

肠道菌群及其代谢产物与肥胖的关系

贺文娟 钟燕

【摘要】 研究发现,肠道菌群参与肥胖的发病过程,且作为肠道菌群的重要代谢产物:短链脂肪酸、脂多糖、甲烷、氧化三甲胺等,通过提高对能量物质的获取,引起机体的慢性炎症反应,减慢肠道蠕动以提高吸收效率,造成胆固醇在细胞内的堆积,从而诱导肥胖、胰岛素抵抗,促进动脉粥样硬化斑块的形成。

【关键词】 肠道菌群;肥胖;代谢产物;短链脂肪酸;脂多糖;甲烷

Relationship between gut microbiota, its metabolites and obesity He Wenjuan, Zhong Yan. Children's Healthcare Institution, Hunan Children Hospital, The University of South China Academy of Pediatrics, Changsha 410007, China

Corresponding author: Zhong Yan, Email: zhongyan@163.com

【Abstract】 Studies have found that gut microbiota played an indispensable role in the pathogenesis of obesity. And as important metabolites of gut microbiota: short chain fatty acids, lipopolysaccharides, methane, trimethylamine etc, can increase the acquisition of energy material, cause chronic inflammation of the body, slow the intestinal peristalsis to promote the absorption efficiency, result in the accumulation of cholesterol in the cells, thereby induce obesity, insulin resistance, and promote the accumulation of atherosclerotic plaques formation.

【Key words】 Gut microbiota; Obesity; Metabolites; Short-chain fatty acids; Lipopolysaccharide; Methane

近年来,随着社会经济发展和人们生活方式的改变,肥胖的发病率呈全球化和低龄化趋势^[1-2]。美国华盛顿大学研究所大样本调查数据显示,自1980年全球肥胖的发病率已经翻了一番,目前全球约有1/3成人和1/4儿童超重,肥胖总人数高达6.71亿^[3]。肥胖已被认为在多种疾病(包括2型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病以及心血管疾病等)的发生、发展中起重要作用,肥胖的发生原因是多方面的,除遗传因素和不健康的生活方式外,目前关于肠道菌群和肥胖的研究逐渐被证实。同时,随着研究的深入,关注点不仅局限于肠道菌群本身,菌群代谢产物也被认为是参与调节机体肥胖与代谢的重要物质。

1 肠道菌群的概述

肠道菌群作为一大类微生物群主要定植于人体

消化道中,数目多、类别丰富。婴幼儿时期是肠道菌群定植和形成的关键时期,大约在3岁时肠道微生态系统趋于稳定,这一时期若肠道菌群受到干扰,可对健康产生长远影响,可能增加日后发生肥胖的风险^[5]。人体肠道定植约 10^4 数量级的细菌丛,其细胞总数大约是人体自身细胞的10倍,根据细菌16S rRNA序列分类,肠道细菌约有500~1000种,主要由厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门等组成,其中拟杆菌门(G^- 菌)和厚壁菌门(G^+ 菌)约占肠道细菌总量的90%^[6]。因此,这种庞大的肠道微生物系统为机体提供了许多重要的功能,包括防止病原体入侵,促进营养吸收和宿主脂肪储存的调节。

2 肠道菌群与肥胖的关系

通过16S rRNA基因测序分析肥胖与消瘦个体肠道菌群分类发现,肥胖小鼠或肥胖者厚壁菌门比例增加,拟杆菌门比例减少^[7]。Bäckhed等^[4]在控制食物摄取和能量消耗相同的情况下,对比无菌小鼠移植肠道菌群前后脂肪总量发现,2周后无菌小鼠的脂肪总量增加57%,表明肠道菌群参与脂肪能

量代谢的调节。此外, Fei 和 Zhao^[8] 研究显示, 肠道菌群的多样性同样也能促进肥胖的发生。Zhang 等^[9] 报道, 长期高脂饮食导致机体肠道微生物群紊乱与肥胖的发生有关。Cotillard 等^[10] 发现, 肥胖者和非肥胖者体内肠道菌群在微生物种类上存在较大的差别, 肥胖者粪便中拟杆菌门细菌的比例明显减少, 厚壁菌门细菌比例增加。

