

· 述评 ·

肠道:调控糖脂代谢稳态的前哨与枢纽

章卫平^{1,2} 史亚男¹ 陈玉霞²

¹天津医科大学朱宪彝纪念医院、天津市内分泌研究所、国家卫生健康委激素与发育重点实验室、天津市代谢性疾病重点实验室 300134; ²海军军医大学病理生理学教研室,上海 200433

通信作者:章卫平,Email:zhangwp@tmu.edu.cn

【摘要】 肠道是消化、吸收各种膳食营养素的重要场所,也是调节机体糖脂代谢稳态的主要器官。肠道可感受各种不同的营养信号,与脑、肝脏等代谢器官相互作用,形成复杂而又精细的糖脂代谢时空调控网络,发挥调节糖脂代谢稳态的“前哨”与“枢纽”作用。该领域的研究进展已成功转化为临床干预糖脂代谢紊乱的有效手段。本文将就该领域的基础理论和转化应用研究进展进行述评,并对该领域的未来研究热点提出展望。

【关键词】 肠道;肠道微生物;糖代谢稳态;脂代谢稳态;代谢调节

基金项目:国家重点研发计划(2019YFA0802500);国家自然科学基金重大研究计划重点项目(91857203)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210513-05023

Intestinal tract: a sentry hub for maintaining glucose and lipid homeostasis Zhang Weiping^{1,2}, Shi Yanan¹, Chen Yuxia². ¹NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China; ²Department of Pathophysiology, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Zhang Weiping, Email:zhangwp@tmu.edu.cn

【Abstract】 The intestine is a primary organ for digestion and absorption of dietary nutrients. It also plays a pivotal role in regulating glucose and lipid metabolic homeostasis. Intestinal tract is able to sense various luminal nutrients, consequently triggers crosstalk with various metabolic tissues including brain and liver. This complex and delicate spatiotemporal network formed by inter-tissue crosstalk is considered crucial for maintaining glucose and lipid homeostasis, in which the intestine acts as a sentry hub. These significant outcomes have been clinically transformed as metabolic disease intervention. In this article, we prospected the promising research direction in future based on reviewing current outcomes of both basic research and transformation application in this hot field.

【Keywords】 intestine; intestinal microorganism; glucose homeostasis; lipid homeostasis; metabolic regulation

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2019YFA0802500); National Natural Science Foundation Major Research Program (91857203)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210513-05023

随着社会的发展,代谢性疾病的发病率呈现快速上升和低龄化的趋势,给人类健康和社会发展带来严重威胁。深入认识糖脂代谢稳态的调控机制对代谢性疾病的防控至关重要。肠道不仅是消化、吸收膳食营养素的主要场所,也是机体感应外周营养信号的重要部位,与脑、肝脏、脂肪和胰腺等其他代

谢器官相互作用,形成复杂而又精细的糖脂代谢调控网络,在维持机体糖脂代谢稳态中发挥重要作用。笔者将从糖脂的消化吸收、代谢调节以及肠道微生物3个方面,结合基础理论和转化应用,对近年来肠道调节糖脂代谢的研究进展进行述评,并对该领域的未来研究热点提出展望。

1 肠道对糖脂的消化吸收作用

1.1 肠道对糖的消化吸收 糖类一般指膳食中的碳水化合物,按照结构可分为单糖、二糖(如蔗糖)和多糖(如淀粉)。单糖能被肠道直接吸收,多糖和二糖经多糖酶和糖苷酶水解为单糖后,才能被小肠上皮细胞吸收。单糖的吸收通过小肠上皮细胞刷状缘上的特定单糖转运蛋白完成跨膜转运^[1]。鉴于糖苷酶在糖类消化分解中所起的重要作用,目前已有 3 种 α -糖苷酶抑制剂类药物用于治疗 2 型糖尿病,包括阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇,对降低餐后血糖峰值和减少血糖波动具有良好的疗效。

与葡萄糖不同,小肠对果糖的吸收依赖于葡萄糖转运体 5 (glucose transport 5, GLUT5), 吸收能力受果糖代谢产物的正反馈调节。果糖在小肠上皮细胞中代谢后,可以葡萄糖和有机酸的形式吸收入血。过量的果糖则被吸收入血,在肝脏和肾脏中被快速清除^[2]。果糖摄入过量与代谢性疾病密切相关^[3,4]。碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element-binding protein, ChREBP)是调节肠道果糖吸收能力的关键性转录因子^[5],有关其感应果糖的确切机制与病理效应有待深入研究。

