



专论与综述

肠道菌群对糖脂代谢影响的研究进展

杨俊^{1,2,3} 王健宇^{2,4} 陈茏^{1,3} 周飞^{2,4} 曾哲灵^{1,2,4} 文学方^{*1,2,4}

1 南昌大学食品科学与技术国家重点实验室 江西 南昌 330047

2 南昌大学江西省药食同源植物资源高值化利用重点实验室 江西 南昌 330031

3 南昌大学食品学院 江西 南昌 330031

4 南昌大学资源环境与化工学院 江西 南昌 330031

摘要: 目前越来越多的研究成果表明被誉为人类“第二基因组”的肠道菌群能够影响糖脂代谢,进而调节相应疾病。本文就肠道菌群的分布、种类、影响因素进行大体介绍,主要对肠道菌群与糖脂代谢疾病联系和肠道菌群调节糖脂代谢过程中可能存在的作用机理进行综述,希望能够对糖脂代谢疾病的临床诊治带来裨益,为在此领域上的研究者提供参考价值。

关键词: 肠道菌群, 糖脂代谢, 糖脂代谢疾病

Advance in studying the effect of gut microflora on glycolipid metabolism

YANG Jun^{1,2,3} WANG Jian-Yu^{2,4} CHEN Long^{1,3} ZHOU Fei^{2,4} ZENG Zhe-Ling^{1,2,4}
WEN Xue-Fang^{*1,2,4}

1 State Key Laboratory of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330047, China

2 Jiangxi Province Key Laboratory of Edible and Medicinal Resources Exploitation, Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330031, China

3 School of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330031, China

4 School of Resource Environmental and Chemical Engineering, Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330031, China

Abstract: Accumulating literatures indicate that intestinal microflora, known as the second human genome, can affect glycolipid metabolism, and then regulate the corresponding diseases. In this review, we introduce the distribution, species and influencing factors of intestinal microflora. We mainly address the relationship between intestinal microflora and glycolipid metabolic diseases, and the mechanism how intestinal microflora regulates the glycolipid metabolism. Moreover, the potential use of glycolipid metabolism for clinical diagnosis and treatment of diseases is also discussed.

Keywords: Gut microflora, Glycolipid metabolic, Glycolipid metabolic disease

Foundation items: National International Science and Technology Cooperation Project (2011DFA32770); International Science and Technology Cooperation Project of Jiangxi Province (20112BDH80004, 20123BDH80011); Target Oriented Project of State Key Laboratory of Food Science and Technology (SKLF-ZZA-201303)

***Corresponding author:** Tel: 86-791-88510806; E-mail: Wen_xuefang@live.cn

Received: 11-06-2018; **Accepted:** 01-08-2018; **Published online:** 14-08-2018

基金项目: 国家国际科技合作专项项目(2011DFA32770); 江西省国际科技合作项目(20112BDH80004, 20123BDH80011); 食品科学与技术国家重点实验室目标导向项目(SKLF-ZZA-201303)

***通信作者:** Tel: 0791-88510806; E-mail: Wen_xuefang@live.cn

收稿日期: 2018-06-11; **接受日期:** 2018-08-01; **网络首发日期:** 2018-08-14

近 30 年来,随着社会经济的发展,高脂饮食已经成为当今社会的主要饮食方式之一,高脂高糖饮食习惯的全球性蔓延导致肥胖、糖尿病、心血管疾病等由人体糖脂代谢失调引起的疾病愈演愈烈,其发病人群、分布范围不断增加^[1]。根据 2017 年 12 月世界糖尿病联盟发布的《糖尿病概览》(8 版)介绍,中国糖尿病患者高达 1.343 亿,位居全球首位,约占全球糖尿病患者的 1/3,仅这一年我国就有不低于 84 万患者死于糖尿病,其中 33.8% 的年龄小于 60 岁^[2]。据 WHO 数据显示约有 1/3 的成年人体重超标(BMI>25 kg/m²),其中肥胖(BMI>30 kg/m²)人口数接近 1/10,这意味着有接近 26 亿人因为自身体重问题而存在健康风险,这也造成了心血管疾病死亡率一直高居疾病死亡构成的首位^[3]。那么,如何降低糖脂代谢疾病的发生?国内外不少学者将目光注意到了人体内的肠道菌群,并发现肠道菌群与糖脂代谢存在密切联系。通过调节肠道菌群可以缓解甚至治疗糖脂代谢紊乱引发的疾病,但其作用机制尚未明了。本文结合近年来相关研究就肠道菌群对糖脂代谢疾病的影响和作用机理进行综述。

1 肠道菌群

我们生活在复杂多变却又协调有序的自然界,殊不知在我们体内同样生存着一个庞大的家族——肠道菌群。它们种类繁多但却各司其职,形态各异但却相互影响,体积微小但却不可或缺,而且在与机体经过漫长的进化后逐渐发展为一种相互适应、相互依存、互利共生的关系,它们的存在调节着我们体内的生态系统,使我们的机体保持适当的动态平衡得以正常运转^[4]。

1.1 肠道菌群的分布

人体肠道菌群的数量庞大,约有 1×10^{14} 个、超过 1 000 种,是人类细胞总数的 10 倍不止,其编码特异基因数目更是达到人体自身编码基因数目的 300 倍^[5]。这些菌群绝大部分存在于胃肠道中,细菌浓度从胃、十二指肠、空肠、回肠到结肠逐渐递增。由于肠道内不同部位的环境差异很大,所以定殖的菌群也有所区别。如胃部呈强酸性,大部分都