肠道菌群影响脂代谢过程, 调节机体代谢和能量平衡。禁食脂肪细胞因子 (Fiaf) 是一种由肠道、肝脏、脂肪组织产生的循环脂蛋白脂肪酶抑制剂。Bäckhed 等^[4] 研究发现, 肠道菌群可以抑制 Fiaf 的表达, 促使脂蛋白脂肪酶表达增加, 进而促进脂肪细胞中甘油三酯的储存; 乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 和脂肪酸合成酶 (FAS) 是促进脂肪合成的基因, 受碳水化合物反应元件结合蛋白 (ChREBP) 和固醇反应元件结合蛋白-1 (SREBP-1) 调控。将正常肠道菌群移植入无菌小鼠, 可使 ChREBP 和 SREBP-1 表达水平增加, 并使之与 ACC 和 FAS 结合增加, 从而导致肝脏和脂肪组织细胞中甘油三酯堆积, 进一步促进脂肪的合成; 提高磷酸化 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 的活性, 并且激活脂肪酸氧化的关键酶 (如 ACC、肉毒碱棕榈酰转移酶), 通过增加脂肪酸氧化, 导致宿主能量失去平衡, 从而调控能量代谢, 导致肥胖。

肠道菌群调节内源性大麻素 (CB) 系统影响肥胖: CB 系统有两个受体, CB-1 受体和 CB-2 受体, 在能量平衡中起调节作用的是 CB-1 受体。研究表明, 它能够调节下丘脑不同区域的摄食中枢, 调控食物的摄取, 已发现肥胖者 CB 系统活化上调^[11]。此外, CB 通过调节肠道渗透性与肠道黏膜上皮紧密连接蛋白的定植与分配, 使得 CB-1 受体表达受阻, 提高肠道黏膜紧密连接蛋白的数量, 从而改善其屏障功能。肠道通透性的增强导致脂多糖入血增多, 引发系统性炎症反应, 诱导肥胖的发生, 但其相关机制仍需要进一步研究^[12-13]。

3 肠道菌群代谢产物与肥胖的关系

随着研究的深入, 人们对肠道菌群的关注点不仅局限于肠道菌群本身对肥胖的影响, 肠道菌群的代谢产物在研究过程中也逐渐被认识, 如短链脂肪酸 (SCFAs)、脂多糖、甲烷。

3.1 SCFAs 与肥胖 肠道菌群可以编码大量的氨基糖苷类水解酶, 将机体不能消化、吸收的碳水化合物发酵, 将其水解成单糖及代谢终产物 SCFAs (主要成分为乙酸、丙酸和丁酸), 约占 SCFAs 总量 90% ~

95%, 这部分 SCFAs 为宿主提供额外能量并能代表能量吸收^[14]。人类从膳食获取能量的 10% 可归因于此。SCFAs 与细胞作用的方式为弥散或与 G 蛋白耦联受体 (GRP) 结合^[15]。机体产生的 SCFAs 通过与 GRP41/GRP43 结合, 促进肠道激素如 5-羟色胺、酪酪肽、胰高血糖素样肽-1 等分泌。酪酪肽是一种由末端回肠 L 细胞分泌的激素, 能降低肠道蠕动速率, 增加肠道传输速率, 改善机体代谢, 从而使能量的吸收增加, GRP41 基因敲除小鼠体内脂肪总含量比正常野生型小鼠低, 如果排除肠道细菌的因素, 基因敲除小鼠和正常小鼠的体重没有明显的差别^[16-17]。同时, 有研究发现, 给予 GRP43 基因敲除小鼠高脂饮食, 其血糖及体脂含量、肝内脂质沉积水平与对照组明显改善, 因此, SCFAs 与 GPR 的配体作用值得更深入研究^[18]。

