

## · 综述 ·

## 肠道菌群与白色脂肪棕色化及棕色脂肪活化的关系

王瑜 崔景秋

天津医科大学总医院内分泌代谢科 300052

通信作者:崔景秋, Email: cuijingqiu@sina.com

**【摘要】** 肥胖及相关代谢异常的发病率逐年增加,寻找新的治疗策略成为迫切需要。白色脂肪组织(WAT)与棕色脂肪组织(BAT)产热增加,会增加能量消耗。近来研究发现,肠道菌群可以促进 BAT 活化及 WAT 棕色化,生理性应激反应如间歇性空腹、寒冷暴露、内源性大麻素系统,可影响肠道菌群对脂肪组织的作用。其机制涉及肠道菌群的代谢产物如胆汁酸、短链脂肪酸及其结构组分如脂多糖。对肠道菌群在 WAT 棕色化及 BAT 活化中作用的研究,有助于探讨肥胖的发生机制,并有助于寻找新的靶点。

**【关键词】** 肠道菌群;白色脂肪组织;棕色脂肪组织;肥胖

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20191223-01230

**Relationship between gut microbiota and browning of white adipose tissue, activation of brown adipose tissue** Wang Yu, Cui Jingqiu. Department of Endocrinology and Metabolism, The General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Cui Jingqiu, Email: cuijingqiu@sina.com

**【Abstract】** Given the increasing prevalence of obesity and associated metabolic disturbances, novel therapeutic strategies are imperatively required. Studies have showed that the enhancement of thermogenesis in white adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue (BAT) can increase energy expenditure. Recent studies have also showed that gut microbiota could promote the browning of WAT and BAT activation. Both physiological stress conditions such as intermittent fasting, cold exposure and endocannabinoid system can influence the effects of gut microbiota on adipose tissue. The mechanism may be related to the metabolites of gut microbiota including bile acid, short-chain fatty acids and its structural components such as lipopolysaccharides. The research of the effects of gut microbiota on the browning of WAT and BAT activation will contribute to investigate the pathogenesis of obesity, and to find a novel target.

**【Key words】** Gut microbiota; White adipose tissue; Brown adipose tissue; Obesity

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20191223-01230

流行病学资料显示,肥胖及相关代谢异常的全球发病率在过去 30 年显著提高,这也导致 2 型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、动脉粥样硬化、心血管疾病及某些类型的肿瘤发生风险增加。限制食物热量摄入及胃旁路手术,调节食欲及通过体育运动促进能量消耗是目前治疗肥胖常用的方法,但还有一些无法预计的不良反应。因此,需要进一步研究更加有效的肥胖治疗策略。对小鼠研究显示,棕色脂肪组织(BAT)产热活性降低或白色脂肪组织(WAT)棕色化缺失可导致饮食诱导的肥胖<sup>[1-2]</sup>。BAT 主要存在于颈部、锁骨上、肩胛间、肾周及腋下,以产热的形式消耗能量,包括非颤抖性产热和饮食诱导产热。WAT 主要以甘油三酯的形式储存多余的能量,在外

部刺激如寒冷刺激下,发生棕色化,可出现棕色或米色脂肪细胞。研究显示,寒冷刺激及交感神经系统活性增加均可增加 BAT 活性及 WAT 棕色化<sup>[3]</sup>。肠道菌群是宿主代谢稳态和能量平衡的重要调节因子。肠道菌群的代谢产物如短链脂肪酸及结构成分如脂多糖,在肥胖及其相关代谢性疾病的发展中具有重要作用。近期研究发现,肠道菌群也是调节 BAT 活性和 WAT 棕色化的重要内源性因子<sup>[4]</sup>。本文对此方面的研究进展作一综述。