为嗜酸菌;十二指肠呈微碱性环境,主要为乳酸杆菌、链球菌、拟杆菌等;回肠与结肠在远端端属于无氧环境,所以类杆菌属、双歧杆菌属、梭状芽胞杆菌属等厌氧菌占绝对优势。正是这些复杂、高浓度活性细菌构成了人体肠道内稳定的微生态系统^[6]。

1.2 肠道菌群的种类

人体肠道内栖息着数量巨大且种类繁多的肠道菌群,根据不同的依据有不同的分类方法。如根据其其对氧气的依赖性可分为需氧菌、兼性厌氧菌和厌氧菌 3 种。根据肠道菌群的天然属性可以分为厚壁菌门(*Firmicutes*)、拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、疣微菌门(*Verrucomicrobia*)、放线菌门(*Actinobacteria*)、梭杆菌门(*Fusobacteria*)、蓝藻菌门(*Cyanobacteria*)、螺旋体门(*Spirochaetes*)及 *VadinBE97* 门。现在已经发现的人体肠道内的菌群均分布在以上 9 个菌门中,其中厚壁菌门和拟杆菌门具有绝对优势,两者占比高达 87%。而厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门四者占肠道菌群比更是达到 98%^[7]。根据肠道菌群与宿主的关系还可分为共生菌、条件致病菌和致病菌 3 大类,其中对人体有益的共生菌占绝大多数,条件致病菌数量稀少且只有在内环境紊乱时才有可能对人体造成危害。致病菌一般为外来菌难以在肠道内定殖,但当肠道优势菌群减少引起肠道菌群紊乱时,致病菌就会乘机大量繁殖导致宿主维持的肠道动态平衡失调,引发疾病^[8]。

1.3 影响肠道菌群的因素

肠道菌群具有自身个体小、繁殖快、结构简单、易变异等特点,容易受到多方面因素的影响,但大体可以归纳为 2 个方面:宿主的因素及环境与饮食的因素。关于宿主因素的影响,首先,宿主的自身基因型可以直接决定哪些种类的菌群可以在其肠道内定殖(宿主的自身基因型往往具有遗传性);其次,宿主的年龄层次也影响肠道内菌群的种类和分布。相关研究表明人体在婴幼儿时期肠道菌群系统就开始逐步成型,之后随着年龄的增长肠道菌群开始呈现差异性,在婴幼儿、成年人、老年人不同时

期肠道内硬壁菌门/拟杆菌门比值分别为 0.4、10.9、0.6^[9]；当然宿主体内因素如 pH 值、酶系、体内代谢、肠道菌群间的相互影响(拮抗、竞争、互利共生等)等也会影响肠道菌群的构成和分布。不仅如此，由于男女在胃肠道生理方面的差异，男性的胃肠道转运速度更快，但胃肠道屏障功能低于女性，两者的性激素和胆汁酸的水平也不尽相同造成两者的肠道菌群组成也有所差异，所以性别也是影响宿主肠道菌群的因素^[10]。关于环境与饮食因素的影响，这两者是造成个体之间肠道菌群差异性的主要原因。最新研究发现人在出生之前存在于几乎无菌的环境，所以新生儿的肠道菌群来自分娩时母亲阴道和粪便内的微生物菌群以及分娩环境中的微生物，因此不同的分娩方式和分娩场所会影响人体肠道菌群的组成^[11]。婴幼儿时期的肠道菌群多样性相对较低，它的进一步发展取决于多种因素的共同作用如机体所接触的环境，de Filippo 等^[12]通过分析比较来自欧洲和非洲农村儿童(具有高纤维饮食习惯)的粪便微生物菌群后发现在后者的肠道微生物菌群中拟杆菌门数量显著升高，而厚壁菌门、大肠杆菌和志贺菌数量明显降低，并且含有能够分解膳食纤维和木聚糖的普氏菌和 *Xylanibacter* 菌，这些菌群是西方饮食的欧洲儿童肠道内所缺乏的。这表明非洲儿童肠道微生物随着其富含多糖的饮食模式而共同进化，肠道菌群的改变使得宿主最大化吸收纤维中的能量并抵抗炎症和非传染性的结肠疾病。同时，Lin 等^[13]研究发现在动物模型中，高脂饮食与肠道内厚壁菌门和拟杆菌门的含量密切相关，连续四周摄入高脂食物会诱发厚壁菌门大量增加，柔膜菌门大量减少，而连续 8 周摄入高脂食物则会引起拟杆菌门水平降低。除此之外，相关研究表明饮食同样可以调节人类或啮齿动物肠道内菌群的组成和功能，完全动物饮食会增加耐胆汁微生物(嗜胆菌属、拟杆菌属等)数量，减少代谢植物多糖的厚壁菌门数量，而完全植物饮食则会造成相反的菌群分布，可见肠道菌群能够对食物的改变做出迅速的反应^[14]。肠道菌群通过上述饮食、环境等因素的影响，与宿主相互制约、互利共生，形成稳定、和谐动态平衡。