3.2 脂多糖与肥胖 脂多糖在革兰阴性菌外膜中存在, 是内毒素产生炎症效应的主要生物活性成分, 当细菌死亡溶解后, 脂多糖被释放入血液循环中, 机体肠道中存在着大量的 G⁻ 菌, 对维持机体的非特异性免疫功能起关键作用。目前, 人们认为肥胖、糖尿病以及营养不良等代谢相关性疾病是慢性低度炎症性疾病, 肠道菌群产生的内毒素脂多糖是参与代谢性疾病早期炎症级联反应的因子。脂多糖参与肥胖发生机制可能为: 促进脂肪组织中炎症细胞浸润及炎症反应因子的表达, 肠道细菌产生的脂多糖可以通过肠壁进入血液, 与血清中的脂多糖结合蛋白 (LBP) 相互作用。结合的脂多糖通过 LBP 的帮助, 与细胞膜上和血清中可溶性的 CD14 结合, 形成脂多糖/LBP/CD14 复合物。后者可与巨噬细胞、嗜中性粒细胞等 Toll 样受体 4 产生相互影响, 通过一系列的信号转导, 促进大量炎症因子白细胞介素-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等的表达和慢性系统性炎症反应, 最终导致肥胖与胰岛素抵抗^[19-20]。Cani 等^[21] 向小鼠注射小剂量纯度高的脂多糖, 使小鼠血液中脂多糖水平和高脂饮食组小鼠的水平相同, 结果发现两组小鼠的炎症反应与肥胖的表现情况相近。如果小鼠长期接受高脂肪饲料及抗生素, 最终没有发生代谢性失调, 间接证明高脂饮食能促使脂多糖水平升高, 引起代谢性内毒素血症。Apelin 是最近发现的一种脂肪因子, 与肥胖、糖尿病有重要的联系, apelin 已被证实可以调节葡萄糖的稳态。Geurts 等^[11] 研究发现, 脂多糖可增强 apelin 和血管紧张素受体相关的受体蛋白 mRNA 的表达, 且二者表达与肠道菌群中的某种特异细菌呈正或负

相关,引起菌群比例失调和葡萄糖稳态失衡,从而导致肥胖的发生,但其相关机制仍需进一步研究。

3.3 甲烷菌、甲烷与肥胖 甲烷在空气中的含量很低,人类结肠中存在着厌氧菌,能借助无氧酵解分解进食的食物,导致甲烷的产生^[22]。人体内大部分甲烷是通过肠道内产甲烷菌酵解糖类产生的。甲烷菌在肠道中产生的甲烷,主要从肠道代谢排出体外,少部分进入呼吸系统通过肺部呼出体外。Basseri 等^[23]检测 58 名肥胖者(体重指数 ≥ 30 kg/m²)呼出气体中甲烷的含量,发现呼出气甲烷检测阳性者的体重指数比阴性者高(平均高 6.7 kg/m²),同时甲烷检测阳性者的便秘症状更严重,可能与甲烷减慢肠道蠕动有关。有研究通过对人群进行问卷调查和乳糖呼吸试验的方法,得出和 Basseri 试验部分类似的结论。在呼吸试验中,体重指数和体脂含量较高的患者,他们的甲烷和氢气检测呈现阳性^[24]。上述研究均表明甲烷对肥胖的发生有促进作用。

肠道中甲烷菌可利用肠道细菌产生氢气作为原料将其按 4:1 比例合成甲烷,从而减少肠道气体体积,维持肠道厌氧环境。将甲烷菌与拟杆菌混合接种的小鼠,相对于单一接种甲烷菌的小鼠发酵的效率增强,肥胖发生率明显增加。甲烷及甲烷菌导致肥胖的机制可能为:甲烷菌在肠道中可利用氢气产生甲烷,减少肠道气体体积,维持肠道厌氧环境,增加其他厌氧细菌的发酵效率,同时微生物发酵产生的 SCFAs 增加和无氧酵解效率增加,为机体获得更多能量^[25]。相关研究证实,甲烷菌产生的甲烷使近端肠道蠕动速度减慢 59%^[26]。肠道蠕动速度减慢,使食糜在肠道中停留时间增加,增加消化时长,提高机体对营养物质的吸收。同时,肠蠕动速度减慢更有利于肠道内微生物聚积,这两种效应均会导致体重增加和肥胖的发生。

综上所述,肠道菌群的研究逐渐揭示肠道菌群、代谢产物、肥胖和能量吸收的相互关系,消瘦与肥胖个体肠道菌群的组成和活性有明显差别。同时,肠道菌群的多样性能促进机体对能量物质的吸收,将机体不能消化的多糖转化为 SCFAs,为机体提供更多的能量物质;另外,高脂饮食可以促使脂多糖产生,诱导慢性炎症反应,引起肥胖和胰岛素抵抗,甲烷通过减慢肠道蠕动,增加能量物质的吸收。总之,肠道菌群和肥胖、糖尿病等代谢性疾病的发病密切相关。改善肥胖和糖尿病患者肠道菌群结构,有望成为日后预防和治疗这些疾病的新途径。