1.2 肠道对脂质的消化吸收 脂质的消化吸收包括胆汁乳化、脂解消化、吸收、胞内运输、重新酯化、合成乳糜微粒和胞吐等环节。膳食来源的甘油三酯(triacylglycerol, TG)被多种脂肪酶水解为游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)和单酰甘油(monoacylglycerol, MAG),这些产物顺浓度梯度,以被动扩散的方式进入小肠上皮细胞。脂肪酶抑制剂奥利司他(orlistat)能够阻止 TG 水解,从而减少肠道 TG 的吸收,促进其随粪便排出体外,以达到减重的目的^[6]。

小肠对膳食胆固醇的吸收较慢且效率不高。胆固醇酯需要经胆固醇酯酶水解为游离胆固醇,被小肠上皮细胞吸收^[6]。小肠绒毛刷状缘膜(brush border membrane, BBM)中的跨膜蛋白 Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1)是介导胆固醇跨膜转运的关键分子,其缺失可使小鼠的肠道胆固醇吸收能力下降 70%^[7]。迄今为止,已发现多个参与 NPC1L1 内吞转运胆固醇的共作用蛋白,包括膜相关蛋白 NUMB、脂筏蛋白标志物浮肌蛋白 flotillin 和 LIM 结构域结合蛋白 1 (LIM domain and acting binding protein 1, LIMA1) 等^[8-10]。阻断或抑制这些共作用分子与 NPC1L1 的相互作用,能够减少小肠胆固醇的吸收。NPC1L1 是降胆固醇药物依泽替米贝(ezetimibe)的

作用靶点,ezetimibe 抑制肠道胆固醇吸收可能与其抑制 NPC1L1 囊泡内吞有关^[11],不过也存在着争议^[12]。深入研究 NPC1L1 转运胆固醇的细胞分子机制,有望为研发降胆固醇药物提供新的靶点。

2 肠道的代谢调节作用

2.1 肠道神经内分泌对糖脂代谢的调节 肠道中散在的内分泌细胞(enteroendocrine cells, EECs)分泌多种肽类激素,参与调节消化酶的分泌、胃肠道运动以及食欲等过程,影响糖脂代谢以及代谢性疾病的发生、发展^[13]。单细胞测序技术的发展,结合荧光报告基因工具鼠,使科学家们对 EECs 的谱系来源和多样性有了更新的了解,同时注释了新的内分泌细胞群^[14-15]。随着内分泌生物学、单细胞测序和类器官技术的进步,研发新疗法来重塑患者肠道内分泌环境对糖尿病、肥胖以及炎性肠病的治疗将大有裨益。在肠道内分泌激素中,肠抑胃肽(gastric inhibitory polypeptide, GIP)和胰高血糖素样肽-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1)在葡萄糖刺激下分泌,能增强葡萄糖依赖性胰岛素分泌。鉴于此, GLP-1 类似物和 GLP-1 降解酶二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂已被广泛应用于糖尿病的降糖治疗。礼来公司研发的 GLP-1/GIP 双激动剂 Tirzepatide (LY3298176) 最近已经进入了 3 期临床试验^[16-17],预示着 GIP 可能具有诱人的研发前景。

胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)是由脂质刺激分泌的肠道激素,具有广泛的生物学功能。CCK 可触发胆囊收缩,参与脂质的乳化和消化^[18],通过介导 NPC1L1 向细胞膜的转运,促进肠道胆固醇的吸收^[19],并通过肠-脑神经网络抑制食物摄入量^[20]与肝脏葡萄糖生成^[21]。CCK 抑制葡萄糖生成的作用并不依赖于血胰岛素水平,肠道 CCK 抵抗可能是高脂饮食诱导高血糖的重要原因。

