肠道屏障、提高胰岛素敏感性和改善代谢紊乱预防肥胖的发生, 而这些作用大多是由肠道菌群的代谢物介导的, 包括短链脂肪酸和次级胆汁酸等; 另一方面, 大肠杆菌和 *Staphylococcus* 等物种则可通过脂多糖、肽聚糖以及三甲胺等有害代谢产物, 促进肥胖的发生和发展。该文综述了肠道菌群及其代谢产物与肥胖的相关性, 主要包括乳酸杆菌、阿克曼菌、双歧杆菌和大肠杆菌等以及肠道菌群的主要代谢物, 分别从菌群结构、酶、细胞因子、信号传导等方面, 分析探讨了其与肥胖之间的关系。该综述旨在为人们全面了解肠道菌群及其代谢产物与肥胖之间的关系, 为今后肥胖的临床干预及预防提供科学参考。

关键词: 肥胖; 代谢性疾病; 肠道菌群; 菌群代谢物

文章编号: 1673-9078(2024)12-402-416

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2024.12.0973

Research Progress on the Occurrence and Intervention Effect of Intestinal Microflora and Its Metabolites in Obesity

ZOU Lirui¹, GUO Fangrui¹, XU Qiurong¹, WEN Lixin^{1*}, WANG Ji^{1,2*}

(1. Hunan Engineering Research Center of Livestock and Poultry Health Care, Colleges of Veterinary Medicine, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China)

(2. Changsha Lyuye Biotechnology Co. Ltd., Changsha 410100, China)

Abstract: Obesity is a major global health problem determined by genetics and environmental factors. More and more evidence shows that gut microbiota is related to the occurrence and development of obesity. Gut microbiota is involved in the metabolism of various nutrients such as carbohydrates and lipids in the body, and gut microbiota disorder leads to insulin

引文格式:

邹郦睿, 郭芳瑞, 徐秋容, 等. 肠道菌群及其代谢物在肥胖的发生与干预作用的研究进展[J]. 现代食品科技, 2024, 40(12):402-416.

ZOU Lirui, GUO Fangrui, XU Qiurong, et al. Research progress on the occurrence and intervention effect of intestinal microflora and its metabolites in obesity [J]. Modern Food Science and Technology, 2024, 40(12): 402-416.

收稿日期: 2022-08-03

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(32373079); 校企横向课题(2019xny-js044)

作者: 邹郦睿(2000-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 营养代谢与动物保健研究, E-mail: r775825800@126.com。

通讯作者: 文利新(1968-), 博士, 教授, 研究方向: 营养代谢与动物保健研究, E-mail: sfwlx8015@sina.com; 共同通讯作者: 王吉(1990-), 博士, 研究方向: 营养代谢与动物保健研究, E-mail: wangjics@163.com

resistance, adipose tissue accumulation and metabolic abnormalities, causing the occurrence of metabolic diseases, such as high-abundance beneficial bacteria in the human intestinal tract (e.g. *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*), can prevent the occurrence of obesity by strengthening the intestinal barrier, improving insulin sensitivity and ameliorating metabolic disorders. Many of these effects are mediated by metabolites produced by the intestinal flora, such as short-chain fatty acids and secondary bile acids. On the other hand, species such as *Escherichia coli* and *Staphylococcus* can promote the occurrence and development of obesity through harmful metabolites like lipopolysaccharides, peptidoglycans and trimethylamines. In this paper, the correlation between intestinal microbiota and its metabolites, and obesity is reviewed, including *Lactobacillus*, *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium* and *Enterobacter cloacae*, as well as the main metabolites of intestinal microbiota. The relationship between intestinal microbiota/ metabolites and obesity is analyzed from the aspects such as microbiota structure, enzymes, cytokines, and signal transduction. This review aims to provide a comprehensive understanding of the relationship between gut microbiota/its metabolites and obesity, and to provide a scientific reference for future clinical intervention and prevention of obesity.

Key words: obesity; metabolic diseases; gut microbiota; gut microbial metabolites

人类肠道内栖息着约 100 万亿细菌，它们构成了肠道微生物群。胃肠道中的菌群组成因区域而异，并受到 pH 值、氧气和可利用营养物质的影响^[1]。肠道菌群在人的许多生理和病理发生过程中扮演着关键的角色^[2]。肠道菌群的紊乱和某些代谢疾病的发生紧密相关^[3]。越来越多的证据表明，肠道菌群通过调节肠道微环境来调节机体反应，并在生理稳态中发挥关键作用^[4]。肠道菌群的组成主要受环境（特别是饮食）和遗传因素的影响^[5]，当遗传或环境因素发生改变时，肠道菌群的结构或多样性也会随之改变，称为肠道菌群的失调^[4,6]。反之，肠道菌群的失调也可能导致宿主的代谢紊乱，进一步导致代谢性疾病的发生，如肥胖、非酒精性脂肪性肝病（Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD）、代谢综合征和 2 型糖尿病（Type 2 Diabetes, T2D）等^[4,7,8]。研究表明，瘦和胖的同种动物，它们的肠道菌群组成存在一定的差异^[9]。肠道微生物群发酵会降解盲肠和近端结肠中的不可消化碳水化合物，产生短链脂肪酸（Short Chain Fatty Acids, SCFAs），如乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等^[10]，肠道微生物群可通过代谢产物短链脂肪酸来影响脂代谢。研究表明，SCFAs 与预防和治疗肥胖相关的胰岛素抵抗有关^[11,12]。SCFAs 的减少可能在降低胰岛素敏感性和肥胖的发生中发挥重要作用^[9]。此外，SCFAs 还对体重、炎症水平、胰岛素敏感性以及葡萄糖和脂质稳态发挥有益作用^[13,14]。在肠道中发挥主要作用的肠道菌群代谢产物除了短链脂肪酸外，还包括脂多糖、肽聚糖和三甲胺等等，本文旨在讨论肠道微生物及其代谢产物对肥胖的影响，为防治肥胖及相关代谢性疾病提供科学参考。

1 肠道菌群与肥胖

目前，随着肥胖发生率的不断升高，肥胖已经成为全世界范围内的一个主要健康问题，它影响着许多慢性疾病的发生与发展，如 NAFLD、高脂血症、糖尿病等^[15,16]。研究表明肠道菌群在肥胖的发展中起着直接作用，肠道菌群通过调节宿主参与能量储存和消耗的基因，从而改变能量和脂肪的储存^[17]。脂肪生成和分解在正常生理条件下维持相对动态平衡，而过度的高脂饮食是导致这种平衡失调的主要原因^[18]，这可能会导致脂代谢发生紊乱。5'-腺苷单磷酸活化蛋白激酶（5-AMP Activated Protein Kinase, AMPK）是参与脂质代谢的细胞内能量感受器，高脂饮食可以通过靶向各种产脂和脂解相关基因来使 AMPK 失活，从而导致脂肪在体内过度积累。近年来，越来越多的研究发现，益生菌可以通过 AMPK 信号通路改善高脂饮食诱导的脂质代谢紊乱。GPR43 是参与脂肪细胞脂质代谢的 G 蛋白偶联受体（G Protein-Coupled Receptors, GPRs）的重要成员，在 3T3-L1 细胞和高脂饮食（High Fat Diet, HFD）喂养的小鼠实验中，GPR43 蛋白水平在 *B. animalis* subsp. *lactis* A6 给药后显著升高，其作用机制可能是通过 Ca^{2+} /CAMKK 途径调节 AMPK 活性，BAA6 通过靶向 GPR43/AMPK 信号通路产生丰富的乙酸激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α （PPAR α ），促进脂肪酸氧化^[19]。同时，有研究发现从东北酸菜中分离的 *P. pentococcus* PP04 和 *L. plantarum* LP104 可以通过激活 AMPK 信号通路显著抑制乙酰辅酶 A 羧化酶（ACC）活性，下调固

醇调节元件结合蛋白-1 (SREBP-1)、脂肪酸合成酶 (FAS) 和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 (SCD) 的表达, 从而直接抑制脂类合成^[20]。此外, 高脂饮食会导致脂肪细胞分泌的瘦素过多, 高水平的瘦素会直接抑制 AMPK 信号的激活, 造成脂代谢紊乱^[21]。研究发现, *L. curvatus* HY7601 和 *L. plantarum* KY1032 的混合物通过降低 3T3-L1 细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、CCAAT 增强子结合蛋白 α (C/EBP α)、脂蛋白脂肪酶 (Lipoprotein lipase, LPL) 和 FAS 的表达来抑制瘦素的分泌, 表明益生菌可通过抑制瘦素的分泌从而改善肥胖和相关代谢疾病的发展^[22]。益生菌不仅可以分解油脂, 还可以通过调节肠道内微生态平衡, 促进机体消化和代谢功能的提高。