## 1 肠道菌群调节 WAT 棕色化及 BAT 活化的研究证据

1.1 来自无菌动物的研究结果 肠道菌群通过代谢活动,与宿主进行相互作用,从而调节宿主的能量

摄入与储存。研究显示, 无菌小鼠能量摄入显著降低, 表现为盲肠肥大、肠绒毛变细、炎症反应降低<sup>[5]</sup>。Mestdagh 等<sup>[4]</sup>探讨了无菌状态对能量代谢的作用, 发现无菌小鼠 BAT 活化相关的代谢产物如 D-3-羟丁酸脱氢酶增加, 表明 BAT 的脂肪分解代谢过度激活。Suárez-Zamorano 等<sup>[6]</sup>研究显示, 接受抗生素治疗的小鼠皮下及腹部脂肪 WAT 棕色化增加, 棕色脂肪标志物[如解耦联蛋白(UCP)1、Cidea、过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR) $\alpha$ 、PPAR 协同刺激因子(PGC)1 $\alpha$ ]的表达增加。对遗传性肥胖及饮食诱导肥胖小鼠的研究显示, 菌群清除对 WAT 具有调节作用, 可引起脂肪量及脂肪细胞肥大减少、糖耐量及胰岛素敏感性的改善。给接受抗生素治疗小鼠或无菌小鼠重新移植肠道菌群可降低其糖耐量、胰岛素敏感性, 使白色脂肪重量及脂肪细胞体积增加, 白色脂肪棕色化基因表达降低, 腹股沟皮下及性腺周围 WAT 中炎症反应增加。这些代谢改变是由嗜酸性粒细胞浸润, 2 型细胞因子如白细胞介素(IL)-4、IL-13 及 IL-15 信号转导增强及 M2 型巨噬细胞极化介导的。IL-4 通过使 M2 型巨噬细胞活化, 表达酪氨酸羟化酶, 使去甲肾上腺素水平及产热基因表达增加, 诱导 beige 脂肪细胞产生、增加, M2 型巨噬细胞活化, 与菌群清除野生型小鼠相比, 菌群清除 IL-4 基因敲除小鼠表现为对寒冷刺激的反应受抑制, 糖耐量减低, 同时腹股沟皮下 WAT 棕色化减少, 胰岛素敏感性降低。菌群清除通过增加 WAT 中 2 型细胞因子的表达, 促进 WAT 棕色化, 形成 beige 细胞。抑制 2 型细胞因子, 可抑制抗生素诱导的皮下 WAT 棕色化, 表明存在肠道菌群-脂肪轴, 参与肥胖及其相关的代谢疾病的发生。将 BALB/cJ 雄性小鼠饲养在不同的温度条件下, 研究热平衡状态(30℃)、室温状态(22℃)及快速处于 4℃ 后巨噬细胞的活化状态, 发现巨噬细胞活化参与了寒冷暴露下 BAT 活化及 WAT 棕色化<sup>[7-8]</sup>。但也有一些相反的研究结果, Fischer 等<sup>[9]</sup>发现长期的 IL-4 处理没有增加野生型、UCP1 基因敲除及 IL-4 基因敲除小鼠的能量消耗, 认为巨噬细胞活化不会增加儿茶酚胺的量, 不会促进 WAT 棕色化或诱导 BAT 对寒冷刺激的活化。厚壁菌门及拟杆菌门是两种重要的肠道菌群, 参与脂质和蛋白质代谢, 维持宿主的能量平衡。Hwang 等<sup>[10]</sup>在饮食诱导肥胖前给予 C57BL/6J 小鼠饮水中加入抗生素, 降低肠道中厚壁菌门及拟杆菌门的量, 发现糖耐量减低、高胰岛素血症、胰岛素抵

抗得到缓解, 但是小鼠的体重、腹部脂肪面积、总体脂肪量没有明显改变。研究者认为厚壁菌门和拟杆菌门没有影响 WAT 棕色化及 BAT 活化。因此, 肠道菌群清除与 WAT 棕色化及 BAT 活化的关系还需进一步研究。

**1.2 人群研究** 研究者对 34 名肥胖者进行研究, 探讨脂肪组织棕色化标志物基因表达与肠道菌群的相关性, 结果发现, 胰岛素抵抗者拟杆菌门和变形菌门丰度增加, 而厚壁菌门丰度降低。厚壁菌门与皮下 WAT 棕色脂肪细胞标志物(PRDM16、UCP1、2 型脱碘酶)呈正相关, 但是与腹部 WAT 无关。厚壁菌门家族瘤胃菌科在寒冷刺激后增加, 与血浆乙酸水平升高有关, 而后者与皮下 WAT 中 PRDM16 (beige/棕色脂肪细胞标志物) 表达及胰岛素敏感性呈正相关<sup>[11]</sup>。因此, 肠道菌群的不同组分与脂肪组织棕色化和胰岛素作用有关, 其机制与循环乙酸水平升高有关。另外, 肠道菌群组分的改变与能量吸收增加显著相关, 厚壁菌门降低、变形菌门及拟杆菌门增加与胰岛素抵抗、2 型糖尿病的发生密切相关<sup>[12]</sup>。肠道菌群与 WAT 棕色化及 BAT 活化的人群研究开展的还不是很多, 还需进一步明确二者之间的关系。