2.2 肠道胆汁酸对糖脂代谢的调节作用 胆汁酸不仅促进脂质的消化吸收,而且也是糖脂代谢的重要调节因子。胆汁酸主要通过法尼酯衍生物 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)和 G 蛋白耦联胆汁酸受体 5 (G protein coupled bile acid receptor 5, TGR5) 调节葡萄糖、脂质和能量稳态。FXR 在肝细胞和肠道上皮细胞中高度表达,参与调节胆汁酸的合成、转运以及肝肠循环。最新研究发现,猪胆酸(hyocholic acid, HCA)及其衍生物能够促进肠道内分泌细胞产生和分泌 GLP-1 参与调节糖代谢^[22],具有潜在的应

用前景。

2.3 肠道与多器官的交叉相互作用 肠道与脑、肝等多个组织通过神经内分泌机制进行器官间的相互作用,共同调节糖脂代谢。在肠-脑轴中,肠道释放的激素,包括 CCK、GLP-1、多肽 YY (peptide YY, PYY),通过血液循环或迷走神经传入末梢作用于大脑,导致餐后饱腹感^[23]。十二指肠中的脂质能够通过肠-脑-肝神经轴降低肝葡萄糖生成,从而协调营养物质的感知与葡萄糖稳态^[24]。因此,寻找介导肠道与多器官之间相互作用的分子机制具有重要的研究价值。胃肠旁路手术作为治疗 2 型糖尿病的有效方法,也为解析糖脂代谢的胃肠机制提供了新的视角和研究模型。目前认为,胃旁路手术的主要降糖机制涉及 GLP-1 激活、经迷走神经途径抑制肝脏葡萄糖产生以及胆汁酸代谢效应等^[24]。

3 肠道微生物对糖脂代谢稳态的调节作用

3.1 肠道菌群对肠道内分泌的调节 肠道微生物是人体最复杂的微生态系统,其自身组分以及代谢物能够激活肠上皮细胞的受体或肠神经末梢,也可进入血液循环发挥作用,调节机体的糖脂代谢。难以消化吸收的膳食纤维可被肠道微生物利用,产生乙酸、丙酸、丁酸等短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFA)。这些 SCFA 通过结合并激活肠道 L 型内分泌细胞的 G-蛋白耦联受体 (GPR),如 GPR-41 和 GPR-43,促进 GLP-1 和 PYY 等肠肽的分泌^[25]。初级胆汁酸可被肠道微生物转化为次级胆汁酸,并通过 TGR5 受体促进 GLP-1 的释放。肠道微生物来源的某些氨基酸及其代谢产物与胰岛素抵抗密切相关,如支链氨基酸、组氨酸衍生物丙酸咪唑^[25-26],而色氨酸代谢产物吲哚及其衍生物有着相反的调节作用,例如吲哚-3-丙酸 (indolyl-3-propionic acid) 能够刺激肠道 L 细胞分泌 GLP-1,保护胰岛 β 细胞,促进胰岛素分泌,降低糖尿病发病的风险^[25]。此外,肠道微生物还能够通过合成神经递质 (组胺、血清素、氨基丁酸、儿茶酚胺) 或气态神经递质 (NO 和 H_2S) 来影响宿主的新陈代谢。除了代谢物的影响,研究菌群的组分调节宿主的内分泌功能是一个近年来的新领域。例如,细菌的酪蛋白分解蛋白酶 B (caseinolytic protease B, ClpB) 与宿主的 α -促黑素细胞激素样肽 (α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH) 同源,可模拟 α -MSH 的作用。含 ClpB 的大肠杆菌可刺激肠厌食激素的释放,而腹腔注射这些蛋白可激活下丘脑的厌食神经元。人体微生物组学研究也显

示,病毒作为人类肠道微生物群的重要组成部分,能够产生一些与人肽类激素 (如胰岛素、胰岛素样生长因子等) 高度同源性的蛋白,从而模拟宿主内肽类激素的生理功能^[25]。