2 肠道菌群与糖脂代谢疾病的联系

2.1 肠道菌群与肥胖

近年来，随着肥胖人群数量不断增加且其中青年人占比不断提高，肥胖及肥胖引起的糖尿病、心血管疾病等慢性代谢疾病深深困扰着发达国家和发展中国家，有些国家开始意识到肥胖等慢性疾病的暴发可能是高脂高糖不良饮食造成，开始鼓励国民低糖低脂饮食，甚至通过颁发限糖令、提高糖税等法律手段来试图减少肥胖人群数量^[15]。可见高热量饮食与肥胖产生有着重要联系，而饮食的种类又会影响肠道内微生物的组成，因此研究肠道内的微生物可以间接地说明某些菌群与肥胖的关系，同时警醒人们健康饮食的重要性^[16]。国内外学者在对肠道菌群影响肥胖的研究上通常以门水平的组成即厚壁菌门/拟杆菌门(*Firmicutes/Bacteroidetes*, F/B)的比值来反映机体肥胖状况，但仍存在争议。如有相关小鼠和人体实验发现肥胖组的 F/B 值较正常组更高，而且经过饮食干预后肥胖组的 F/B 值随体重的减轻而下降^[17]。但也有研究人员提出 F/B 值与肥胖无关甚至认为肥胖者的 F/B 值较正常组还相对降低了^[18]。Ley 等^[19]分析大量来自不同类型大鼠的肠道菌群 16S rRNA 基因序列后发现，在相同饮食的前提下无论是否具有亲属关联，瘦鼠的拟杆菌门数量比胖鼠多 50%，硬壁菌门的数量则低于胖鼠。他们对人群的研究得到相似的结论，在肥胖人群肠道内的厚壁菌门比例高于正常人群，但在肥胖患者减肥成功后，其肠道内的厚壁菌门比例会大幅下降^[19]。我们的实验结果也验证了肥胖会降低肠道菌群的物种丰富度和菌群多样性，与正常小鼠相比肥胖小鼠的厚壁菌门、毛螺菌科、疣微菌科等丰度升高，拟杆菌门、类杆菌科、韦荣球菌科等丰度降低。由于肠道中产短链脂肪酸菌多属厚壁菌门，这也造成了肥胖组的乙酸及总短链脂肪酸浓度显著高于正常组。

2.2 肠道菌群与糖尿病

糖尿病是由于病人体内胰岛细胞功能受损使得产生的胰岛素水平下降和细胞表面的胰岛素受体敏感性降低而引起的血液中葡萄糖无法被机体

及时有效的吸收利用的糖脂代谢疾病。新的研究表明人体肠道内的短链脂肪酸产生菌可以通过抑制条件致病菌的生长改善糖尿病,恢复胰岛素受体敏感性及产生乙酸和丁酸来促进胰岛素分泌^[20]。Qin 等^[21]对 345 例中国 II 型糖尿病患者的肠道菌群进行分析研究,发现 II 型糖尿病人群存在中等程度的肠道菌群失调,产丁酸盐细菌数量减少,多种条件致病菌增多。Zhang 等^[22]通过 16S rRNA 基因高通量测序技术分别检测糖耐量正常人员(Normal glucose tolerance, NGT)、糖尿病前期患者(Prediabetes, Pre-DM)、新诊断 II 型糖尿病患者(Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 3 组人群的肠道菌群,结果显示 NGT 组体内产丁酸盐菌的丰度高于 Pre-DM 组, T2DM 组体内拟杆菌属丰度只有 NGT 组和 Pre-DM 组的一半;研究还发现疣微菌门在 NGT 组和 Pre-DM 的丰度都特别低,推测其可能是引起 II 型糖尿病的潜在原因之一。除上述菌群之外,肠道内其他菌群也对糖尿病有着重要影响, Murri 等^[23]通过聚合酶链反应-变性梯度凝胶电泳和实时荧光定量技术对 I 型糖尿病患者和正常儿童的粪便细菌组成进行检测,结果表明与正常儿童相比, I 型糖尿病患者体内的放线菌、厚壁菌门、乳酸菌、双歧杆菌、普氏菌属数量减少, F/B 值显著降低,拟杆菌门、梭状芽胞杆菌和维氏菌数量显著增加;另外发现了双歧杆菌、乳酸杆菌、F/B 值与 I 型糖尿病患者血糖浓度呈显著负相关,相反梭状芽胞杆菌的数量与 I 型糖尿病患者的血糖浓度呈显著正相关。

2.3 肠道菌群与心脑血管疾病

心脑血管疾病是具有高患病率、高致残率和高死亡率特点的中老年人易患疾病,每年全球都有上千万人被心脑血管疾病带走生命。近年来研究发现人体内的肠道菌群与心脑血管疾病有着密切联系,高脂肪含量的食物富含磷脂酰胆碱和胆碱,通过肠道菌群的新陈代谢活动可以使其转化为氧化三甲胺、胆碱和甜菜碱,这些代谢产物的增加能够提高心血管疾病的发生率^[24-25]。刘金宝等^[26]通过对新疆哈萨克族健康人群和高血压人群肠道菌群中拟杆

菌属、梭菌属的结构差异分析,发现一种 Uncultured bacterium clone nbwl009bolcl 细菌可以影响哈萨克族人高血压的发生,可见肠道菌群与高血压的发病具有相关性。Karlsson 等^[27]通过对正常人群和动脉粥样硬化患者的肠道菌群分析后,发现患者肠道内柯林斯菌属丰度更高而且瘤胃球菌属也比正常人群高,而正常人群肠道内含有较多的氏菌属和真杆菌属。因此,研究人员推测肠道菌群可能是造成人体动脉粥样硬化的诱因。