## 2 生理性应激条件下肠道菌群对 WAT 棕色化及 BAT 活化的调节作用

**2.1 间歇性空腹与热量限制** 研究者对隔日空腹小鼠和随意进食小鼠进行研究, 发现隔日空腹可选择性诱导腹股沟皮下 WAT 棕色化, 使 WAT 中 UCP1 mRNA 表达增加, 但是肩胛间 BAT 仅轻度增加, 且 UCP1 表达受抑制, 其他的产热基因如 PGC-1 $\alpha$ 、2 型脱碘酶的表达也未上调。进一步分析显示, 隔日空腹可显著下调小鼠 BAT、WAT 中  $\beta$  肾上腺素能受体 mRNA 表达, 因此认为其诱导的 WAT 棕色化可能独立于  $\beta$  肾上腺素能受体信号通路<sup>[13]</sup>。研究显示, 空腹和饮食节律可调节肠道菌群<sup>[14]</sup>。Li 等<sup>[13]</sup>研究发现, 与随意进食小鼠相比, 隔日空腹小鼠的小肠长度增加, 厚壁菌门丰度增加, 厚壁菌门/拟杆菌门比值增加, 且与腹股沟皮下 WAT 摄取葡萄糖增加有关, 因此认为隔日空腹可能通过调节肠道菌群的组分, 调节 WAT 棕色化。将来自隔日空腹小鼠的肠道菌群(EODF-microbiota)和随意进食小鼠的肠道菌群(AL-microbiota)移植到菌群清除小鼠体内, 发现与 AL-microbiota 相比, EODF-microbiota 可显著增加移植后小鼠小肠长度, 上调 WAT 中棕色脂肪特异性标志物 UCP1 mRNA 的表达。将肠道菌群清除后, 隔日

空腹对 WAT 棕色化的调节作用减弱,因此认为隔日空腹的作用是由肠道菌群介导的。Fabbiano 等<sup>[15]</sup>研究显示,短期热量摄入限制可以改变肠道菌群构成,使乳杆菌科和丹毒丝菌升高,厚壁菌门、拟杆菌门和疣微菌科降低。将来自热量限制小鼠的肠道菌群移植到无菌小鼠体内,发现腹股沟皮下 WAT 中小的多腔的细胞数量增加,而大的单个腔的细胞数量减少,UCP1 阳性细胞增多,表明细胞发生了棕色样变。

**2.2 寒冷暴露** 寒冷暴露在肠道菌群对 WAT 棕色化及 BAT 活化中的作用非常重要。棕熊在冬眠期间肠道菌群的多样性降低,厚壁菌门及放线菌门水平降低,而在活动期如夏季,拟杆菌门水平增加。拟杆菌门增加可能在饮食缺少多糖的情况下,促进宿主多糖的分解,或提高宿主代谢蛋白及脂肪的能力,而厚壁菌门降低可能表明膳食纤维的减少。这些改变同时伴有体重的降低及脂肪的减少<sup>[16]</sup>。Chevalier 等<sup>[17]</sup>研究显示,寒冷暴露导致肠道菌群的组分发生改变,粪便及盲肠厚壁菌门的数量超过拟杆菌门,而疣微菌门几乎缺失,促进 WAT 棕色化,增加能量消耗。给无菌小鼠移植寒冷刺激小鼠体内的菌群可以改善其胰岛素敏感性,降低脂肪细胞体积,同时腹股沟及性腺 WAT 出现脂肪组织棕色化,以及棕色脂肪细胞相关的基因表达。同时,丙酸盐、丁酸盐、乳酸、琥珀酸酯水平升高,细菌的发酵活性、能量摄入及肠道吸收能力增加。在健康状态下, *A. muciniphila* 是有益的微生物及预测因子。在小鼠和人类, *A. muciniphila* 丰度与体重、脂肪量、胰岛素抵抗及糖耐量呈负相关,在肥胖及相关代谢性疾病中其显著降低,寒冷暴露可以降低 *A. muciniphila* 的丰度,增加体重<sup>[18-19]</sup>。给予 *A. muciniphila* 可以预防肥胖相关的代谢异常,降低体重及脂肪量、肝内脂肪堆积、动脉粥样硬化的发生,改善胰岛素敏感性、糖耐量,恢复肠道表皮完整性。对盲肠微生物组分的分析显示,与热平衡条件相比,寒冷暴露 2 d 菌群的系统多样性即有降低。寒冷暴露 1 d 后脱铁杆菌门增加,疣微菌门降低。12℃ 暴露 6 d,拟杆菌门增加,厚壁菌门降低。寒冷相关的微生物可诱导 BAT 活化。