研究人员在用无菌小鼠进行动物实验时发现, 尽管无菌小鼠比传统饲养的小鼠摄入了更多的食物, 但它们的体脂量却相对更低^[23]。而对无菌 C57BL/6J 小鼠进行粪菌移植 (Fecal Microbiota Transplants, FMT) 后, 发现移植肥胖小鼠 (ob/ob) 粪菌的小鼠比移植瘦小鼠 (ob/+ 或 +/+) 粪菌的小鼠能量吸收更多, 脂肪沉积也更多^[24]。在以人的粪便作为供体粪菌来源的研究中也有类似的发现, 分别将肥胖双胞胎粪菌和瘦双胞胎粪菌移植到无菌小鼠肠道内, 前者造成了小鼠体重显著增加并发展为肥胖, 而后者则表现为正常的健康体重^[25]; 而当肥胖小鼠与瘦小鼠共同饲养, 肥胖小鼠摄入了瘦小鼠的粪便后, 肠道菌群结构变得和瘦小鼠相似, 但瘦小鼠的肠道菌群无显著改变, 这不仅证明了肠道菌群在机体肥胖的发生发展过程中发挥着重要作用, 也证明了健康的肠道菌群在与肥胖型肠道菌群的竞争中占据优势, 并发现粪菌移植具有逆转肥胖的潜力^[25,26]。同时, 一项以野猪粪便作为供体粪源的研究显示, 将野猪粪便悬浮液转移至高脂饮食诱导的肥胖模型小鼠体内, 接受野猪粪便悬浮液的小鼠乳杆菌属 (*Lactobacillus*) 的比例升高, 而 *Anaerocolumna* 属的比例降低, 这可能是由于 FMT 对微生物组成和结构有显著影响^[27]。VSL#3 益生菌混合物通过减少厚壁菌门和增加拟杆菌门与双歧杆菌的丰度来调节肠道菌群组成, 以促进大量丁酸盐的产生, 从而促进肠道内分泌细胞分泌胰高血糖素样肽-1 (GLP-1), 预防肥胖和糖尿病^[28]。

1.1 乳杆菌属 (*Lactobacillus*)

在一项对于四种基因型小鼠的 5 088 个 16S rRNA 的研究中显示, 无论是哪种基因型, 肥胖都

与特定分类群的相对丰度的变化有关, 与人类一样, 小鼠体内两种最常见的细菌分类就是拟杆菌和厚壁菌^[29]。在物种的组成上, 相比于瘦小鼠, 肥胖小鼠肠道内革兰氏阴性的拟杆菌门丰度下降, 而属于革兰氏阳性的厚壁菌门则显著上升^[29,30]。近年来, 乳酸杆菌是厚壁菌门中的一个研究热点, 乳酸杆菌可用于改善肥胖和肠道菌群的失调^[31]。在一项通过调节肠道微生物群和保护肠道健康来预防肥胖的研究中, 小鼠在肥胖过程中的厚壁菌门比例从 65% 增加到了 78%, 而拟杆菌门的比例则从 26% 减少到了 11%^[32]。小鼠肠道中厚壁菌门与拟杆菌门的比值 (Firmicutes/Bacteroidetes, F/B) 似乎也是机体肥胖的一个重要影响因素^[33]。小鼠肠道内 F/B 升高, 可使肠道内多糖消化酶的表达升高, 从而提高机体从食物中获取能量的效率, 更易引起肥胖的发生^[24]。有研究显示, 与正常小鼠相比, 糖尿病肥胖小鼠的 F/B 比率增加^[34]。在益生菌中, 尤其是乳酸杆菌和双歧杆菌与代谢综合征的治疗有最大程度的相关性, 在啮齿动物和人类中表现显著的抗肥胖作用, 能够调节体重、改善血糖和脂质代谢以及降低胰岛素抵抗^[35]。与肥胖男性相比, 使用鼠李糖乳杆菌 CGMCC1.3724 配合低热量饮食可使肥胖女性的体重显著减轻^[36]。有研究发现罗伊氏乳杆菌干预可以显著抑制小鼠体重增长, 而补充罗伊氏乳杆菌 L6798 的小鼠体重显著增加^[37]。还有研究发现^[38]沙克乳杆菌可以降低血液中血清总胆固醇 (Total Cholesterol, TC)、甘油三酯 (Triglyceride, TG) 和脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 水平, 同时抑制了高脂饮食诱导的核因子 κ B (Nuclear Factor Kappa-B, NF- κ B) 的激活和肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor α , TNF- α) 的表达, 并增加了 IL-10 的表达。在肥胖小鼠中, 沙克乳杆菌 OK67 和 PK16 可能通过调节肠道微生物群的组成, 诱导 AMPK 激活, 增加过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂 1 α (Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ Coactivator-1 α , PGC-1 α) 的表达, 并降低 SREBP-1c 的表达, 从而减轻肥胖。Kang 等^[38]的研究表明, 嗜酸乳杆菌下调了高脂饮食喂养小鼠 TNF- α 、白细胞介素 1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 和 γ 干扰素 (Interferon- γ , IFN- γ) 等促炎因子的表达, 并上调了 PPAR α 、PPAR- γ 和 C/EBP- α 等参与脂质代谢的关键转录因子的表达。通过抑制 NF- κ B 的表达, 从而提高胰岛素敏感性, 同时恢复了肠道中厚壁菌门与拟杆菌门的比例, 乳杆菌现已成为改善肥胖和相

关疾病（如高脂血症、非酒精性脂肪性肝病）和胰岛素抵抗的良好候选益生菌。

1.2 嗜黏蛋白阿克曼菌 (*Akkermansia muciniphila*)

研究表明，肥胖小鼠的肠道物种总数及群落多样性显著低于正常小鼠^[39]。除了厚壁菌门与拟杆菌门以外，其他物种，如嗜黏蛋白阿克曼菌属（疣微菌门）、拟杆菌属（拟杆菌门）、双歧杆菌属（放线菌门）、肠杆菌属（变形菌门）、乳杆菌属（厚壁菌门）等被广泛关注和研究，且均被报道与模型动物或人类的能量代谢和肥胖产生有着重要联系^[26]。近年来，越来越多的研究证明了肠道 *Akkermansia muciniphila* 的丰度与人的身体质量指数 (Body Mass Index, BMI)、腰围等肥胖相关指标具有显著的负相关性^[40-42]。*Akkermansia muciniphila* 的丰度与机体纤瘦程度呈正相关性，可减轻体质量，提高代谢活性，并调节肠道黏液厚度，以恢复肠道屏障的功能^[43]。在最新的一项针对患有多囊卵巢综合征的超重和肥胖妇女的研究中发现，健康饮食的妇女肠道内 *Faecalibacterium prausnitzii* 和 *Akkermansia muciniphila* 丰度高，且有着相对较低的 BMI 和良好的碳水化合物代谢指标^[44]。一项花青素预防小鼠肥胖与调节肠道菌群的研究显示，花青素处理组小鼠不仅拥有更健康肠道，还含有更高比例的 *Akkermansia muciniphila*^[39]。同时，*Akkermansia muciniphila* 能够通过减少脂质沉积以及抑制巨噬细胞 (M1) CD16/32+ 的比例，来减轻炎症与肥胖^[45]。此外，Ettahad 等^[46]首次报道了伊朗的肥胖人群中，*Akkermansia muciniphila* 和双歧杆菌属丰度显著降低，*F. prausnitzii* 丰度则显著升高。

1.3 双歧杆菌 (*Bifidobacterium*)

目前，大量研究显示双歧杆菌在改善肥胖相关症状方面发挥了有益作用^[47,48]。肠道中双歧杆菌属的丰度增加可提高 SCFAs 含量，降低 LPS 含量并提高肠道屏障功能，与正常体质量的人群相比，肥胖人群的肠道中双歧杆菌的丰度显著降低^[49]。给小鼠补充双歧杆菌，可以降低其体质量增长^[50,51]，并且能够预防高脂饮食诱导的小鼠代谢紊乱^[52]。补充双歧杆菌降低了肥胖小鼠的 TC、TG 和葡萄糖水平，同时有效减轻肥胖小鼠体质量、减少腹部和皮下脂肪沉积，改善肝脂肪变性及肝损伤，这种作用主要是双歧杆菌在体内的代谢物通过调节肝脏 FAS 和 PPAR γ 的蛋白表达降低肝脏 TG、低密度脂蛋白胆

固醇 (Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C) 从而改善肥胖小鼠脂肪代谢异常^[53]。在另一项随机双盲实验中，补充乳杆菌、乳球菌以及双歧杆菌的混合益生菌，改善肥胖或超重妇女的肥胖程度并提升机体的抗氧化能力，这可能是由于短链脂肪酸与 G 蛋白偶联受体的相互作用，影响了脂肪细胞和外周器官的胰岛素敏感性，从而调节机体相关能量代谢。其中使用混合益生菌改善了因肥胖引起的机体体脂与血脂异常，可能是在禁食环节过程中，抑制了肠道脂肪因子的表达，从而进一步影响短链脂肪酸的产生^[54]。而在糖耐量受损人群中补充乳杆菌，通过促进 GLP-1 和 GLP-2 的分泌和释放，进一步促进肠促胰素和胰岛素的分泌^[55]。

1.4 大肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*)