2.4 肠道菌群与其他糖脂代谢疾病

除了上述近年来研究较多的肥胖、糖尿病和心脑血管疾病外,我们还发现肠道菌群与其他糖脂代谢疾病如非酒精性脂肪肝、内毒素血症、慢性低度炎症等也有潜在联系。有研究者发现,在肥胖的非酒精性脂肪肝患者肠道内,厚壁菌门中的某些细菌如毛霉球菌明显减少,同时伴有挥发性有机物如乙醇等代谢产物的增多^[28]。也有相关研究发现给予小鼠喂食高脂饮食会增加其体内革兰氏阴性菌比例,而该菌的细胞壁由脂多糖也称内毒素组成,所以会导致代谢性内毒素血症的发生。当然,引起内毒素血症的原因还可能是由于肠道菌群紊乱导致肠道通透性增加,从而进入血液中的内毒素增加。由此可见,人类要想更好地预防和治疗糖脂代谢相关疾病,了解肠道菌群与糖脂代谢的关系与作用机制至关重要。

3 肠道菌群对糖脂代谢的作用机理

关于肠道菌群对糖脂代谢疾病影响的研究有很多,但仍存在许多问题和未知等待我们去探索。如对于肠道菌群的改变引起某些糖脂代谢疾病的发生,还是某些糖脂代谢疾病的发生导致肠道菌群的紊乱这个问题仍存在疑问,还有某些关于肠道菌群与糖脂代谢疾病的作用机理仍不明确等。下面就肠道菌群对于糖脂代谢疾病的作用机制方面,从短链脂肪酸(Short chain fatty acids, SCFAs)、禁食诱导脂肪细胞因子(Fasting-induced adipocyte factor, Fiaf)、胆固醇、内毒素(Lipopolysaccharide, LPS)

以及胆汁酸这 5 方面与肠道菌群的关系来进行探究, 尽可能论述清楚相应的作用机理。

3.1 短链脂肪酸

SCFAs 主要由结肠内的厌氧菌酵解机体无法消化吸收的碳水化合物而生成的终产物, 以乙酸、丙酸、丁酸为主, 其中乙酸的含量最高。它们由不同的肠道菌群通过不同的途径产生, 所以其各自的去路和作用也不尽相同。有关研究表明肠道菌群中的拟杆菌门和厚壁菌门可以通过分泌糖苷水解酶从而酵解 50%–70% 人体无法直接利用的植物细胞壁多糖(主要为纤维素和半纤维素)生成 SCFAs, 其中大部分 SCFAs 被小肠上皮细胞吸收进入血液循环, 运往机体其他组织细胞的线粒体内进行 β 氧化供能, 从而增加从食物中获取的能量, 提高食物利用率; 少部分 SCFAs 运往肝脏重新合成甘油三酯^[29]。当然, SCFAs 除了能为机体提供能量外, 还可以帮助优势菌在肠道中建立优势地位以及作为信号分子调节糖脂代谢。肠道菌群中 SCFAs 产生菌产生大量 SCFAs 提高了肠道的酸性环境, 而它们由于自身耐酸的特点可以大量繁殖, 所以在低 pH 环境和耐酸菌竞争性生长共同作用下抑制了肠道内的产吡啶菌、产硫化氢菌等有害菌的生长, 解除了有害菌对肠内分泌 L 细胞的抑制作用, 从而增加了胰高血糖素样-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和胃肠肽类激素酪酪肽 (Peptide YY, PYY) 的分泌, 改善肥胖等糖脂代谢疾病的发生^[30]。Drucker^[31] 研究表明经肠道菌群作用形成的 SCFAs 衍生物包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等, 可以作为配体与短链脂肪酸受体 (GPR43 即 FFAR2) 结合来调节结肠上皮内分泌 L 细胞分泌 PYY 和 GLP-1, 而 PYY 和 GLP-1 是 2 种重要的肠道能量调节激素, 可以影响食欲、调节食物摄入及胰岛素分泌, 从而缓解肥胖和糖尿病等代谢性疾病的发生。例如肠道内细菌发酵产生的 SCFAs 减少, 则会导致降低 PYY 表达或减少 GLP-1 分泌, 从而引起食欲增加或血糖升高。而且 SCFAs 与 GPR43 结合后, 增强肠道上皮屏障功能, 增加 GLP-1 分泌, 从而刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素调节体内血

糖平衡, 还能上调肌肉和脂肪组织中与 β 氧化相关的基因表达, 降低体脂量, 避免食源性肥胖, 而在 GPR43 缺陷小鼠的结肠内 GLP-1 含量则显著减少^[32]。其中, 肠道菌群代谢色氨酸产生的色胺能够通过激活结肠上皮细胞中特有的一种 G 蛋白偶联受体 (G-protein coupled receptor GPCR)——5-HT4 受体 (Serotonin receptor-4, 5-HT4R) 增加胞内的 cAMP 水平, 调节肠道蠕动, 促进胃肠道转运, 进而改善健康状态^[33]。