**2.3 内源性大麻素系统(ECS)** 内源性大麻素是一种神经递质分子,可以与大麻素样受体(CB)特异结合。高脂高糖饮食可以诱导血浆 N-花生四烯酰乙醇胺(AEA)及 2-arachidonoyl-glycerol(2-AG)水平

升高,同时肠道菌群组分发生改变。饮食或益生菌改变肠道菌群组分,可以影响 ECS,反过来,ECS 也可以影响肠道菌群,二者相互影响。AEA 通过作用于 CB1 受体,调节食欲与能量稳态<sup>[20]</sup>。Mehrpooya-Bahrami 等<sup>[21]</sup>研究发现,阻断 CB1 可显著增加肠道 *A. muciniphila* 丰度,降低毛螺旋菌科、韦荣球菌科丰度,调节巨噬细胞炎症因子,改善饮食诱导的肥胖和代谢异常。Napepld 基因编码 ECS 合成酶,Geurts 等<sup>[22]</sup>研究发现,脂肪组织特异性敲除 Napepld 基因小鼠,肠道菌群组分也发生改变。与野生型小鼠相比, Napepld 基因敲除小鼠脂肪组织体重增加、脂肪量增加,脂肪细胞肥大、血浆脂多糖水平升高。进一步对 Napepld 基因敲除小鼠的 WAT 进行研究,发现脂肪组织代谢相关基因 UCP1 表达降低,炎症相关基因表达脂多糖结合蛋白(LBP) mRNA 增加。基因敲除小鼠在寒冷暴露情况下 WAT 棕色化受抑制(UCP1、Cidea、PGC-1 $\alpha$  表达降低)。给 Napepld 基因敲除小鼠用抗生素处理,发现糖耐量和胰岛素抵抗得到改善,表明肠道菌群对能量和葡萄糖稳态有直接的作用。

### 3 肠道菌群调节 WAT 棕色化及 BAT 活化的机制

**3.1 胆汁酸** 胆酸和鹅去氧胆酸等初级胆汁酸经肝脏合成并分泌至肠道,被肠道微生物群转化为次级胆汁酸,以促进营养物质的消化和吸收。肠道菌群通过激活法尼酯衍生物 X 受体(FXR)和 G 蛋白耦联胆汁酸受体-5(TGR-5),从而调节宿主代谢功能<sup>[23-24]</sup>。寒冷暴露通过改变脂蛋白合成通路,影响肝脏胆固醇向胆汁酸的转化,导致血浆及粪便胆汁酸增加,BAT 活性及产热增加。抑制胆汁酸的合成及分泌可以降低寒冷诱导的菌群组分的改变,减少产热反应<sup>[25]</sup>。Ziętak 等<sup>[26]</sup>研究发现,寒冷环境引起参与初级胆汁酸的生物合成及结合的肝酶显著增加,促进胆固醇转化为初级胆汁酸。只需寒冷暴露 1 d 即可以改变肠道菌群及胆汁酸的组成,表明这些改变独立于脂肪组织的减少。移植了寒冷暴露小鼠肠道菌群的小鼠脂肪量下降,产热相关基因、蛋白表达增加,糖耐量改善,同时肝脏经典的胆汁酸合成通路上调,胆汁酸合成增加。FXR 激动剂 FEX 可以促进肠道菌群组分的改变,导致次级胆汁酸合成增加,刺激 TGR5/胰高血糖素样肽-1,引起 WAT 棕色化,脂肪棕色化相关基因 UCP-1、2 型脱碘酶、PGC-1 $\alpha$  表达增加。Acetatifactor 是胆汁酸诱导产生的厌氧菌,与 WAT 棕色化有关。肠道菌群清除后再口服 FEX,发现 FEX 的代谢作用依赖于肠道菌