除了上述可预防和缓解肥胖的有益菌以外，还有一些肠道菌群被认为是造成肥胖的潜在物种。例如，大肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*) 是一种从肥胖人群肠道菌群中分离出来的革兰氏阴性菌，将其接种在无菌小鼠体内可引起小鼠的肥胖和胰岛素抵抗^[56]。并且另一项对 123 名肥胖者进行饮食干预平衡肠道微生物群来控制肥胖的研究结果显示，在试验者体重降低的过程中，观察到其肠道内的 *Enterobacteriaceae*、*Desulfovibrionaceae* 减少，同时，*Escherichia/Shigella* 与收缩压呈正相关，*Klebsiella* 与空腹血糖 (Fasting Blood Glucose, FBG)、糖化血红蛋白 (Glycosylated Hemoglobin, Type A1C, HbA1c)、乳果糖 / 甘露醇比值呈正相关，且 *Citrobacter* 和体质量、BMI 和 IL-1 β 同样呈现正相关^[57]。王正义等^[58]研究发现，鼻内滴注大肠杆菌诱导的急性肺部感染同时加剧了肥胖小鼠糖脂代谢紊乱，肥胖小鼠血清游离脂肪酸 (Free Fatty Acids, FFA)、TG 和极低密度脂蛋白 (Very Low Density Lipoprotein, VLDL) 在感染后均显著升高，TC、LDL-C 和高密度脂蛋白胆固醇 (High Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C) 水平在感染后均呈下降趋势，其中 HDL-C 下降幅度最大。HDL-C 作为一种脂蛋白，不仅具有促进胆固醇逆转运的作用，其在抗感染的过程中也十分重要，它的降低也许会进一步加剧肥胖小鼠血脂代谢紊乱的状态。此外，机体肠道菌群失调与内毒素及脂肪肝病程度呈正相关，当肠道内大肠杆菌属丰度显著增加，而优势菌显著减少时，肠道黏膜结构被破坏，肠源性内毒素水平逐渐增高。血清内毒素可经由门静脉进入肝脏，诱导

肝细胞产生肿瘤坏死因子、白细胞介素-1等炎症细胞因子，促进非酒精性脂肪肝的产生^[59]。孙博喻等^[60]发现菊苣具有降低腹型肥胖大鼠甘油三酯、减少腹部脂肪堆积的作用，同时降低了肠道内条件致病菌大肠杆菌的丰度，增加了双歧杆菌丰度，这可能与肝中脂肪酸合成酶、游离脂肪酸活性降低有直接或间接的关系。

1.5 其他

与肥胖相关的肠道菌群还有拟杆菌 (*Bacteroides*)、*Allobaculum*、*norank_f_Muribaculaceae* 等，它们能够产生 SCFAs，并且 *Allobaculum*、*norank_f_Muribaculaceae* 与 LPS 和 TC 呈负相关，*Allobaculum* 与 TG 呈负相关^[32]。此外在 20~76 岁人群的研究中发现，布劳特氏菌属 (*Blautia*) 与内脏脂肪含量呈负相关^[61]。还有研究发现枯草芽孢杆菌 B10 可以通过上调肝脏 *PPARα* 和 *HMGC2* 的 mRNA 表达，

加速脂质的分解代谢，从而调节小鼠肥胖^[62]。除了大肠杆菌之外，*Staphylococcus* 被发现在超重婴儿和超重妊娠妇女体内丰度升高^[48,63]，*Erysipelotrichaceae* 科和 *Desulfovibrionaceae* 科被证明在肥胖小鼠肠道中的比例显著上升^[64]。而高脂饮食喂养的肥胖小鼠也被证明肠道中的 *Coriobacteriaceae*、*Lachnospiraceae* 和 *Ruminococcaceae* 显著增加^[65]。*Lachnospiraceae_NK4A136* 比例被发现小鼠肥胖过程中从 1.9% 增加到了 4.1%^[32]；*Clostridium ramosum* 被证明会导致小鼠的体重增长^[56]；而 *Turicibacter* 和 *Lachnoclostridium* 被证实能够产生 LPS^[32]。

总而言之，肠道菌群全面参与了机体营养物质的消化吸收以及能量的摄取和消耗，与肥胖相关的菌门或属更是数不胜数，本文仅概述了部分肠道菌群与肥胖之间的相关性，其菌群多样性^[66]以及物种种类的变化都深刻影响着肥胖的发生和发展，就本文中重点讨论的肠道菌群与肥胖相关表型的表型关系见表 1。

表 1 肠道菌群与肥胖相关表型
Table 1 Gut microbiota and related phenotype of obesity

门	科	属	种	肠道菌群与表型变化	文献
Verrucomicrobia	Akkermansiaceae	<i>Akkermansia</i>	<i>muciniphila</i>	BMI↓、LPS↓	[40,41,45]
Actinobacteria	Bifidobacteriaceae	<i>Bifidobacterium</i>		SCFAs↑、IL-4↑、HDL-C↑、LPS↓、TC↓、TG↓、IR↓、IL-6↓、MCP-1↓、HbA1c↓、AST↓、GGT↓、BWG↓、BFR↓、	[49,50,52,53]
	Erysipelotrichaceae	<i>Allobaculum</i>		TC↓、LPS↓、TG↓、SCFAs↑	[32]
Firmicutes	Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>	GLP-1↑、GLP-2↑	[55]
	Erysipelotrichaceae	<i>Turicibacter</i>		LPS↑	[32]
	Lachnospiraceae	<i>Lachnoclostridium</i>		LPS↑	[32]
	Lachnospiraceae	<i>Coprococcus</i>		HDL-C↑、BWG↓、BFR↓、TC↓、TG↓、LDL-C↓、LPS↓、TNF-α↓、IL-6↓	[65]
	Muribaculaceae	<i>norank_f_Muribaculaceae</i>		SCFAs↑、TC↓、LPS↓	[32]
Enterobacteriaceae	<i>Klebsiella</i>			FBG↑、HbA1c↑、L/M↑	[57]
	<i>Citrobacter</i>			BW↑、BMI↑、IL-1β↑	[57]
Bacteroidetes	Bacteroidaceae	<i>Bacteroides</i>		HDL-C↑、SCFAs↑、BWG↓、BFR↓、TC↓、TG↓、LDL-C↓、LPS↓、TNF-α↓、IL-6↓	[32,65]

注：BMI，体质量指数；LPS，细菌脂多糖；TC，总胆固醇；TG，甘油三酯；GLU，血糖；SCFAs，短链脂肪酸；IL-6，白细胞介素-6；IL-1β，白细胞介素-1β；MCP-1，单核细胞趋化蛋白-1；FBG，空腹血糖；HbA1c，糖化血红蛋白；L/M，乳糖/甘露醇比值；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；AST，谷草转氨酶；GGT，谷酰转氨酶；ALT，谷丙转氨酶；GLP-1，胰高血糖素样肽-1；GLP-2，胰高血糖素样肽-2；IR，胰岛素抵抗；BWG，体质量增加；BFR，体脂率；TNF-α，肿瘤坏死因子-α；BW，体质量。

2 肠道菌群代谢物与肥胖

2.1 短链脂肪酸 (Short-chain Fatty Acids, SCFAs)

SCFAs 是肠道菌群的代谢物之一, 主要包括乙酸、丙酸、丁酸等, 它们占有 SCFAs 的 95% 以上, 通常以 3:1:1 的浓度比例存在于肠道中^[67,68]。它们主要是由难消化的碳水化合物如抗性淀粉和膳食纤维等分解产生^[69], 在机体中可以相互转化, 其中乙酸、丙酸通常被转运至肝脏参与机体的能量代谢。乙酸可用于胆固醇、脂肪酸、谷氨酰胺合成, 也可被外周组织利用; 丙酸盐是糖异生重要的底物, 可以抑制脂肪的合成^[70,71]。SCFAs 对于维持机体内环境稳态具有重要作用, 它们能够维持菌群稳态进而促进消化吸收, 通过调节脂肪合成, 增加胰岛素敏感性, 改善葡萄糖耐受量进而影响机体的糖脂代谢^[70], 调节能量摄入和底物代谢来影响体重控制。Den 等^[72]通过体内和体外的实验结果表明, SCFAs 激活肉碱棕榈酰转移酶 1 (Carnitine Palmitoyl Transferase 1, CPT1) 参与脂肪酸底物的供应, 其中 PPAR γ 的下调激活了 UCP2-AMPK-ACC 代谢通路, 将脂肪和肝组织中的脂肪生成转变为脂肪酸氧化, 在肥胖症和相关疾病的病理生理学中发挥关键作用。此外, SCFAs 可以减少高脂饮食引起的肠道屏障功能障碍和代谢改变。研究报道^[73]丁酸盐通过抑制胰岛素抵抗来减轻高脂饮食诱导的小鼠代谢障碍, 这与胰岛 β 细胞分泌功能的改善以及肠上皮紧密连接蛋白 claudin-1 介导的肠道屏障加强有关。

相关研究表明, SCFAs 能够调控体内脂肪生成, 改善胰岛素抵抗, 减少超重人群体内游离脂肪酸, 改善代谢紊乱^[64], 其机制与胃肠激素分泌增加有关。SCFAs 主要通过“脑-肠-菌”轴调节 GPRs 途径调控机体能量代谢, 激活肠上皮细胞的 MAPK 信号转导通路, 促进肠道内 L 细胞分泌激素如 5-羟色胺 (5-Hydroxy Tryptamine, 5-HT)、肠抑胃肽 (Gastroinhibitory Peptide, GIP) 等, 增加饱腹感, 降低胃排空和肠道运动, 影响能量摄入, 降低体质量^[74]。SCFAs 中丁酸盐在细胞内转化为乙酰辅酶 A, 在循环中被氧化并产生 ATP, 可以激活调节性糖异生基因的表达; 丙酸盐结合激活神经元 GPRs 后, 肠黏膜下神经丛释放的血管活性肠肽激活腺苷酸环化酶, cAMP 水平降低, 从而调节机体葡萄糖和脂质代谢^[75]; 在细胞内, 乙酸盐可能转