3.2 禁食诱导脂肪细胞因子

fiaf 也称血管生成素样蛋白 4 (ANGPTL4), 是由棕色和白色脂肪、肝脏及肠道分泌的一种脂蛋白脂酶 (Lipoprotein lipase, LPL) 抑制因子, 可以抑制体内脂肪的累积。Bäckhed 等^[34] 研究发现肠道菌群通过抑制肠道内 *fiaf* 的表达使得脂肪细胞肥大而且还促进了 LPL 的表达, LPL 是一种特殊的蛋白水解酶, 存在于毛细血管内皮中, 能够催化体循环中富含甘油三酯的极低密度脂蛋白和乳糜微粒中的甘油三酯转化为甘油和脂肪酸, 进而被脂肪细胞吸收造成大量甘油三酯在脂肪细胞中积累。实验还发现移植了正常小鼠肠道内菌群的无菌小鼠体内脂肪合成酶 [乙酰辅酶 A 羧化酶 (Acetyl-CoA carboxylase, ACC- α) 和脂肪酸合成酶 (Fatty acid synthase, FAS)] 含量上升, 而 ACC- α 和 FAS 可以在线粒体内产生, 通过柠檬酸盐穿梭的方式进入细胞质的乙酰 CoA 转化为饱和脂肪酸, 然后在饱和脂肪酸脱氢酶的作用下生成不饱和脂肪酸, 随之活化成脂酰 CoA。脂酰 CoA 与 α -磷酸甘油在脂酰 CoA 转移酶和磷酸酶的作用下最终合成甘油三酯^[35]。可见肠道菌群可以上调脂肪合成基因的表达, 使三酰甘油在肝脏和脂肪组织中堆积。Kim 等^[36] 研究发现正常小鼠与敲除 *fiaf* 基因的小鼠相比, 可以减少食物摄入和体重增加, 还可以增强体内能量代谢从而抵抗食物引起的肥胖, 研究人员认为这是下丘脑中 *fiaf* 的表达抑制了腺苷酸活化蛋白激酶 (Adenosine 5-monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 的活性, 从而降低了食欲导致进食量减少、体重下降。这与 Hyukki

等的观点不谋而合,他们认为 *Fiaf* 水平的增加会加重脂质氧化,提高结肠、肝脏和骨骼肌中 AMPK 活性^[37]。AMPK 是一种类似“燃料表”作用的酶,可以监测肝脏、肌肉细胞的能量状态和下丘脑神经元对能量代谢的调节,抑制乙酰辅酶 A 羧化酶的活性,增强过氧化物酶体增殖物激活受体共激活剂 1 α 和肉毒碱棕榈酰基转移酶 1 的活性,从而促进糖酵解、脂肪酸氧化等代谢过程,避免肥胖等糖脂代谢疾病的发生。另外,除 *fiaf* 对 AMPK 的作用通路外,在能量较低或促进分解代谢的过程(如抑制脂肪生成同时进行 β 氧化过程)时,AMPK 也会被诱导激活参与调节糖、脂肪、蛋白质等相关代谢过程^[38]。

3.3 胆固醇

研究证明许多糖脂代谢疾病如高脂血症、动脉粥样硬化症等都与机体内胆固醇含量过高密切相关。早期在对脱脂奶粉降低血浆中胆固醇和血压研究时发现食用脱脂奶粉后会造成肠道菌群的改变,从而有效降低血清中胆固醇含量,而且单种肠道菌群降胆固醇的效果没有多种菌群混合共同作用效果显著。因此研究人员推测肠道菌群与胆固醇的降解具有关联。我国研究学者通过动物实验发现健康人群分离出的肠球菌 DM891129 菌株对由高胆固醇饮食引起的沙土鼠高胆固醇血症具有明显的改善作用,但对于其降低胆固醇的机理尚不明确。Grill 等^[39]体外实验研究发现在不同胆汁盐存在的基础上乳酸菌和双歧杆菌能够除去胆固醇,但是去除方式不同。如在牛磺胆酸的前提下两种菌都能够通过吸收和共沉淀的方式去除胆固醇,但在牛胆汁的前提下只有乳酸菌可以通过上述两种方式共同作用去除胆固醇,而双歧杆菌只能依靠共沉淀的方式。对于肠道菌群到底如何降低胆固醇,Horáčková 等^[40]认为是肠道内某些产胆盐水解酶的肠道菌群如乳杆菌属、双歧杆菌属、梭菌属、拟杆菌属等对降低血浆中胆固醇起到重要作用。胆固醇在肝脏中代谢形成结合胆盐进入肠道,进而被由肠道菌群分泌的能水解甘氨酸或牛磺酸与胆汁酸甾核之间的酰胺键的胆盐水解酶水解成氨基酸和游离胆汁酸,

游离胆汁酸溶解性低于结合胆盐因此大部分通过粪便排出体外,防止其重新吸收进入肠肝循环。而且由于游离胆汁酸的减少,而脂类的消化吸收需要胆汁酸的协助,所以需要消耗胆固醇合成胆汁酸,因此进一步降低了体内胆固醇的含量。除了结合胆盐的方式外,肠道优势菌尤其是乳酸杆菌和双歧杆菌还可通过同化胆固醇、促使胆固醇与细胞壁结合及产生胆固醇还原酶催化胆固醇转化为不溶性的粪甾醇等方式,以降低血清中胆固醇水平。