3.2 利用肠道菌群干预糖脂代谢 随着人们对肠道微生物群与代谢以及健康的深入了解和认识,通过干预肠道微生物从而达到改善代谢的目的引起了科学家们极大的兴趣。饮食和运动干预能够改变肠道微生物组的新陈代谢以及促使其适应性改变,从而改善宿主的整体代谢。例如高膳食纤维、低动物脂肪和蛋白饮食被肠道维生素发酵产生一系列代谢衍生物,包括 SCFA 的增加与体重减轻和代谢改善有关。运动引起的肠道微生物适应性改变能够增强乳酸和支链氨基酸的分解能力,增加 SCFA 的合成并具有改善胰岛素敏感性的潜力^[27]。比较常见的对肠道微生物的干预包括益生菌和益生元。益生菌包括双歧杆菌、乳酸杆菌和酵母菌,使用历史悠久,但不易保持活性也不易在肠道定植。益生元的出现克服了这些缺点,它指能够通过改变肠道环境促进体内有益菌生长和繁殖的不易被消化的有机物质,具有改善代谢的作用,包括功能性低聚糖类 (如低聚果糖、低聚异麦芽糖)、多糖类 (如螺旋藻) 等^[27]。随着宏基因组学研究的不断深入,拓展了人们对益生菌的认知范围,益生元对人体健康的促进作用也不仅仅局限作用于传统的益生菌,多种属以及更有针对性的益生元的开发以达到“精准营养”的目的是科学家们的更高追求。

粪菌移植作为重建肠道菌群的有效手段被认为是近些年具有突破性的医学进展,研究者们发现,粪菌移植能够遏制 1 型糖尿病患者发病后 12 个月内内源性胰岛素分泌的下降,其机制可能与微生物菌群衍生的循环代谢物以及菌株对残余胰岛 β 细胞功能的保护有关^[28]。除此之外,代谢综合征患者接受健康体型正常人的菌群移植后,粪便样本中的肠道菌群组成发生了显著改变且胰岛素敏感性明显增强^[29-30]。肠道的代谢物作为信号分子是改善胰岛素敏感性的驱动因素,并且植入前的肠道微生物特征能调节供体菌群的植入,从而预测菌群移植是否成功,这一特性有助于提供预测胰岛素抵抗发生和发展的方法以及针对代谢综合征患者设计有针对性的菌群干预措施^[30]。尽管目前这一疗法仍存在不少挑战,包括供体招募困难以及监管和安全监测的复杂性等,但随着基因测序、代谢组学和生物信息学