群<sup>[27]</sup>。另外,  $\beta$ -Klotho 基因缺陷小鼠胆汁酸水平升高, BAT 活性增加。  $\beta$ -Klotho 基因缺陷导致肝产生的胆酸升高, 引起菌群来源的脱氧胆酸升高, 激活 TGR5, 使 BAT 活化, 产热增加。口服鹅脱氧胆酸可增加 BAT 活化, 增加能量消耗<sup>[28]</sup>。因此, 肠道菌群通过调节初级胆汁酸与次级胆汁酸的转换, 调节宿主的产热。

**3.2 短链脂肪酸** 肠道微生物将不能消化的碳水化合物进行代谢, 其代谢主要产物是短链脂肪酸, 如乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐。间歇性空腹导致肠道菌群组分改变, 在罗伊氏乳杆菌作用下, 丙酮酸酵解产生乙酸和乳酸, 导致血清及盲肠乙酸及乳酸水平升高<sup>[13]</sup>。研究显示, 饮食中补充乙酸、丙酸及丁酸, 可以显著降低高脂饮食诱导肥胖小鼠的体重。其机制为短链脂肪酸可以诱导脂肪组织表达 G 蛋白耦联受体 (GPR) 43、GPR41, 但降低结肠 GPR43 及 GPR41 的表达, 影响肠道菌群的组分, 诱导 beiges 脂肪细胞形成, 增加线粒体生物合成, 抑制慢性炎症反应<sup>[29-31]</sup>。将 C57BL/6 小鼠分为正常饮食组及高脂饮食组, 给予纳米颗粒包裹的乙酸, 观察其对代谢的影响, 发现乙酸是脂肪组织棕色化的诱导因子<sup>[32]</sup>。单羧酸转运体-1 (MCT-1) 负责脂肪细胞乙酸和乳酸的跨膜转运。研究发现, BAT 与 WAT 可以表达 MCT-1, 且其表达受生理性促脂肪棕色化因子的调节<sup>[33]</sup>。隔日空腹小鼠 WAT 中 MCT-1 基因表达增加, 同时血清乙酸和乳酸水平升高。因此, 隔日空腹通过调节肠道菌群组分, 影响乙酸、乳酸的水平, 从而调节 WAT 棕色化。对饮食诱导肥胖小鼠的研究显示, 间歇性空腹通过调节肠道菌群, 增加乙酸和乳酸的生物合成, 诱导 WAT 棕色化。

**3.3 脂多糖** 研究发现, 高脂饮食导致的脂多糖水平升高与核心体温降低、热量释放减少有关, 同时还伴有内质网应激及线粒体功能障碍。而热量限制可降低 LBP 水平, 从而降低脂多糖水平, 减少体重增加, 改善糖耐量, 而重新给予脂多糖可逆转上述作用<sup>[15]</sup>。脂多糖通过与 Toll 样受体 4 (TLR4) 结合发挥作用。给高脂饮食小鼠注射 TLR4 抑制剂, 其体重增加减少, 糖耐量改善。TLR4 基因敲除热量限制小鼠与基因敲除随意进食小鼠相比, 糖耐量改善, 肠道菌群结构发生改变, WAT 中嗜酸性粒细胞及 M2 型巨噬细胞增多, WAT 棕色化。抑制脂多糖-TLR4 信号通路, 可导致 WAT 炎症反应降低, 同时 WAT 棕色化增加, 胰岛素敏感性及脂肪肝得到改善<sup>[18]</sup>。