3.4 内毒素

内毒素(Endotoxemia)是革兰氏阴性细菌细胞壁中脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)成分中的类脂 A (Lipid A),只有在菌体裂解后才会释放出来的一种促炎因子。如果肠道菌群失调会释放过多的内毒素进入血液引发内毒素血症,从而影响肝脏的糖脂代谢造成脂肪肝、糖尿病或者促使血管活性物质释放导致动脉粥样硬化疾病等。除菌群失调外,肠道屏障功能障碍也是造成上述情况原因之一。肠道屏障功能依赖于小肠粘膜,其在吸收必需营养素和保持肠壁完整性的过程中起着重要的作用,还能防止细菌易位。而 LPS 可以与小肠上皮细胞膜受体蛋白结合破坏肠壁通透性,如 LPS 与 CD14 蛋白结合作为配体与 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR-4) 结合,激活转录因子如核转录因子- κ B 等从而产生免疫应答,诱发炎症反应^[41]。TLRs 在先天免疫系统中作为肠道内稳态的防御者,其中 TLR5 对代谢综合征有明显的保护作用,可以控制高脂血症、高血压、胰岛素抵抗以及通过干预炎症过程延缓脂肪细胞的增生^[42]。Fei 等^[43]对小鼠皮下注射内毒素引起炎症反应从而诱发机体肥胖和胰岛素抵抗,而且在将一位肥胖患者肠道内产内毒素的细菌接种到无菌小鼠肠道中,会引起无菌小鼠血清内毒素含量升高导致胰岛素抵抗和肥胖。Cani 等^[44]从肠粘膜通透性的角度来探讨内毒素与糖脂代谢疾病的联系,认为肠粘膜通透性增加导致更多内毒素进入血液是引起小鼠肥胖和糖尿病的原因之一。实验表明肠道菌群如双歧杆菌可以促进胰高血糖素样肽-2 产

生,使得肠道上皮细胞紧密连接蛋白-1 (Zonula occluden-1, ZO-1)、闭合蛋白的基因表达增强,所以肠粘膜通透性降低,内毒素入血减少,避免了肥胖和糖尿病等糖脂代谢疾病的发生。但内毒素进入血液循环并非仅依靠肠粘膜通透性增加时的被动扩散,同时也包括了内毒素的主动吸收。由于内毒素与乳糜微粒具有良好的亲和性,乳糜微粒可以携带它穿过肠壁,由淋巴系统进入血液循环。这也正好解释了肥胖人群往往容易出现炎症反应或内毒素血症,因为其体内过多的脂肪容易导致小肠乳糜微粒增多,促进了 LPS 向血液循环系统渗透^[45]。

3.5 胆汁酸

肠道菌群被认为是一种代谢“器官”,它不仅能促进宿主获取摄入饮食中的营养和能量,其过程还可以产生代谢物胆汁酸作为配体与它们的同源受体如法尼醇衍生物 X 受体即胆汁酸受体(Farnesoid X Receptor, FXR)、G 蛋白偶联胆汁酸受体(G protein-coupled bile acid receptor 5, TGR5)及维生素 D 受体作用调节宿主代谢^[46]。它最初由胆固醇在肝脏中形成,称为初级胆汁酸,而后经过肠道菌群的代谢作用形成次级胆汁酸。不同类型胆汁酸可以作用不同受体,引发不同的激活效应。Kang 等^[47]研究认为肠道菌群可以上调元素结合蛋白-3 基因的表达,从而诱导胆汁酸合成基因胆固醇 7 α -羟化酶(Cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)表达,调节甘油三酯代谢和糖异生过程以及肝脏中的脂肪从头合成、极低密度脂蛋白的输出和血脂周转。相关研究认为当胆汁酸及其经过肠道菌群转化后的代谢产物与 FXR 结合后,会上调纤维细胞生长因子 19 的表达,从而抑制 CYP7A1 的表达;当其与肠道内分泌细胞上 TGR5 结合后可以升高环磷酸腺苷(Cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平,促进 GLP-1 分泌,增加胰岛素的敏感性,降低胃排空;当其与肌肉及棕色脂肪组织细胞上的 TGR5 结合后,也会提高 cAMP 水平,分泌更多的 II 型脱碘酶使甲状腺激素增加,促进褐色脂肪组织消耗增加产热,从而改善糖脂代谢防止肥胖和糖尿病等疾病发

生^[46]。Jones 等^[48]研究发现肠道菌群紊乱会导致产胆汁盐水解酶菌群减少,导致胆汁酸代谢失调无法维持体内葡萄糖平衡及正常的胆固醇分解和排泄,造成糖脂代谢疾病。因此,肠道菌群可以通过影响胆汁酸及其相关受体调节宿主代谢,胆汁酸也能够通过活化小肠内的先天性免疫基因直接或间接调节肠道菌群的组成。可如何利用肠道菌群、胆汁酸及相关胆汁酸受体的相互作用来改善机体糖脂代谢,避免相应疾病的发生,还需要更多的理论研究和临床验证。