的快速发展,特定菌群移植模式的开展可能为推动这一治疗领域发挥更大的作用。

4 总结与展望

肠道是膳食营养素摄入的主要场所,也是调节机体糖脂代谢稳态的“前哨”与枢纽。从器官间相互作用、神经内分泌和肠道微生物等角度,深入解析肠道调节糖脂代谢的细胞分子机制,将为代谢性疾病的防治提供新的靶标和干预手段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Merino B, Fernández-Díaz CM, Cózar-Castellano I, et al. Intestinal fructose and glucose metabolism in health and disease [J]. *Nutrients*, 2019, 12 (1) : 94. DOI: 10.3390/nu12010094.
- [2] Jang C, Hui S, Lu W, et al. The small intestine converts dietary fructose into glucose and organic acids [J]. *Cell Metab*, 2018, 27 (2) : 351-361.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.12.016.
- [3] 张晶, 李昊, 师建辉, 等. 果糖与代谢性疾病 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36 (4) : 163-168. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2020-04-022.
- [4] Shi YN, Liu YJ, Xie Z, et al. Fructose and metabolic diseases: too much to be good [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134 (11) : 1276-1285. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001545.
- [5] Kim M, Astapova II, Flier SN, et al. Intestinal, but not hepatic, ChREBP is required for fructose tolerance [J]. *JCI Insight*, 2017, 2 (24) : e96703. DOI: 10.1172/jci.insight.96703.
- [6] Ko CW, Qu J, Black DD, et al. Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17 (3) : 169-183. DOI: 10.1038/s41575-019-0250-7.
- [7] Davies JP, Levy B, Ioannou YA. Evidence for a Niemann-pick C (NPC) gene family: identification and characterization of NPC1L1 [J]. *Genomics*, 2000, 65 (2) : 137-145. DOI: 10.1006/geno.2000.6151.
- [8] Li PS, Fu ZY, Zhang YY, et al. The clathrin adaptor Numb regulates intestinal cholesterol absorption through dynamic interaction with NPC1L1 [J]. *Nat Med*, 2014, 20 (1) : 80-86. DOI: 10.1038/nm.3417.
- [9] Ge L, Qi W, Wang LJ, et al. Flotillins play an essential role in Niemann-Pick C1-like 1-mediated cholesterol uptake [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 (2) : 551-556. DOI: 10.1073/pnas.1014434108.
- [10] Zhang YY, Fu ZY, Wei J, et al. A LIMA1 variant promotes low plasma LDL cholesterol and decreases intestinal cholesterol absorption [J]. *Science*, 2018, 360 (6393) : 1087-1092. DOI: 10.1126/science.aao6575.
- [11] Ge L, Wang J, Qi W, et al. The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1 [J]. *Cell Metab*, 2008, 7 (6) : 508-519. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.04.001.
- [12] Johnson TA, Pfeffer SR. Ezetimibe-sensitive cholesterol uptake by NPC1L1 protein does not require endocytosis [J]. *Mol Biol Cell*, 2016, 27 (11) : 1845-1852. DOI: 10.1091/mbc.E16-03-0154.
- [13] Worthington JJ, Reimann F, Gribble FM. Enteroendocrine cells: sensory sentinels of the intestinal environment and orchestrators of mucosal immunity [J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11 (1) : 3-20. DOI: 10.1038/mi.2017.73.
- [14] Haber AL, Biton M, Rogel N, et al. A single-cell survey of the small intestinal epithelium [J]. *Nature*, 2017, 551 (7680) : 333-339. DOI: 10.1038/nature24489.
- [15] Gehart H, HVE Johan, Hamer K, et al. Identification of enteroendocrine regulators by real-time single-cell differentiation mapping [J]. *Cell*, 2019, 176 (5) : 1158-1173. e16. DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.029.
- [16] Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease [J]. *Mol Metab*, 2021, 46 : 101090. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101090.
- [17] Fria JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10160) : 2180-2193. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
- [18] Gribble FM, Reimann F. Enteroendocrine cells: chemosensors in the intestinal epithelium [J]. *Annu Rev Physiol*, 2016, 78 : 277-299. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105439.
- [19] Zhou L, Yang H, Okoro EU, et al. Up-regulation of cholesterol absorption is a mechanism for cholecystokinin-induced hypercholesterolemia [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (19) : 12989-12999. DOI: 10.1074/jbc.M113.534388.
- [20] Wang PY, Caspi L, Lam CK, et al. Upper intestinal lipids trigger a gut-brain-liver axis to regulate glucose production [J]. *Nature*, 2008, 452 (7190) : 1012-1016. DOI: 10.1038/nature06852.
- [21] Cheung GW, Kokorovic A, Lam CK, et al. Intestinal cholecystokinin controls glucose production through a neuronal network [J]. *Cell Metab*, 2009, 10 (2) : 99-109. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.07.005.
- [22] Zheng X, Chen T, Jiang R, et al. Hyocholic acid species improve glucose homeostasis through a distinct TGR5 and FXR signaling mechanism [J]. *Cell Metab*, 2021, 33 (4) : 791-803. e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.11.017.
- [23] Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems [J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28 (2) : 203-209. DOI: 10.3712/jcnos.610103.
- [24] Duca FA, Bauer PV, Hamr SC, et al. Glucoregulatory relevance of small intestinal nutrient sensing in physiology, bariatric surgery, and pharmacology [J]. *Cell Metab*, 2015, 22 (3) : 367-380. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.07.003.
- [25] Rastelli M, Cani PD, Knauf C. The gut microbiome influences host endocrine functions [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40 (5) : 1271-1284. DOI: 10.1210/er.2018-00280.
- [26] Koh A, Molinaro A, Ståhlman M, et al. Microbially produced imidazole propionate impairs insulin signaling through mTORC1 [J]. *Cell*, 2018, 175 (4) : 947-961. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.055.
- [27] Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19 (1) : 55-71. DOI: 10.1038/s41579-020-0433-9.
- [28] de Groot P, Nikolic T, Pellegrini S, et al. Faecal microbiota transplantation halts progression of human new-onset type 1 diabetes in a randomised controlled trial [J]. *Gut*, 2021, 70 (1) : 92-105. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322630.
- [29] Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143 (4) : 913-916. e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.
- [30] Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition [J]. *Cell Metab*, 2017, 26 (4) : 611-619. e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.09.008.

(收稿日期: 2021-05-13)

(本文编辑: 刘欣)