化为乙酰辅酶 A, 并在各种外周组织中参与三羧酸循环 (Tricarboxylic Acid Cycle, TCA cycle)。它还可能通过 5' AMP 激活的 AMPK 磷酸化效应, 通过氧化能力的增加 (例如, 肝脏和骨骼肌) 影响新陈代谢^[76,77]。作为调节肠黏膜免疫的重要信号分子之一, SCFAs 可以通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性, 增加分解甘油三酯脂肪酶和敏感脂肪酶活性, 调节 PPAR γ /GPR 介导的脂肪形成^[70]。SCFAs 也是一种信号转录的细胞因子, 能调节细胞外特异性 G 蛋白偶联受体信号的转导。主要干预存在于肠道内分泌细胞、肠神经元细胞、肠上皮细胞上的游离脂肪酸受体 GPR41、GPR43 和羟基羧酸受体 2 (HCAR2)^[75]。GPR43 主要在白色脂肪组织、中性粒细胞等免疫细胞、胰岛 β 细胞中呈现高表达状态^[78]。肠道菌群失调往往会导致 SCFAs 水平的失衡, 从而影响 SCFAs 的正常生理功能, 影响机体代谢, 导致肥胖的发生。

2.2 脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS)

LPS 是革兰氏阴性菌细胞壁的重要分子, 是肠道菌群细胞裂解后分泌的主要代谢物质之一。据估计, 人类肠道中含有约 1 g 的 LPS^[79]。在健康的个体中, 肠上皮是抵御 LPS 的有效屏障, 在疾病状态下, 肠上皮功能受损可能引起 LPS 的易位。但在健康动物和人类的血液中能够检测到低浓度的 LPS, 这表明存在少量的 LPS 不断通过肠上皮屏障进入血液中^[79,80]。研究表明, 连续 4 周高脂饮食使小鼠血浆 LPS 浓度慢性升高两到三倍, 高脂饮食增加了肠道中含有 LPS 的微生物群的比例, 长期输注 LPS 能够诱导小鼠体质量增加, 肥胖与血浆中 LPS 的增加有关^[81]。此外, 肥胖、胰岛素抵抗和 / 或 T2D 患者在摄入高脂饮食后的 4 h 观察期内, 血浆 LPS 水平升高 (与一组健康受试者相比, 分别为 167%、199% 和 336%)^[82]。

LPS 含有脂类 A, 它可以通过紧密连接或在乳糜粒的帮助下穿过肠粘膜, 其本身无毒性作用, 但作为非特异性免疫原, 进入微循环后与宿主的效应细胞相互作用, 分泌的一些生物活性分子会引起机体发热, 出现炎症反应等。这种炎症反应会干扰宿主葡萄糖和脂质的代谢过程, 促进脂肪组织的生成与贮存, 导致胰岛素抵抗等代谢性疾病出现^[83]。反过来, LPS 与脂多糖结合蛋白和 CD14 形成复合物, 作用于肠道免疫细胞表面 Toll 样受体 4 (Toll-like Receptor 4, TLR4), 激活 Myd88/NF- κ B 信号通路, 进一步影响肠道菌群结构和种类的变化^[84]。在

体循环中, LPS 与激活 CD14 受体的 LPS 结合蛋白 (Lipopolysaccharide Binding Protein, LBP) 结合后, 会在肝脏和脂肪组织中引起先天免疫反应。TLR4 是介导炎症和免疫反应的主体, 广泛分布于多种免疫细胞的膜表面, 尤其是单核巨噬细胞膜表面。LPS 与 LBP 的复合体与巨噬细胞和脂肪组织上的 TLR4 结合后, 通过活化 MyD88 依赖性和非依赖性信号途径, 激活编码促炎蛋白的基因的表达, 如 NF- κ B 和激活蛋白 1 (AP-1)。激活一系列的炎症和免疫反应的发生, 进而影响机体正常的脂代谢过程, 导致与脂代谢相关疾病的发生^[85]。

肠道黏膜在营养物质吸收、维持肠屏障功能以及防止菌群移位中发挥重要作用^[86]。研究表明, 高脂饮食会改变肠道微生物的组成, 损害肠黏膜, 改变肠道通透性, 介导肥胖与胰岛素抵抗的发生^[87]。肥胖本身被认为是一种慢性炎症状态, 而 LPS 可刺激脂肪组织沉积, 可通过激活脂肪细胞中的识别受体, 如 TLR4, 启动炎症级联反应, 加剧炎症程度。肥胖期间肠道通透性增加, 其表现除了血浆中炎症因子水平升高, 身体处于炎症状态外, LPS 水平也升高, 而 LPS 是炎症的诱导者, 它激活了 NF- κ B 的信号通路, 导致慢性炎症, 进一步增加脂肪堆积。

2.3 胆汁酸 (Bile Acid, BA)

BA 作为胆汁的重要成分之一, 由胆固醇在肝脏经细胞色素 P450 氧化合成, 主要参与胆汁及脂溶性维生素在肠道中的吸收^[88]。胆固醇直接分解产生的初级胆汁酸在人体肝脏中主要与甘氨酸结合, 增加胆汁的溶解度以起到解毒作用。肠道中的初级胆汁酸在菌群的作用下会进一步合成次级胆汁酸, 并通过肠道微生物群在肠道中代谢。胆汁酸谱组成的差异与肠道菌群多样性密切相关, 肠道菌群的失调会导致初级胆汁酸与次级胆汁酸比例失衡, BA 比例失衡将进一步导致信号代谢通路紊乱, 从而促进肥胖等代谢性疾病的发生与发展^[89]。高脂饮食喂养的非酒精性脂肪肝大鼠的胆汁酸池主要表现次级胆汁酸增高^[90], 同时初级胆汁酸和次级胆汁酸比例明显失衡。Arab 等^[91]发现次级胆汁酸与非酒精性脂肪肝的发生甚至疾病的进展相关, 其具体作用机制可能是次级胆汁酸的合成导致肠道屏障的通透性增加, 进一步诱发内毒素血症, 间接引起胰岛素的抵抗, 促进肥胖等代谢性疾病的发生。

有研究表明, BA 也作为激素或信号分子发挥代谢调节作用^[92]。肠道细菌中的胆汁盐水解酶 (Bile

Salt Hydrolase, BSH) 可以使牛磺酸和甘氨酸结合的胆汁酸解离, 形成游离胆汁酸。胆汁酸转化为未结合形式是胃肠道代谢稳态的核心, 被肠道微生物转化的胆汁酸可以激活宿主肝脏、肠道以及外周组织中的胆汁酸受体, 例如法尼醇 X 受体 (FXR) 和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 (TGR5), 进而激活不同的信号通路, 调节机体自身的肠肝循环, 也可以调节甘油三酯、胆固醇、能量和葡萄糖稳态^[86]。FXR 介导的胆汁酸信号通路对胆汁酸合成和代谢稳态都至关重要, 其中初级胆汁酸可通过激活 FXR 信号来增加小鼠胰岛素敏感性, 抑制脂肪生成, 进一步促进脂肪酸氧化, 而次级胆汁酸则抑制了 FXR 信号转导从而影响机体能量代谢^[93]。

其中 TGR5 在全身广泛表达, 尤其是在棕色脂肪组织中表达丰富。BA 可通过 TGR5 促进脂肪分解, 在调节能量代谢方面发挥重要的作用。肥胖的发生与脂肪棕色化有关, 当白色脂肪中脂肪沉积过多, 或者当棕色脂肪功能较差, 白色脂肪难以转变为棕色脂肪时, 就可能发生肥胖。有研究发现^[94], 巨噬细胞特异性的 TGR5 缺失加剧了肥胖小鼠的胰岛素抵抗, 而药物激活 TGR5 显著降低了 LPS 诱导的原代巨噬细胞趋化因子的表达, 这是由蛋白激酶 B (Akt) 依赖性激活 mTOR1 介导的, 同时反过来又诱导 C/EBP β 亚型表达, 从而抑制了高脂饮食小鼠脂肪组织中的促炎反应。研究表明, BA 激活 TGR5 可以通过第二型碘甲状腺原氨酸脱碘酶 (D2) 促进细胞内甲状腺激素的激活并刺激线粒体呼吸以增加小鼠和人类棕色脂肪细胞的产热^[95]。此外, 白色脂肪细胞中 TGR5 激活后通过增加脂肪酸 β -氧化和改善线粒体功能参与了褐变过程^[96]。除在肠道中与 G 蛋白偶联受体发挥作用, 胆汁酸受体还存在于脂肪组织中, 研究表明胆汁酸能够促进脂肪组织的米色化, 增加产热, 提高能量代谢^[95]。而进一步研究表明, 肠道菌群的代谢产物胆汁酸会改变肠道菌群的组成成分, 并且可以影响白色脂肪组织的产热作用以改善葡萄糖稳态并增加能量消耗^[97]。