4 展望

随着现在科技、医疗不断发展和民众健康意识的普遍觉醒,全球人口的人均寿命也不断提高。但是,糖脂代谢疾病却一直霸占着世界上疾病发病率、致死率的榜位,其糖脂代谢疾病患者每年都在不断递增,预计到 2045 年,仅糖尿病患者全球将会有近 7 亿之多^[2]。所以寻找新的安全有效治疗方式已经迫在眉睫。幸运的是,越来越多的研究学者加入对肠道菌群与糖脂代谢疾病联系的研究探索中,也有越来越多的研究成果表明肠道菌群确实可以干预影响糖脂代谢疾病的发生,这为以后利用肠道菌群治疗糖脂代谢疾病提供了可能。虽然有些实验的研究结果仍需要更加深入、全面、系统的研究,但是肠道菌群仍是当今亿万糖脂代谢疾病患者新的“救命稻草”,而且可能成为新的治疗靶点和方向,为糖脂代谢疾病的预防和治疗提供新的思路和方法。但是肠道菌群未来会如何应用于临床诊治尚不明确,除了直接摄入外来益生菌(如现在的益生菌饮料等微生物制剂)来改善肠道菌群的方式外,最有应用前景的可能就是通过改善饮食的方式来调节人体内的肠道菌群进而缓解治疗相应疾病,特别是针对不同的病人需要设计个性化营养的饮食方案。需要指出的是,一些情况严重者如长期使用抗生素的患者,他们体内的肠道微生物已经完全紊乱,某些有益菌甚至消亡殆尽,这时单单依赖饮食将无法调整恢复好微生物生态。所以需要移植健康人体内的

肠道菌群, 再进行适应的饮食, 扶持体内有益菌的生长, 改善宿主健康状态^[49]。此外, 今后随着对于肠道菌群的逐步了解, 相应饮食和疾病与肠道菌群的联系也将越发明晰, 也许未来对肠道菌群丰度的检测会像如今的血糖、血脂检测成为医院的常规检查之一, 作为医生判断病人病情的依据。总而言之, 肠道菌群具有巨大的发展前景和应用价值。

REFERENCES

- [1] Fu J, Zeng C, Zeng ZL, et al. *Cinnamomum camphora* seed kernel oil ameliorates oxidative stress and inflammation in diet-induced obese rats[J]. *Journal of Food Science*, 2016, 81(5): H1295-H1300
- [2] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas[M]. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017
- [3] Qi CJ. The composition of gut microbiota and the potential pathogenic mechanism in type 1 diabetes of Chinese children[D]. Beijing: Doctoral Dissertation of Peking Union Medical College, 2016 (in Chinese)
齐翠娟. 肠道菌群在 1 型糖尿病患者的结构特征及潜在致病机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院博士学位论文, 2016
- [4] 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
- [5] Koch C, Müller S. Personalized microbiome dynamics – Cytometric fingerprints for routine diagnostics[J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2018, 59: 123-134
- [6] Salemi Z, Rafie E, Goodarzi MT, et al. Effect of metformin, acarbose and their combination on the serum visfatin level in nicotinamide/streptozocin-induced type 2 diabetic rats[J]. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 2016, 18(3): e23814
- [7] Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism[J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 242-249
- [8] Shao JQ. Gut microbiota: A new world for the prevention and control of metabolic disease[J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2016, 29(1): 16-20 (in Chinese)
邵加庆. 代谢性疾病防控的新大陆——肠道菌群[J]. *医学研究学报*, 2016, 29(1): 16-20
- [9] Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life[J]. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2015, 26(1): 26050
- [10] Cross TWL, Kasahara K, Rey FE. Sexual dimorphism of cardiometabolic dysfunction: Gut microbiome in the play?[J]. *Molecular Metabolism*, 2018, 15: 70-81
- [11] Lim ES, Rodriguez C, Holtz LR. Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 87
- [12] de Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(33): 14691-14696
- [13] Lin H, An YP, Hao FH, et al. Correlations of fecal metabonomic and microbiomic changes induced by high-fat diet in the pre-obesity state[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 21618
- [14] Makki K, Deehan EC, Walter J, et al. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease[J]. *Cell Host & Microbe*, 2018, 23(6): 705-715
- [15] Fu J, Zeng C, Zeng ZL, et al. *Cinnamomum camphora* seed kernel oil improves lipid metabolism and enhances β 3-adrenergic receptor expression in diet-induced obese rats[J]. *Lipids*, 2016, 51(6): 693-702
- [16] Guo HL, Shao YY, Menghe BLG, et al. Research on the relation between gastrointestinal microbiota and disease[J]. *Microbiology China*, 2015, 42(2): 400-410 (in Chinese)
郭慧玲, 邵玉宇, 孟和毕力格, 等. 肠道菌群与疾病关系的研究进展[J]. *微生物学通报*, 2015, 42(2): 400-410
- [17] Olga C, Albert G, Yong-Moon P, et al. The gut microbiome profile in obesity: a systematic review[J]. *International Journal of Endocrinology*, 2018, 2018: 1-9
- [18] Guo Y, Huang ZP, Liu CQ, et al. Modulation of the gut microbiome: a systematic review of the effect of bariatric surgery[J]. *European Journal of Endocrinology*, 2018, 178: 43-56
- [19] Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity[J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1022-1023
- [20] Kim CH. Microbiota or short-chain fatty acids: which regulates diabetes?[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2018, 15(2): 88-91
- [21] Qin JJ, Li YR, Cai ZM, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 55-60
- [22] Zhang XY, Shen DQ, Fang ZW, et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71108
- [23] Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study[J]. *BMC Medicine*, 2013, 11: 46
- [24] Hoyle L, Jiménez-Pranteda ML, Chilloux J, et al. Metabolic retroconversion of trimethylamine N-oxide and the gut microbiota[J]. *Microbiome*, 2018, 6: 73
- [25] Meyer KA, Bennett BJ. Diet and gut microbial function in metabolic and cardiovascular disease risk[J]. *Current Diabetes Reports*, 2016, 16(10): 93
- [26] Liu JB, Wang Y, Wang CH, et al. The structure characteristics analysis of *Bacteroides* and *Clostridia* in intestinal microflora of normotensive and hypertensive Kazak people in Xin-jiang[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2010, 22(5): 420-422 (in Chinese)
刘金宝, 王烨, 王长辉, 等. 新疆哈萨克族正常血压人群和高血压人群肠道菌群中拟杆菌属、梭菌属结构特征分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2010, 22(5): 420-422
- [27] Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome[J]. *Nature Communications*, 2012, 3: 1245
- [28] Xu WQ, Wang S, Huang YA, et al. Comparison of the gut