脂多糖通过激活 TLR4, 引起线粒体功能障碍, 从而抑制 WAT 棕色化<sup>[34]</sup>。血浆 LBP 水平升高与肥胖及胰岛素抵抗有关。LBP/TLR4 轴与脂肪细胞炎症反应有关。LBP 基因敲除可影响 WAT 棕色化, 但不影响 BAT 活性。LBP 基因敲除小鼠不会发生高脂饮食引起的体重及脂肪量的增加, 脂肪棕色化标志物基因如 UCP1、2 型脱碘酶表达增加, 腹股沟 WAT 多空泡脂肪细胞数量增加。在热量限制时, 降低脂多糖可以缓解 WAT 的炎症反应, 增加其棕色化, 改善胰岛素敏感性, 而重新给予脂多糖可抑制上述有益的作用。

综上所述, 生理性应激状态、肠道菌群组分改变及产生的代谢产物与菌群结构组分改变可以调节 WAT 棕色化及 BAT 活化, 改善肥胖相关的代谢异常, 但还需进一步研究阐明肠道菌群及脂肪组织棕色化在肥胖者中的具体作用机制。

## 参 考 文 献

- [1] Tomilov A, Bettaieb A, Kim K, et al. Shc depletion stimulates brown fat activity *in vivo* and *in vitro* [J]. *Aging Cell*, 2014, 13 (6): 1049-1058. DOI: 10.1111/ace. 12267.
- [2] Cohen P, Levy JD, Zhang Y, et al. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch [J]. *Cell*, 2014, 156 (1-2): 304-316. DOI: 10.1016/j.cell. 2013. 12. 021.
- [3] Ouellet V, Labbé SM, Blondin DP, et al. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122 (2): 545-552. DOI: 10.1172/JCI60433.
- [4] Mestdagh R, Dumas ME, Rezzi S, et al. Gut microbiota modulate the metabolism of brown adipose tissue in mice [J]. *J Proteome Res*, 2012, 11 (2): 620-630. DOI: 10.1021/pr200938v.
- [5] 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.
- [6] Suárez-Zamorano N, Fabbiano S, Chevalier C, et al. Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity [J]. *Nat Med*, 2015, 21 (12): 1497-1501. DOI: 10.1038/nm.3994.
- [7] Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis [J]. *Nature*, 2011, 480 (7375): 104-108. DOI: 10.1038/nature10653.
- [8] Tian XY, Ganeshan K, Hong C, et al. Thermoneutral housing accelerates metabolic inflammation to potentiate atherosclerosis but not insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2016, 23 (1): 165-178. DOI: 10.1016/j.cmet. 2015. 10. 003.