此外, 胆汁酸可通过脑肠轴进行食欲调节, 研究表明胆汁酸与肠道中 FXR 受体结合产生成纤维因子 19/15 (Fibroblast Growth Factor 19/15, FGF19/15) 通过脑肠轴到达下丘脑调节葡萄糖代谢, 进一步研究发现下丘脑中 FGF19 具有抑制食欲, 调节能量代谢的作用^[98,99]。胆汁酸还可以通过血脑屏障到达脑中, 与脑中的胆汁酸 TGR5 和 FXR 受体

结合能够缓解高脂饮食引起的肥胖表型并提高能量代谢^[100]。

2.4 肽聚糖 (Peptidoglycan, PGN)

PGN 是革兰氏阳性菌细胞壁中一种独特的、必不可少的结构成分,对维持机体的内部平衡很重要。TLR2 与 TLR4 一样,也可以通过识别病原相关分子模式 (Pathogen Associated Molecular Pattern, PAMP) 和一些内源性的有毒物质诱发天然免疫反应。肥胖的发生常常伴随着低度的炎症反应,而这又与天然免疫的激活密切相关。不同细菌的 PGN 通过 TLR2 激活多种信号,如 NF- κ B 和 c-jun 氨基末端激酶 (JNK)。PGN 作为 PAMP 被天然免疫系统识别后,会激活一系列胞内信号通路如 NF- κ B, 并诱导抗菌肽、前炎症因子的合成^[101]。NF- κ B 信号通路的激活会导致慢性炎症以及脂肪堆积,从而促使肥胖发生。

核苷酸结合寡聚化结构域 2 (Nucleotide-binding Oligomerization Domain Containing 2, NOD2) 是肽聚糖的产物,它是一种位于上皮细胞和免疫细胞内的胞质,而这种胞质对病原体入侵和一些炎症性免疫反应至关重要,能够影响粘膜细菌定植。NOD2 是一种模式识别受体,能够调节宿主先天免疫应答并减缓炎症,抑制脂肪变性和肥胖症^[102]。据报道, NOD2 在一系列人类代谢性疾病中表达增加,包括肥胖、糖尿病、非酒精性脂肪性肝病和代谢综合征^[103]。有研究表明, NOD2 缺乏的小鼠在高脂饮食条件下,出现了高血糖,脂肪组织、肝脏炎症的增加,证明了 NOD2 和 NOD2 调节的微生物区系可以缓解小鼠饮食引起的肥胖和代谢功能障碍^[104]。而 PGN 在胰岛素抵抗和代谢性炎症中同样起着重要作用, Jin 等^[105]发现 PGN 显著增加了原代肝细胞或 LO2 细胞中的甘油三酯含量以及脂肪生成相关基因的表达。给予 PGN 会刺激 NOD2 的表达以及 p65 和 I κ B α 的磷酸化,上调 PPAR γ 和 SREBP1 表达水平,而抑制 NF- κ B 可阻断 NOD2 对 PPAR γ 的影响。

此外,肽聚糖还能抑制脂肪组织棕色化^[106]。研究表明, PGN 可以通过直接在脂肪细胞或间接在巨噬细胞激活 TLR2-NF- κ B 信号来抑制白色脂肪组织褐变。同时,肠道菌群改变可产生肽聚糖,而肽聚糖是免疫系统增强剂,可刺激炎症细胞引发免疫反应,特别是肠道屏障通透性发生改变时肽聚糖易与血管内皮结合,促进动脉粥样硬化进程^[107]。有数据显示,敲除小鼠载脂蛋白 E 和 NOD1 基因可通过减

少巨噬细胞和 CD3⁺ T 细胞在主动脉根部的聚集以及激活 *Ccl5* 基因的表达,降低机体炎症反应,进而延缓动脉粥样硬化进程,缓解脂肪堆积^[108]。

2.5 三甲胺 (Trimethylamine, TMA)

胆碱是细胞膜的重要成分,体内的胆碱类物质经微生物酶复合物代谢后产生初级细菌代谢产物 TMA,在肝脏中经过含黄素单氧化酶 3 (Flavin Containing Monooxygenase 3, FMO3) 进一步代谢生成三甲胺-N-氧化物 (Trimethylamine N-oxide, TMAO)^[86]。

有学者通过实验证明,血浆 TMAO 水平和机体质量指数具有显著的相关性,这可能是影响了肠道菌群而造成的结果^[109]。有研究发现, TMAO 的代谢途径参与了肥胖小鼠和肥胖人群的能量代谢过程,在白色脂肪组织中发现了 FMO3,其与体质指数、腰臀比呈正相关^[110]。并且也有研究证明,肠道微生物靶向抑制 TMAO 途径可以保护小鼠免受饮食诱导的肥胖或瘦素缺乏相关的代谢障碍^[111]。肥胖是动脉粥样硬化和导致冠心病的重要危险因素,动脉粥样硬化作为冠心病的主要病理生理基础涉及血流动力学、脂质代谢和炎症。通过代谢组学技术发现 TMAO 可能具有促动脉粥样硬化的特性,推测其可能是预测心血管不良事件发生的潜在生物标志物^[112]。Wang 等^[113]于 2011 年首次发现 TMAO 在动脉粥样硬化发生中发挥关键作用; Ma 等^[108]证实了, TMAO 可导致血管内皮功能障碍。肠道菌群产生和释放的 TMAO,经肠上皮细胞吸收后进入血液,会影响一些远端器官的功能及宿主的代谢能力,这些代谢产物已被证实影响肥胖、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化和冠心病^[114-116]。Koeth 等^[117]研究发现,用 TMAO 喂养可导致小鼠胆汁酸合成的关键酶表达下调,从而抑制胆汁酸转化,导致脂肪蓄积。同时,氧化三甲胺还可影响胆固醇 7 α -羟化酶、胆固醇 27 α -羟化酶和胆汁酸转运蛋白的表达。当肠道内的菌群失衡,导致 TMA 过度积累,可能会在肝脏中 FMO3 的作用下产生大量 TMAO,机体中的 TMAO 则会进一步引发代谢障碍和肥胖等,影响机体健康^[118]。

然而,也有研究认为 TMAO 对肥胖的发生并无显著促进作用, Collins 等^[119]在研究 TMAO 与动脉硬化之间的关系时,发现 TMAO 水平与主动脉根部和胸主动脉的病变程度成反比,高水平的 TMAO 与主动脉病变面积的减小呈显著相关,同时血浆脂质和脂蛋白水平与 TMAO 水平的变化并无相关

性。但由于该实验中用到的小鼠模型为 ApoE (-/-) 转基因小鼠，而这可能是影响该实验结果的原因。Gao 等^[120]研究发现，在普通人群中血清 TMAO 水平与年龄呈正相关，而血清 TMAO 水平与肥胖无显著相关。在人类研究中，血清 TMAO 和肥胖之间的

关联结果不一致，部分原因可能是因为参与者不同的饮食模式、遗传因素及其他未知因素。因此，研究中需要尽可能的排除会影响实验结果的因素，以确保实验结果的可靠性，来证实 TMAO 对肥胖的确切作用。

表 2 肠道菌群代谢物与肥胖相关表型

Table 2 Metabolites of gut microbiota and related phenotype of obesity

肠道菌群代谢物	肠道菌群代谢物与表型变化	文献
短链脂肪酸 (Short-chain Fatty Acids, SCFAs)	BWG↓、FBG↓、BW↓、IR↓、5-HT↑、GIP↑、BFR↓、IL-6↓、IL-1β↓、ATP↑、GLP-1↑、PYY↑	[70,72,75,84,126]
脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS)	IL-4↑、IL-8↑、IL-1↑、IL-6↑、TNF-α↑、BFR↑、BW↑、IR↑	[79,81]
胆汁酸 (Bile Acid, BA)	TC↓、TG↓、ATP↑、HDL-C↑、LDL-C↓、FBG↓	[86,100]
肽聚糖 (Peptidoglycan, PGN)	IL-1↑、IL-6↑、IL-8↑、IL-12↑、TNF-α↑	[101,107]
三甲胺 (Trimethylamine, TMA)	RCT↓、BMI↑、IR↓、BW↑、ATP↓、	[107,110]

注: BWG, 体质量增加; FBG, 空腹血糖; BW, 体质量; IR, 胰岛素抵抗; 5-HT, 5-羟色胺; GIP, 肠抑胃肽; BFR, 体脂率; IL-6, 白细胞介素 -6; IL-1β, 白细胞介素 -1β; ATP, 腺嘌呤核苷三磷酸; GLP-1, 胰高血糖素样肽 -1; PYY, 肽 YY; IL-4, 白细胞介素 -4; IL-8, 白细胞介素 -8; TNF-α, 肿瘤坏死因子 -α; FBG, 空腹血糖; RCT, 胆固醇逆转运; BMI, 体质量指数。