参 考 文 献

- [1] Bulbul T, Hoque M. Prevalence of childhood obesity and overweight in Bangladesh: findings from a countrywide epidemiological study[J]. BMC Pediatr, 2014, 14:86. DOI:10.1186/1471-2431-14-86.
- [2] Valdés Pizarro J, Royo-Bordonada MA. Prevalence of childhood obesity in Spain: National Health Survey 2006-2007 [J]. Nutr Hosp, 2012, 27(1):154-160. DOI:10.1590/S0212-1611201200100018.
- [3] Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. Lancet, 2014, 384(9945):766-781. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
- [4] Bäckhed 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. DOI:10.1073/pnas.0407076101.
- [5] Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, et al. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health [J]. Trends Microbiol, 2013, 21(4):167-173. DOI:10.1016/j.tim.2012.12.001.
- [6] Blaut M. Gut microbiota and energy balance: role in obesity[J]. Proc Nutr Soc, 2015, 74(3):227-234. DOI:10.1017/S0029665114001700.
- [7] Ley RE. Obesity and the human microbiome [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2010, 26(1):5-11. DOI:10.1097/MOG.0b013e328333d751.
- [8] 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. DOI:10.1038/ismej.2012.153.
- [9] Zhang C, Zhang M, Pang X, et al. Structural resilience of the gut microbiota in adult mice under high-fat dietary perturbations[J]. ISME J, 2012, 6(10):1848-1857. DOI:10.1038/ismej.2012.27.
- [10] Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness [J]. Nature, 2013, 500(7464):585-588. DOI:10.1038/nature12480.
- [11] Geurts L, Lazarevic V, Derrien M, et al. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in obese and diabetic leptin-resistant mice: impact on apelin regulation in adipose tissue [J]. Front Microbiol, 2011, 2:149. DOI:10.3389/fmicb.2011.00149.
- [12] Cani PD, Osto M, Geurts L, et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity [J]. Gut Microbes, 2012, 3(4):279-288. DOI:10.4161/gmic.19625.
- [13] Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis [J]. Mol Syst Biol, 2010, 6:392. DOI:10.1038/msb.2010.46.
- [14] Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2015, 38(1):159-165. DOI:10.2337/dc14-0769.
- [15] Kim CH, Park J, Kim M. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation [J]. Immune Netw, 2014, 14(6):277-288. DOI:10.4110/in.2014.14.6.277.
- [16] Samuel BS, Shaito A, Motoike T, et al. Effects of the gut microbio-

- ta on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(43):16767-16772. DOI:10.1073/pnas.0808567105.
- [17] Seimon RV, Taylor P, Little TJ, et al. Effects of acute and longer-term dietary restriction on upper gut motility, hormone, appetite, and energy-intake responses to duodenal lipid in lean and obese men [J]. Am J Clin Nutr, 2014, 99(1):24-34. DOI:10.3945/ajcn.113.067090.
- [18] Bjursell M, Admyre T, Göransson M, et al. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011, 300(1):E211-E220. DOI:10.1152/ajpendo.00229.2010.
- [19] Yatsunenkeno T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography [J]. Nature, 2012, 486(7402):222-227. DOI:10.1038/nature11053.
- [20] Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(22):9066-9071. DOI:10.1073/pnas.1219451110.
- [21] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. Diabetes, 2007, 56(7):1761-1772. DOI:10.2337/db06-1491.
- [22] Chassard C, Lacroix C. Carbohydrates and the human gut microbiota [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2013, 16(4):453-460. DOI:10.1097/MCO.0b013e3283619e63.
- [23] Basseri RJ, Basseri B, Pimentel M, et al. Intestinal methane production in obese individuals is associated with a higher body mass index [J]. Gastroenterol Hepatol (N Y), 2012, 8(1):22-28.
- [24] Mathur R, Amichai M, Chua KS, et al. Methane and hydrogen positivity on breath test is associated with greater body mass index and body fat [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(4):E698-E702. DOI:10.1210/jc.2012-3144.
- [25] Samuel BS, Gordon JI. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(26):10011-10016. DOI:10.1073/pnas.0602187103.
- [26] Pimentel M, Lin HC, Enayati P, et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006, 290(6):G1089-G1095. DOI:10.1152/ajpgi.00574.2004.

(收稿日期:2017-03-14)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对运用统计学方法的有关要求

1. 统计学符号:按 GB/T 3558.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选择合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:应写明所用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式,无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% 可信区间。

本刊编辑部