- [9] Fischer K, Ruiz HH, Jhun K, et al. Alternatively activated macrophages do not synthesize catecholamines or contribute to adipose tissue adaptive thermogenesis [J]. *Nat Med*, 2017, 23 (5): 623-630. DOI:10.1038/nm.4316.
- [10] Hwang I, Park YJ, Kim YR, et al. Alteration of gut microbiota by vancomycin and bacitracin improves insulin resistance via glucagon-like peptide 1 in diet-induced obesity [J]. *FASEB J*, 2015, 29(6): 2397-2411. DOI:10.1096/fj.14-265983.
- [11] Moreno-Navarrete JM, Serino M, Blasco-Baque V, et al. Gut microbiota interacts with markers of adipose tissue browning, insulin action and plasma acetate in morbid obesity [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(3). DOI:10.1002/mnfr.201700721.
- [12] Goffredo M, Mass K, Parks EJ, et al. Role of gut microbiota and short chain fatty acids in modulating energy harvest and fat partitioning in youth [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (11): 4367-4376. DOI:10.1210/jc.2016-1797.
- [13] Li G, Xie C, Lu S, et al. Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota [J]. *Cell Metab*, 2017, 26 (5): 801. DOI:10.1016/j.cmet.2017.10.007.
- [14] Secor SM, Carey HV. Integrative physiology of fasting [J]. *Compr Physiol*, 2016, 6(2): 773-825. DOI:10.1002/cphy.c150013.
- [15] Fabbiano S, Suárez-Zamora N, Chevalier C, et al. Functional gut microbiota remodeling contributes to the caloric restriction-induced metabolic improvements [J]. *Cell Metab*, 2018, 28 (6): 907-921. e7. DOI:10.1016/j.cmet.2018.08.005.
- [16] Sommer F, Ståhlman M, Ilkayeva O, et al. The gut microbiota modulates energy metabolism in the hibernating brown bear *Ursus arctos* [J]. *Cell Rep*, 2016, 14 (7): 1655-1661. DOI:10.1016/j.celrep.2016.01.026.
- [17] Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, et al. Gut microbiota orchestrates energy homeostasis during cold [J]. *Cell*, 2015, 163 (6): 1360-1374. DOI:10.1016/j.cell.2015.11.004.
- [18] 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.
- [19] Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky 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. DOI:10.1136/gutjnl-2014-308778.
- [20] Lacroix S, Pechereau F, Leblanc N, et al. Rapid and concomitant gut microbiota and endocannabinoidome response to diet-induced obesity in mice [J]. *mSystems*, 2019, 4 (6): pii: e00407-19. DOI:10.1128/mSystems.00407-19.
- [21] Mehrpouya-Bahrami P, Chitrala KN, Ganewatta MS, et al. Blockade of CB1 cannabinoid receptor alters gut microbiota and attenuates inflammation and diet-induced obesity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 15645. DOI:10.1038/s41598-017-15154-6.
- [22] Geurts L, Everard A, Van Hul M, et al. Adipose tissue NAPE-PLD controls fat mass development by altering the browning process and gut microbiota [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6495. DOI:10.1038/ncomms7495.
- [23] Sayin SI, Wahlström A, Felin J, 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. DOI:10.1016/j.cmet.2013.01.003.
- [24] Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism [J]. *Cell Metab*, 2016, 24 (1): 41-50. DOI:10.1016/j.cmet.2016.05.005.
- [25] Worthmann A, John C, Rühlemann MC, et al. Cold-induced conversion of cholesterol to bile acids in mice shapes the gut microbiome and promotes adaptive thermogenesis [J]. *Nat Med*, 2017, 23 (7): 839-849. DOI:10.1038/nm.4357.
- [26] Ziętak M, Kovatcheva-Datchary P, Markiewicz LH, et al. Altered microbiota contributes to reduced diet-induced obesity upon cold exposure [J]. *Cell Metab*, 2016, 23 (6): 1216-1223. DOI:10.1016/j.cmet.2016.05.001.
- [27] Pathak P, Xie C, Nichols RG, et al. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism [J]. *Hepatology*, 2018, 68 (4): 1574-1588. DOI:10.1002/hep.29857.
- [28] Somme E, Henry H, Bruce SJ, et al.  $\beta$ -Klotho deficiency protects against obesity through a crosstalk between liver, microbiota, and brown adipose tissue [J]. *JCI Insight*, 2017, 2 (8): pii: 91809. DOI:10.1172/jci.insight.91809.
- [29] Weitkunat K, Stuhlmann C, Postel A, et al. Short-chain fatty acids and inulin, but not guar gum, prevent diet-induced obesity and insulin resistance through differential mechanisms in mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6109. DOI:10.1038/s41598-017-06447-x.
- [30] Hu J, Kyrou I, Tan BK, et al. Short-chain fatty acid acetate stimulates adipogenesis and mitochondrial biogenesis via GPR43 in brown adipocytes [J]. *Endocrinology*, 2016, 157 (5): 1881-1894. DOI:10.1210/en.2015-1944.
- [31] Lu Y, Fan C, Li P, et al. Short chain fatty acids prevent high-fat-diet-induced obesity in mice by regulating G protein-coupled receptors and gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37589. DOI:10.1038/srep37589.
- [32] Sahuri-Arisoylu M, Brody LP, Parkinson JR, et al. Reprogramming of hepatic fat accumulation and 'browning' of adipose tissue by the short-chain fatty acid acetate [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40(6): 955-963. DOI:10.1038/ijo.2016.23.
- [33] den Besten G, van Eunen K, Groen AK, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(9): 2325-2340. DOI:10.1194/jlr.R036012.
- [34] Okla M, Wang W, Kang I, et al. Activation of toll-like receptor 4 (TLR4) attenuates adaptive thermogenesis via endoplasmic reticulum stress [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (44): 26476-26490. DOI:10.1074/jbc.M115.677724.

(收稿日期:2019-12-23)

(本文编辑:饶颖)