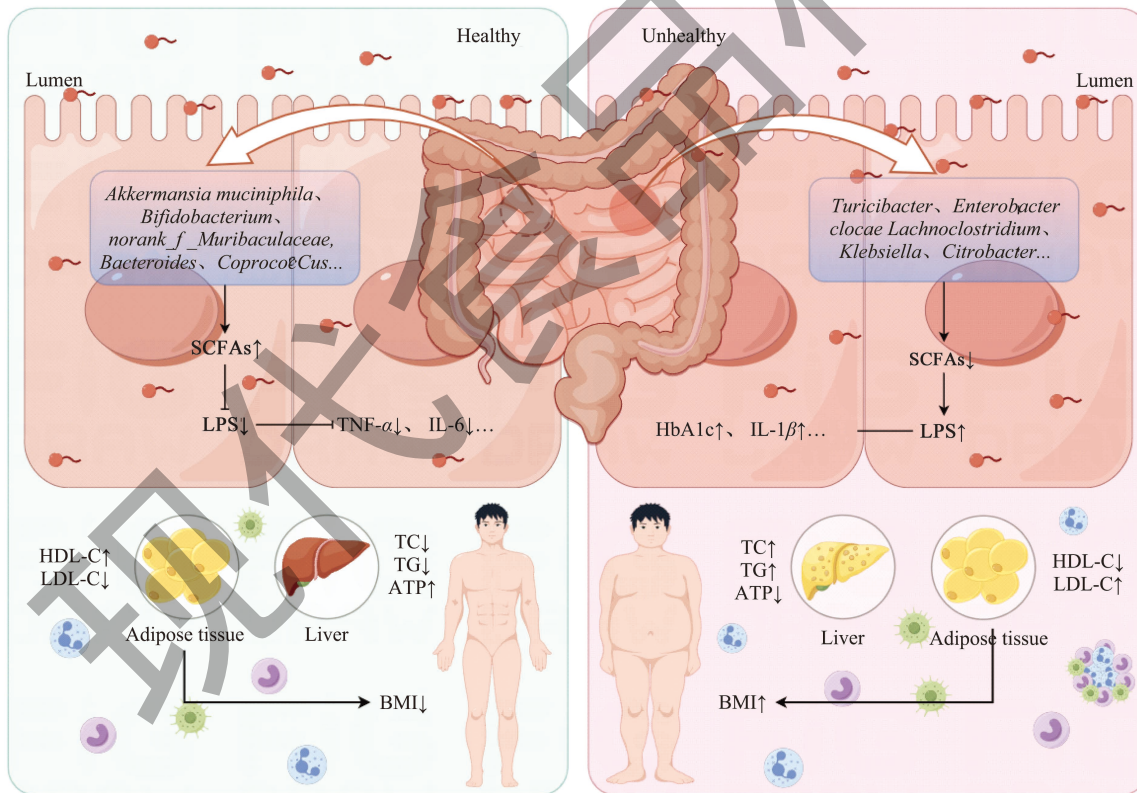


图 1 肠道菌群及其代谢物与肥胖的关系示意图

Fig.1 Schematic diagram of the relationship between gut microflora and its metabolites and obesity.

注: BMI, 体质量指数; LPS, 细菌脂多糖; TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; SCFAs, 短链脂肪酸; IL-6, 白细胞介素 -6; IL-1β, 白细胞介素 -1β; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇; ATP, 腺嘌呤核苷三磷酸; TNF-α, 肿瘤坏死因子 -α; HbA1c, 糖化血红蛋白。(本图由 Figdraw 绘制)。

2.6 其他代谢产物

有研究表明,厚壁菌门和放线菌门等是共轭亚油酸的生产者^[121],而共轭亚油酸可以促进能量代谢和消耗,减少脂肪生成以及促进脂肪分解和脂肪细胞凋亡增加^[121]。共轭亚油酸发挥作用的主要机制为:共轭亚油酸从细胞膜磷脂中置换花生四烯酸,从而减少花生四烯酸衍生的类花生四烯酸的合成,共轭亚油酸介导转录因子的激活,从而影响细胞过程,如脂质代谢、细胞凋亡和免疫功能^[122]。肠道菌群代谢物除了以上几种主要产物,还包括吲哚类物质、支链氨基酸等生物活性分子,它们也参与了宿主的代谢调节,从而对宿主肥胖起到改善作用^[123]。已有研究发现,吲哚给药能够改善饮食诱导的肥胖^[124]。也有研究表明支链氨基酸循环水平的增加与胰岛素抵抗有关^[125],但进一步的作用机制还有待阐明。就本文概述的肠道菌群代谢物与肥胖相关表型的关系见表2。

3 总结与展望

目前肠道菌群与机体代谢的互作已经成为一个热门话题,肠道菌群与肥胖等多种代谢性疾病紧密联系,全面参与了机体营养物质的消化吸收以及能量的摄取和消耗,菌群多样性以及物种种类的变化都深刻影响着肥胖的发生和发展。如图1所示,双歧杆菌、乳杆菌等有益菌能够通过增强肠道屏障,提高胰岛素敏感性,改善代谢紊乱来预防肥胖的发生;而大肠杆菌、*Ruminococcaceae*、*Desulfovibrionaceae*等致病菌则与肥胖的形成密切相关;肠道菌群产生的代谢产物,比如短链脂肪酸、脂多糖和胆汁酸等,都在预防和治疗肥胖症方面发挥了重要作用。随着研究的进一步拓展,其中的许多机制和未解之谜已逐渐被揭开神秘面纱,肠道菌群及其代谢物与肥胖等代谢性疾病的关联已经初有雏形,而肠道微生物体系本就是一个庞大而复杂的系统。其中肠道菌群与宿主的互作以及肠道菌群与各组织器官间的串联仍然需要我们继续探索,例如:近年来有研究表明脂肪组织参与了机体的免疫反应,那么从免疫学的角度,肠道菌群与机体脂肪组织之间会有怎样的对话?另一方面,近年来新兴的技术,除宏基因组学和16S rDNA测序以外,如单细胞转录组学、空间转录组学以及定量代谢组学等多组学联合应用,也将有助于肠道菌群与肥胖之间关系探讨的研究。总而言之,未来对于肥胖症的预

防和治疗,肠道菌群及其代谢物必将给出更多的解决方案。

参考文献

- [1] SUAU A, BONNET R, SUTREN M, et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut [J]. Appl Environ Microbiol, 1999, 65(11): 4799-4807.
- [2] BECATTINI S, TAUR Y, PAMER E G. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease [J]. Trends Mol Med, 2016, 22(6): 458-478.
- [3] SITTIPO P, LOBIONDA S, LEE Y K, et al. Intestinal microbiota and the immune system in metabolic diseases [J]. J Microbiol, 2018, 56(3): 154-162.
- [4] VALLIANOU N, CHRISTODOULATOS G S, KARAMEPELA I, et al. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and perspectives [J]. Biomolecules, 2021, 31;12(1): 56.
- [5] ROTHSCHILD D, WEISSBROD O, BARKAN E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota [J]. Nature, 2018, 555(7695): 210-215.
- [6] VALLIANOU N, LIU J, DALAMAGA M. What are the key points in the association between the gut microbiome and nonalcoholic fatty liver disease? [J]. Metabol Open, 2019, 1: 9-10.
- [7] HOOZEMANS J, DE BRAUW M, NIEUWDORP M, et al. Gut microbiome and metabolites in patients with nafld and after bariatric surgery: a comprehensive review [J]. Metabolites, 2021, 11(6): 353.
- [8] BIEDERMANN L, ROGLER G. The intestinal microbiota: its role in health and disease [J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(2): 151-167.
- [9] SAAD M J, SANTOS A, PRADA P O. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance [J]. Physiology (Bethesda), 2016, 31(4): 283-293.
- [10] CUMMINGS J H, POMARE E W, BRANCH W J, et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood [J]. Gut, 1987, 28(10): 1221-1227.
- [11] DE VADDER F, KOVATCHEVA-DATCHARY P, GONCALVES D, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits [J]. Cell, 2014, 156(1-2): 84-96.
- [12] MOLLICA M P, MATTACE RASO G, CAVALIERE G, et al. Butyrate regulates liver mitochondrial function, efficiency, and dynamics in insulin-resistant obese mice [J]. Diabetes, 2017, 66(5): 1405-1418.
- [13] CANFORA E E, VAN DER BEEK C M, JOCKEN J W

