

· 肠道内分泌与代谢性疾病专题 ·

肠源神经酰胺与代谢性疾病

王鹏程 姜长涛

北京大学基础医学院生理与病理生理学系, 教育部心血管国家重点实验室 100191

通信作者: 姜长涛, Email: jiangchangtao@bjmu.edu.cn

【摘要】 神经酰胺作为结构骨架可构成各种复杂鞘脂, 是脂毒性发挥作用的核心鞘脂代谢物。近年来多项研究表明, 肠源神经酰胺在多种代谢性疾病进程中发挥重要作用, 可以通过激活不同组织和细胞的线粒体氧化应激、内质网稳态失调及炎症反应机制等影响疾病进程。肠组织能够直接感知肠道微环境变化(如饮食结构变化、菌群结构及其代谢产物改变等), 响应多种不同的信号刺激(如胆汁酸、低氧和炎症反应信号等), 激活包括法尼酯衍生物 X 受体(FXR)、缺氧诱导因子-2 α (HIF-2 α)等信号调节通路, 以直接或间接的方式调控神经酰胺代谢。因此, 深入探究肠源神经酰胺对不同代谢性疾病发展过程的影响, 将为预防和治疗相关疾病提供重要的理论和实践依据。

【关键词】 肠源神经酰胺; 代谢性疾病; 法尼酯衍生物 X 受体; 缺氧诱导因子-2 α

基金项目: 国家自然科学基金(91857115, 31925021, 81921001); 国家重点研发计划(2018YFA0800700)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210415-05028

Relationship between intestinal ceramide and metabolic diseases Wang Pengcheng, Jiang Changtao.

Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Science, Ministry of Education, Beijing 100191, China

Corresponding author: Jiang Changtao, Email: jiangchangtao@bjmu.edu.cn

【Abstract】 As the basic skeleton to form various complex sphingolipids, ceramide is the core sphingolipid metabolite that mediates lipotoxicity. Recent years, researchers have found that intestinal ceramide plays an increasingly important role in the process of metabolic diseases. Ceramide could affect the process of different diseases by regulating mitochondrial oxidative stress, imbalance of endoplasmic reticulum homeostasis or inflammatory response of different tissues or its target cells. Intestinal tissue can directly sense changes in intestinal microenvironment (such as dietary, microbiota and its metabolites changes, etc.), respond to different signal stimuli (such as bile acids, hypoxia and inflammatory signals, etc.), which could activate farnesoid X receptor (FXR), hypoxia-inducible factor (HIF)-2 α and other signal pathways regulating ceramide metabolism in a direct or indirect manner. Therefore, it is particularly necessary to explore the influence of intestinal ceramide on the development of different diseases for the prevention and treatment of related diseases.

【Keywords】 Intestinal ceramide; Metabolic disease; Farnesoid X receptor; Hypoxia-inducible factor-2 α

Fund program: National Natural Science Foundation of China (91857115, 31925021, 81921001); National Key Research and Development Program of China (2018YFA0800700)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210415-05028

过去的几十年中, 人们认识了越来越多的“生物活性”脂质, 它们不仅是细胞膜骨架的重要组成部分, 同时还具有多种生理学功能。鞘脂是具有生物活性的重要脂质, 在肥胖和血脂异常的状态下, 大量的脂质异常蓄积, 其中鞘磷脂(尤其是神经酰胺

及其代谢产物) 不仅会促进异常的脂质合成, 还会引起内质网应激, 促进炎症反应, 加剧各种疾病反应的进程。而神经酰胺作为鞘脂代谢网络中的核心物质, 在多种代谢性疾病发病过程中均能发挥重要的调控作用。

1 神经酰胺概述

1.1 神经酰胺的发现 早在 1884 年,德国医生 Thudichum 首次从动物大脑乙醇浸出液中分离出一类特殊的被称为脑苷的脂质,这类脂质通过酸化水解之后,得到游离脂肪酸、糖和另外一种具有生物碱性质的产物而非传统的甘油。后来人们逐渐认清这类物质的化学结构基础,发现鞘氨醇(sphingosine)是这类脂质的基本组成和特征结构部分,于是人们将这类脂质代谢物称为鞘磷脂(sphingolipids)^[1]。而神经酰胺则是由鞘氨醇主链与不同长度的脂肪酸链(C14~C36)通过酰胺键连接而成的一类鞘磷脂。以神经酰胺为骨架,可以通过添加磷酸、胆碱、糖基、乳酸基等构成更加复杂的鞘磷脂和鞘糖脂等。