- microbiota in non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease in rats[J]. *World Clinical Drugs*, 2018, 39(1): 35-42 (in Chinese)
- 许文琦, 王生, 黄逸安, 等. 非酒精性脂肪肝与酒精性肝病大鼠肠道菌群比较研究[J]. *世界临床药物*, 2018, 39(1): 35-42
- [29] Zhao LP, Zhang F, Ding XY, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes[J]. *Science*, 2018, 359(6380): 1151-1156
- [30] Larraufie P, Martin-Gallausiaux C, Lapaque N, et al. SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 74
- [31] Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1[J]. *Cell Metabolism*, 2016, 24(1): 15-30
- [32] Pluznick JL. Microbial short-chain fatty acids and blood pressure regulation[J]. *Current Hypertension Reports*, 2017, 19(4): 25
- [33] Bhattarai Y, Williams BB, Battaglioli EJ, et al. Gut microbiota-produced tryptamine activates an epithelial G-protein-coupled receptor to increase colonic secretion[J]. *Cell Host & Microbe*, 2018, 23(6): 775-785
- [34] Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(3): 979-984
- [35] Fu J. Effects and mechanisms of *Cinnamomum camphora* seed kernel oil on improving lipid metabolic disorders in obesity rats[D]. Nanchang: Doctoral Dissertation of Nanchang University, 2016 (in Chinese)
- 傅婧. 樟树籽仁油改善肥胖大鼠脂代谢紊乱的作用及机制[D]. 南昌: 南昌大学博士学位论文, 2016
- [36] Kim HK, Youn BS, Shin MS, et al. Hypothalamic Angptl4/Fiaf is a novel regulator of food intake and body weight[J]. *Diabetes*, 2010, 59(11): 2772-2780
- [37] Hyukki C, Obin K, Mi-Seon S, et al. The role of Angpt14/Fiaf in exercise-induced skeletal muscle AMPK activation[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2018, 125(3): 715-722
- [38] Stephens RW, Arhire L, Covasa M. Gut microbiota: from microorganisms to metabolic organ influencing obesity[J]. *Obesity*, 2018, 26(5): 801-805
- [39] Grill JP, Cayuela C, Antoine JM, et al. Effects of *Lactobacillus amylovorus* and *Bifidobacterium breve* on cholesterol[J]. *Letters in Applied Microbiology*, 2000, 31(2): 154-156
- [40] Horáčková Š, Plocková M, Demnerová K. Importance of microbial defence systems to bile salts and mechanisms of serum cholesterol reduction[J]. *Biotechnology Advances*, 2017, 36(3): 682-690
- [41] Monguió-Tortajada M, Franquesa M, Sarrias MR, et al. Low doses of LPS exacerbate the inflammatory response and trigger death on TLR3-primed human monocytes[J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9(5): 499
- [42] Spiljar M, Merkle D, Trajkovski M. The immune system bridges the gut microbiota with systemic energy homeostasis: focus on TLRs, mucosal barrier, and SCFAs[J]. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 1353
- [43] Fei N, Zhao LP. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice[J]. *The ISME Journal*, 2013, 7(4): 880-884
- [44] Cani PD, Possemiers S, van de Wiele T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability[J]. *Gut*, 2009, 58(8): 1091-1103
- [45] Hersoug LG, Møller P, Loft S. Role of microbiota-derived lipopolysaccharide in adipose tissue inflammation, adipocyte size and pyroptosis during obesity[J]. *Nutrition Research Reviews*, 2018, 24: 1-11
- [46] Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism[J]. *Cell Metabolism*, 2016, 24(1): 41-50
- [47] Kang DJ, Hylemon PB, Gillevet PM, et al. Gut microbial composition can differentially regulate bile acid synthesis in humanized mice[J]. *Hepatology Communications*, 2017, 1(1): 61-70
- [48] Jones ML, Martoni CJ, Ganopoulos JG, et al. The human microbiome and bile acid metabolism: dysbiosis, dysmetabolism, disease and intervention[J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2014, 14(4): 467-482
- [49] Zhang XY, Tian HL, Gu LL, et al. Long-term follow-up of the effects of fecal microbiota transplantation in combination with soluble dietary fiber as a therapeutic regimen in slow transit constipation[J]. *Science China Life Sciences*, 2018, 61(7): 779-786