- E, et al. Colonic infusions of short-chain fatty acid mixtures promote energy metabolism in overweight/obese men: a randomized crossover trial [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2360.
- [14] BOUTER K, BAKKER G J, LEVIN E, et al. Differential metabolic effects of oral butyrate treatment in lean versus metabolic syndrome subjects [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018, 9(5): 155.
- [15] CUTHBERTSON D J, KOSKINEN J, BROWN E, et al. Fatty liver index predicts incident risk of prediabetes, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Ann Med*, 2021, 53(1): 1256-1264.
- [16] SCHERRER J F, SALAS J, LUSTMAN P J, et al. The role of obesity in the association between posttraumatic stress disorder and incident diabetes [J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(11): 1189-1198.
- [17] TSUKUMO D M, CARVALHO B M, CARVALHO FILHO M A, et al. Translational research into gut microbiota: new horizons on obesity treatment: updated 2014 [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2015, 59(2): 154-160.
- [18] WANG Y, TIAN Y, ZHANG N, et al. *Pediococcus pentosaceus* PP04 improves high-fat diet-induced liver injury by the modulation of gut inflammation and intestinal microbiota in C57BL/6N mice [J]. *Food Funct*, 2021, 12(15): 6851-6862.
- [19] RAY M, HOR PK, OJHA D, et al. *Bifidobacteria* and its rice fermented products on diet induced obese mice: analysis of physical status, serum profile and gene expressions [J]. *Benef Microbes*, 2018, 9(3): 441-452.
- [20] RAHMAN M S, KANG I, LEE Y, et al. *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* YB0411 inhibits adipogenesis in 3t3-L1 pre-adipocytes and reduces high-fat-diet-induced obesity in mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(21): 6032-6042.
- [21] LINDHOLM CR, ERTEL RL, BAUWENS JD, et al. A high-fat diet decreases AMPK activity in multiple tissues in the absence of hyperglycemia or systemic inflammation in rats [J]. *J Physiol Biochem*, 2013, 69(2): 165-175.
- [22] JEUNG W H, SHIM J J, WOO S W, et al. *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 cell extracts inhibit adipogenesis in 3T3-L1 and HepG2 cells [J]. *J Med Food*, 2018, 21(9): 876-886.
- [23] BACKHED F, DING H, WANG T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(44): 15718-15723.
- [24] 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.
- [25] RIDAURA V K, FAITH J J, REY F E, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice [J]. *Science*, 2013, 341(6150): 1241214.
- [26] LEE P, YACYSHYN B R, YACYSHYN M B. Gut microbiota and obesity: An opportunity to alter obesity through faecal microbiota transplant (FMT) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(3): 479-490.
- [27] ZHU L, FU J, XIAO X, et al. Faecal microbiota transplantation-mediated jejunal microbiota changes halt high-fat diet-induced obesity in mice via retarding intestinal fat absorption [J]. *Microb Biotechnol*, 2022, 15(1): 337-352.
- [28] YADAV H, LEE J H, LLOYD J, et al. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(35): 25088-25097.
- [29] LEY R E, BACKHED F, TURNBAUGH P, et al. Obesity alters gut microbial ecology [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(31): 11070-11075.
- [30] RAHAT-ROZENBLOOM S, FERNANDES J, GLOOR G B, et al. Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38(12): 1525-1531.
- [31] SONG W, SONG C, LI L, et al. *Lactobacillus* alleviated obesity induced by high-fat diet in mice [J]. *J Food Sci*, 2021, 86(12): 5439-5451.
- [32] HAN M, ZHANG M, WANG X, et al. Cloudy apple juice fermented by *Lactobacillus* prevents obesity via modulating gut microbiota and protecting intestinal tract health [J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 971.
- [33] 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.
- [34] 吕权洪,刘良忠,朱哲,等.复合膳食纤维对糖尿病小鼠血糖血脂的调节及肠道菌群的影响[J].*武汉轻工大学学报*, 2024,43(4):12-22.
- [35] GIBSON G R, HUTKINS R, SANDERS M E, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(8): 491-502.
- [36] SANCHEZ M, DARIMONT C, PANAH S, et al. Effects of a diet-based weight-reducing program with probiotic supplementation on satiety efficiency, eating behaviour traits, and psychosocial behaviours in obese individuals [J]. *Nutrients*, 2017, 9(3): 284.
- [37] FAK F, BACKHED F. *Lactobacillus reuteri* prevents diet-induced obesity, but not atherosclerosis, in a strain dependent fashion in Apoe^{-/-} mice [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46837.
- [38] KANG Y, KANG X, YANG H, et al. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates obesity in mice through modulation of gut microbiota dysbiosis and intestinal permeability [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 106020.

- [39] LI Q, ZHOU H, OUYANG J, et al. Effects of dietary tryptophan supplementation on body temperature, hormone, and cytokine levels in broilers exposed to acute heat stress [J]. *Trop Anim Health Prod*, 2022, 54(3): 164.
- [40] JOURNEY E K, ORTEGA-SANTOS C P, BRUENING M, et al. Changes in weight status and the intestinal microbiota among college freshman, aged 18 years [J]. *J Adolesc Health*, 2020, 66(2): 166-171.
- [41] DAO M C, EVERARD A, ARON-WISNEWSKY J, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology [J]. *Gut*, 2016, 65(3): 426-436.
- [42] DE LA CUESTA-ZULUAGA J, MUELLER N T, CORRALES-AGUDELO V, et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading *Akkermansia muciniphila* and several short-chain fatty acid-producing microbiota in the gut [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 54-62.
- [43] PLOVIER H, EVERARD A, DRUART C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice [J]. *Nat Med*, 2017, 23(1): 107-113.
- [44] LAGOWSKA K, MALINOWSKA A M, KAPCZUK K, et al. beta-glucuronidase activity is associated with carbohydrate metabolism but not with androgen status in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome [J]. *Nutrition*, 2022, 97: 111606.
- [45] XIE B, YANG X, YANG L, et al. Adding polyethylene glycol to steer ration containing sorghum tannins increases crude protein digestibility and shifts nitrogen excretion from feces to urine [J]. *Anim Nutr*, 2021, 7(3): 779-786.
- [46] ETTEHAD MARVASTI F, MOSHIRI A, SADAT TAGHAVI M, et al. The first report of differences in gut microbiota composition between obese and normal weight Iranian subjects [J]. *Iranian Biomedical Journal*, 2020, 24(3): 148-154.
- [47] GIBSON G R, ROBERFROID M B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics [J]. *J Nutr*, 1995, 125(6): 1401-1412.
- [48] KALLIOMAKI M, COLLADO M C, SALMINEN S, et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(3): 534-538.
- [49] SINGH R K, CHANG H W, YAN D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 73.
- [50] ZOU J, CHASSAING B, SINGH V, et al. Fiber-mediated nourishment of gut microbiota protects against diet-induced obesity by restoring IL-22-mediated colonic health [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(1): 41-53.
- [51] SCHROEDER B O, BIRCHENOUGH G M H, STAHLMAN M, et al. *Bifidobacteria* or fiber protects against diet-induced microbiota-mediated colonic mucus deterioration [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(1): 27-40.
- [52] MISCHKE M, ARORA T, TIMS S, et al. Specific synbiotics in early life protect against diet-induced obesity in adult mice [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(6): 1408-1418.
- [53] CHEN M, XING J, PAN D, et al. Effect of Chinese herbal medicine mixture 919 syrup on regulation of the ghrelin pathway and intestinal microbiota in rats with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 793854.
- [54] GOMES A C, DE SOUSA R G, BOTELHO P B, et al. The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: A double-blind, randomized trial [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2017, 25(1): 30-38.
- [55] SIMON M C, STRASSBURGER K, NOWOTNY B, et al. Intake of *Lactobacillus reuteri* improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(10): 1827-1834.
- [56] FEI N, ZHAO L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice [J]. *ISME J*, 2013, 7(4): 880-884.
- [57] XIAO S, FEI N, PANG X, et al. A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome [J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2014, 87(2): 357-367.
- [58] 王正义, 甘霖莉, 贾义平, 等. 滴鼻大肠杆菌对高脂诱导肥胖小鼠糖脂代谢的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(1): 60-66.
- [59] 耿妍, 鲁晓岚, 耿燕, 等. 肠道菌群紊乱在大鼠非酒精性脂肪肝中的作用机制 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(12): 1626-1630.
- [60] 孙博喻, 张冰, 林志健, 等. 菊苣提取物对腹型肥胖大鼠肠道菌群的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(8): 2604-2607.
- [61] OZATO N, SAITO S, YAMAGUCHI T, et al. *Blautia* genus associated with visceral fat accumulation in adults 20-76 years of age [J]. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 2019, 5(1): 28.
- [62] LEI K, LI Y L, WANG Y, et al. Effect of dietary supplementation of *Bacillus subtilis* B10 on biochemical and molecular parameters in the serum and liver of high-fat diet-induced obese mice [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16(6): 487-495.
- [63] COLLADO M C, ISOLAURI E, LAITINEN K, et al. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective

- follow-up study initiated in early pregnancy [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92(5): 1023-1030.
- [64] ZHU X, ZHANG X, GAO X, et al. Effects of inulin propionate ester on obesity-related metabolic syndrome and intestinal microbial homeostasis in diet-induced obese mice [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(22): 12865-12876.
- [65] LIANG D, ZHANG L, CHEN H, et al. Potato resistant starch inhibits diet-induced obesity by modifying the composition of intestinal microbiota and their metabolites in obese mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 180: 458-469.
- [66] TURNBAUGH P J, HAMADY M, YATSUNENKO T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins [J]. *Nature*, 2009, 457(7228): 480-484.
- [67] SUN M, WU W, LIU Z, et al. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases [J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(1): 1-8.
- [68] FAITS T, WALKER M E, RODRIGUEZ-MORATO J, et al. Exploring changes in the human gut microbiota and microbial-derived metabolites in response to diets enriched in simple, refined, or unrefined carbohydrate-containing foods: a post hoc analysis of a randomized clinical trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 112(6): 1631-1641.
- [69] 杨艳青,李灿委,杨自忠,等.肠道菌群代谢物——短链脂肪酸的研究进展[J].*实用医学杂志*,2022,38(14):1834-1837.
- [70] BLAAK E E, CANFORA E E, THEIS S, et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health [J]. *Benef Microbes*, 2020, 11(5): 411-455.
- [71] KIMURA I, ICHIMURA A, OHUE-KITANO R, et al. Free fatty acid receptors in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(1): 171-210.
- [72] DEN BESTEN G, BLEEKER A, GERDING A, et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR γ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation [J]. *Diabetes*, 2015, 64(7): 2398-2408.
- [73] MATHEUS V A, MONTEIRO L, OLIVEIRA R B, et al. Butyrate reduces high-fat diet-induced metabolic alterations, hepatic steatosis and pancreatic beta cell and intestinal barrier dysfunctions in prediabetic mice [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(12): 1214-1226.
- [74] AKTAR R, PARKAR N, STENTZ R, et al. Human resident gut microbe *Bacteroides thetaiotaomicron* regulates colonic neuronal innervation and neurogenic function [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(6): 1745-1757.
- [75] 司原成,任晨晨,康朝霞,等.肠道短链脂肪酸与单纯性肥胖症形成的关系及其机制[J].*肠外与肠内营养*,2022, 29(2):121-125.
- [76] MARUTA H, YOSHIMURA Y, ARAKI A, et al. Activation of AMP-activated protein kinase and stimulation of energy metabolism by acetic acid in L6 myotube cells [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158055.
- [77] YAMASHITA H, MARUTA H, JOZUKA M, et al. Effects of acetate on lipid metabolism in muscles and adipose tissues of type 2 diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2009, 73(3): 570-576.
- [78] 刘倩,陈成,辛鑫,等.短链脂肪酸对高脂饮食诱导肥胖小鼠糖脂代谢紊乱的影响[J].*肝脏*,2018,23(7):591-595.
- [79] ERRIDGE C, ATTINA T, SPICKETT C M, et al. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86(5): 1286-1292.
- [80] LAUGERETTE F, VORS C, GELOEN A, et al. Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation [J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(1): 53-59.
- [81] CANI P D, AMAR J, IGLESIAS M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [82] HARTE A L, VARMA M C, TRIPATHI G, et al. High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(2): 375-382.
- [83] YARIBEYGI H, FARROKHI F R, BUTLER A E, et al. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8152-8161.
- [84] LARRAUFIE P, MARTIN-GALLAUSIAUX C, LAPAQUE N, et al. SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 74.
- [85] 徐雪,宋旭婷,刘爽,等.TLR4与脂代谢的研究进展[J].*黑龙江畜牧兽医*,2017,11:55-59.
- [86] 袁坤,林涅,陈宏,等.肠道菌群与肥胖发病机制的关系[J].*医学综述*,2018,24(21):4166-4171.
- [87] TOMAS J, MULET C, SAFFARIAN A, et al. High-fat diet modifies the PPAR- γ pathway leading to disruption of microbial and physiological ecosystem in murine small intestine [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(40): E5934-E5943.
- [88] CHIANG J Y. Bile acid regulation of gene expression: roles of nuclear hormone receptors [J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(4): 443-463.
- [89] SAYIN S I, WAHLSTRÖM A FAU-FELIN J, FELIN J FAU-JÄNTTI S, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(2): 225-235.
- [90] JIAO N, BAKER S S, CHAPA-RODRIGUEZ A, et al.

- Suppressed hepatic bile acid signalling despite elevated production of primary and secondary bile acids in NAFLD [J]. *Gut*, 2018, 67(10): 1881-1891.
- [91] ARAB J P, KARPEN S J, DAWSON P A, et al. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives [J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 350-362.
- [92] HOUTEN S M, WATANABE M, AUWERX J. Endocrine functions of bile acids [J]. *EMBO J*, 2006, 25(7): 1419-1425.
- [93] KAKIYAMA G, PANDAK W M, GILLEVET P M, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis [J]. *Gut Microbes*, 2013, 5(5): 949-955.
- [94] PERINO A, POLS T W, NOMURA M, et al. TGR5 reduces macrophage migration through mTOR-induced C/EBP β differential translation [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(12): 5424-5436.
- [95] BROEDERS E P, NASCIMENTO E B, HAVEKES B, et al. The bile acid chenodeoxycholic acid increases human brown adipose tissue activity [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(3): 418-426.
- [96] VELAZQUEZ-VILLEGAS L A, PERINO A, LEMOS V, et al. TGR5 signalling promotes mitochondrial fission and beige remodelling of white adipose tissue [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 245.
- [97] VOREADES N, KOZIL A, WEIR T L. Diet and the development of the human intestinal microbiome [J]. *Front Microbiol*, 2014, 5: 494.
- [98] KUBECK R, BONET-RIPOLL C, HOFFMANN C, et al. Dietary fat and gut microbiota interactions determine diet-induced obesity in mice [J]. *Mol Metab*, 2016, 5(12): 1162-1174.
- [99] ZHI C, HUANG J, WANG J, et al. Connection between gut microbiome and the development of obesity [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(11): 1987-1998.
- [100] SANTOS-MARCOS J A, PEREZ-JIMENEZ F, CAMARGO A. The role of diet and intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 70: 1-27.
- [101] 刘学, 杨红云, 张学东, 等. 肽聚糖的生理功能及其在疾病诊断中的作用进展 [J]. *微生物学免疫学进展*, 2020, 48(4): 81-85.
- [102] GURSES S A, BANSKAR S, STEWART C, et al. Nod2 protects mice from inflammation and obesity-dependent liver cancer [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 20519.
- [103] CAVALLARI J F, POKRAJAC N T, ZLITNI S, et al. NOD2 in hepatocytes engages a liver-gut axis to protect against steatosis, fibrosis, and gut dysbiosis during fatty liver disease in mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 319(2): E305-E314.
- [104] RODRIGUEZ-NUNEZ I, CALUAG T, KIRBY K, et al. Nod2 and Nod2-regulated microbiota protect BALB/c mice from diet-induced obesity and metabolic dysfunction [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 548.
- [105] JIN M, LAI Y, ZHAO P, et al. Effects of peptidoglycan on the development of steatohepatitis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(4): 158595.
- [106] CHEN H, SUN L, FENG L, et al. Peptidoglycan inhibits beigeing of adipose tissue [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2): 990-993.
- [107] 姜楠, 孙慧娟, 张媛媛, 等. 肠道菌群影响动脉粥样硬化免疫机制研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(5): 531-535.
- [108] MA J, LI H. The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1082.
- [109] 熊筱伟, 徐晓薇, 郭彩霞, 等. 血浆氧化三甲胺水平与体质指数的相关性研究 [J]. *中华保健医学杂志*, 2021, 23(3): 214-216.
- [110] SCHUGAR R C, SHIH D M, WARRIER M, et al. The TMAO-producing enzyme flavin-containing monooxygenase 3 regulates obesity and the beigeing of white adipose tissue [J]. *Cell Rep*, 2017, 19(12): 2451-2461.
- [111] SCHUGAR R C, GLINIAK C M, OSBORN L J, et al. Gut microbe-targeted choline trimethylamine lyase inhibition improves obesity via rewiring of host circadian rhythms [J]. *Elife*, 2022, 11: e63998.
- [112] 李亚梦, 魏秋阳, 刘明宇, 等. 肠道菌群及其代谢产物氧化三甲胺与冠心病的关系及相关技术方法的研究进展 [J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(10): 1222-1227.
- [113] WANG Z, KLIPFELL E, BENNETT B J, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57-63.
- [114] XU H, WANG X, FENG W, et al. The gut microbiota and its interactions with cardiovascular disease [J]. *Microb Biotechnol*, 2020, 13(3): 637-656.
- [115] SCHIATTARELLA G G, SANNINO A, ESPOSITO G, et al. Diagnostics and therapeutic implications of gut microbiota alterations in cardiometabolic diseases [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29(3): 141-147.
- [116] TANG W H W, BACKHED F, LANDMESSER U, et al. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(16): 2089-2105.
- [117] KOETH R A, WANG Z, LEVISON B S, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(5): 576-585.
- [118] 李梦杰, 张蕾, 周明学, 等. 清血消脂方通过抑制CD36、SR-A表达干预氧化三甲胺促进泡沫细胞形成的作用机制研究 [J]. *环球中医药*, 2018, 11(10): 1539-1544.
- [119] COLLINS H L, DRAZUL-SCHRADER D, SULPIZIO A C, et al. L-Carnitine intake and high trimethylamine N-oxide

- plasma levels correlate with low aortic lesions in ApoE(-/-) transgenic mice expressing CETP [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 244: 29-37.
- [120] GAO X A O, SUN G, RANDELL E, et al. Systematic investigation of the relationships of trimethylamine N-oxide and L-carnitine with obesity in both humans and rodents [J]. *Food Funct*, 2020, 11(9): 7707-7716.
- [121] KENNEDY A, MARTINEZ K, SCHMIDT S, et al. Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid [J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(3): 171-179.
- [122] BELURY M A. Dietary conjugated linoleic acid in health: physiological effects and mechanisms of action [J]. *Annu Rev Nutr*, 2002, 22: 505-531.
- [123] 于淼,徐肆昭,杨晓莹,等.肠道菌群介导肥胖的机制及调控方法研究进展[J]. *食品科学*,2023,44(15):339-350.
- [124] VIRTUE A T, MCCRIGHT S J, WRIGHT J M, et al. The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation and obesity via a family of microRNAs [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(496): 1892.
- [125] YOON M S. The emerging role of branched-chain amino acids in insulin resistance and metabolism [J]. *Nutrients*, 2016, 8(7): 405.
- [126] LAYDEN B T, YALAMANCHI S K, WOLEVER T M, et al. Negative association of acetate with visceral adipose tissue and insulin levels [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2012, 5: 49-55.