1.2 神经酰胺的合成 神经酰胺在真核细胞中通过 3 条途径合成^[2]。从头合成途径是以 L-丝氨酸和棕榈酰-辅酶 A (CoA) 为原料,在丝氨酸棕榈酸转移酶 1-3 (SPTLC1-3) 的作用下先后合成 3-酮基鞘氨醇、鞘氨醇和二氢神经酰胺。具有不同酰基链长度的二氢神经酰胺的合成受 6 种神经酰胺合酶 (CerS) 1-6 的调节,其中, CerS1 优先合成 C18:0, CerS2 优先合成 C22:0 和 C24:0, CerS3 优先合成大于 C24:0 的超长链, CerS4 优先合成 C22:0 和 C24:0, CerS5 和 CerS6 则优先选择 C16:0。二氢神经酰胺接着被二氢神经酰胺去饱和酶 1-2 (DEGS1-2) 氧化生成神经酰胺。第二种是补救合成途径,发生在溶酶体中,复杂的鞘脂类化合物经过溶酶体降解,还原为基础原料即鞘氨醇,随后被神经酰胺合酶催化合成为神经酰胺。第三种是鞘磷脂转化途径,发生在质膜或高尔基体上,由不同类型的鞘磷脂酶负责将鞘磷脂分解为神经酰胺。其中酸性鞘磷脂酶 (SMPD1) 主要位于溶酶体中,中性鞘磷脂酶包括 3 种,依次为分布于质膜的 SMPD2、位于质膜和高尔基体的 SMPD3 和分布于核周内质网的 SMPD4。

1.3 神经酰胺的分解 神经酰胺的分解主要由神经酰胺分解酶调节,它能够将神经酰胺去酰基化进而转变为游离脂肪酸和鞘氨醇。在哺乳动物中,神经酰胺酶目前仅存在不同的 5 种类型,又可以根据 pH 的不同,划分为 3 种:酸性神经酰胺酶 (ASAH1)、中性神经酰胺酶 (ASAH2) 和碱性神经酰胺酶 (ACER1-3)^[1]。ASAH1 是 Shimon Gatt 于 1963

年在大鼠脑提取物中发现的第一种神经酰胺酶。ASAH2 位于质膜,在小肠和结肠中普遍存在,尤其在肠道刷状缘细胞中高表达,能够参与饮食中的鞘磷脂消化吸收,并与结肠癌发生有关。ACER1 定位于内质网中,该酶优先水解超长链不饱和神经酰胺; ACER2 主要定位于高尔基复合体并在胎盘中高表达。笔者课题组近来发现脂肪细胞缺氧诱导因子-2 α (HIF-2 α) 能够通过靶向激活 ACER2 的上调,促进神经酰胺分解代谢,从而促进肝细胞胆固醇清除和促进产热作用,进而防止高脂饮食引起的动脉粥样硬化^[3]; ACER3 在机体内广泛表达并高表达于胎盘,定位于内质网和高尔基体。2016 年, Wang 等^[4]证明,在 ACER3 缺失小鼠模型中, C18:1 神经酰胺显著积累,机体炎性反应加剧,引起血管渗漏、肠道黏液耗竭和细胞凋亡等,加重结肠炎和结肠炎相关的大肠癌的病程。

2 神经酰胺对代谢性疾病的影响

近年来,针对鞘脂尤其是神经酰胺的研究主要可分为 4 个策略:“以酶为中心”“以模式生物为中心”“以脂质为中心”或结合先进的影像学方法和利用特殊标记技术聚焦鞘脂空间代谢变化,实现神经酰胺的在体实时示踪。借助不同的研究策略,人们已经能够绘制清晰的鞘脂代谢网络调控图谱。以下将重点阐述肠源鞘脂神经酰胺在代谢性疾病中的调控作用。

2.1 神经酰胺与非酒精性脂肪性肝病 甘油三酯的积累程度一直是非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 脂肪变性严重程度的线性判断标准。然而甘油三酯本身并无肝毒性,反而是脂肪肝中积聚的某些其他类型的脂毒性脂质(如脂肪酸、胆固醇和神经酰胺等)可能会损伤肝细胞。神经酰胺作为机体游离脂肪酸过载之后的产物,是机体在组织器官中极具破坏力的有毒脂质分子。

笔者团队前期工作发现,结合型胆汁酸——牛磺- β -鼠胆酸可以通过抑制肠法尼酯衍生物 X 受体 (FXR) 降低小肠神经酰胺的水平,进而改善 NAFLD 的发生,而外源性给予 C16:0 神经酰胺可以直接促进肝脏固醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP1c) 的表达,诱导 NAFLD 的加重^[5]。此外,神经酰胺还可以直接诱导肝脏内质网应激,间接调控肝脏糖异生,加

重肝脏脂质积累^[6]。而甘氨-β-鼠胆酸可以通过抑制肠道 FXR 信号表达,阻断神经酰胺通过丝氨酸棕榈酸转移酶 2 (SPTLC2) 的从头合成以及鞘磷脂磷酸二酯酶 3 (SMPD3) 介导的鞘磷脂合成途径,降低小肠神经酰胺总体水平,改善肝脏脂质积累^[7]。在肠道特异性 HIF-2α 基因敲除小鼠中,同样能够观察到高脂饮食诱导的肝脂肪变性和肥胖症显著改善,此过程依赖于小肠中神经酰胺,尤其是 C16:0 神经酰胺的下调^[8]。

另外,Gu 等^[9]发现,在高蔗糖、高脂饮食模型中,Asah2^{-/-}小鼠肠道表现出小肠 B 细胞减少、免疫球蛋白 A (IgA) 分泌改变和与 IgA 相关的细菌增加等特征,微生物衍生产物则会抑制肝脏固醇辅酶 A 去饱和酶 1 (SCD1) 的表达,干扰多不饱和脂肪酸动员,其中 16:1 和 18:1 脂肪酸显著降低,从而降低了复杂脂质合成和脂质滴形成,改善肝脏炎症反应和纤维的发生。

2.2 神经酰胺与心血管疾病 胆固醇和炎症反应是评价动脉粥样硬化发生、发展的重要指标,神经酰胺可以直接或者间接参与胆固醇的调节,同时还可以通过多种方式影响机体的炎症反应。

笔者团队近期研究工作表明,肠 FXR 能够通过同时调控肝胆固醇分解和肠神经酰胺合成加重动脉粥样硬化的发生、发展。笔者发现,临床高胆固醇血症患者血清中成纤维细胞生长因子 19 (FGF19) 显著高于健康人群,提示肠 FXR 信号通路处于激活状态;给予肠 FXR 与载脂蛋白 E (ApoE) 双基因敲除小鼠高胆固醇饮食后,其动脉粥样硬化症状显著减轻。肠 FXR 缺失一方面通过抑制肠 FGF19 分泌加速肝脏中胆固醇 7α 羟化酶 (CYP7A1) 介导的胆固醇分解代谢,另一方面通过抑制神经酰胺旁路合成关键酶 SMPD3 的转录活性,显著降低肠源神经酰胺的产生。同时发现,肠 FXR 特异性内源拮抗剂甘氨熊去氧胆酸 (GUDCA) 及 SMPD3 抑制剂 GW4869 可直接靶向 FXR-SMPD3 轴,减轻动脉粥样硬化的发生^[10]。

2.3 神经酰胺与胰岛素抵抗 血浆代谢物浓度能直接反映机体的代谢过程。Wigger 等^[11]在对两个长达 9 年的基于前瞻性的队列研究中发现,2 型糖尿病 (T2DM) 患者在患病之前的 3、5、6、9 年各个时间节点上,血浆中特定链长 (C22:0、C24:0) 的二

氢神经酰胺均发生显著升高,这些患者可能在 9 年之前就具有罹患糖尿病的征兆。在更大规模的临床队列研究中,Luukkonen 等^[12]对 125 例肝活检样本进行脂质特征分析,他们发现 C16:0 及其他“饱和”神经酰胺与胰岛素抵抗密切相关,而与肝脏脂肪变性无关。在紧随其后的相关研究中发现,过量摄入饱和油脂会导致血浆中有害的 C16:0 神经酰胺增加,加剧胰岛素抵抗^[13]。

相关研究表明,抑制肠 FXR 信号通路可通过抑制回肠上皮细胞中神经酰胺合成相关基因的表达来降低神经酰胺水平,较低的血浆神经酰胺含量使得肝脏线粒体乙酰辅酶 A 水平和丙酮酸羧化酶活性均降低,肝脏糖异生减弱,胰岛素抵抗显著改善。而 FXR 激动剂 GW4064 或外源性添加神经酰胺可以明显加重胰岛素抵抗的发生,提示靶向抑制肠 FXR 或许可以成为降低血糖水平的新策略^[6]。

2.4 神经酰胺与其他代谢性疾病 在葡萄糖硫酸钠诱导的结肠炎模型中,CerS2 全敲小鼠比对照小鼠更易发生结肠炎。敲除 CerS2 会大大降低血浆和结肠组织中的超长链神经酰胺 (C24:0 和 C24:1) 含量,但同时会反馈性地增加长链神经酰胺 (C16:0) 和鞘氨醇含量;在 CerS2 全敲幼龄小鼠结肠上皮细胞中,包括 ZO-1 在内的紧密连接蛋白表达几乎完全消失,机体膜通透性显著增加,肠屏障功能完全丧失,最终导致严重的溃疡性结肠炎的发生^[14]。Becker 等^[15]发现,在囊性纤维化患者的肺泡和十二指肠上皮细胞中,神经酰胺显著积累;阿米替林治疗或酸性鞘磷脂酶敲除,则可恢复囊性纤维化小鼠气管和肠道中神经酰胺浓度,降低肺泡和肠道上皮细胞死亡速率,恢复细胞因子分泌。

3 神经酰胺对代谢通路的调节作用

肠源神经酰胺在代谢性疾病进程中发挥重要作用,能够通过调节不同组织器官的线粒体氧化应激、内质网稳态失调、炎症反应加剧等影响疾病进程的发生、发展。

3.1 神经酰胺诱导线粒体氧化应激 Philipp Scherer 课题组在饮食诱导的小鼠肥胖模型中,检测到 CerS5 和 CerS6 均可存在于线粒体和线粒体相关膜结构;通过化学标记神经酰胺衍生物,结合高通量筛选相互作用蛋白,发现只有 CerS6 (而不是 CerS5) 合

成的 C16:0 鞘脂能够特异性结合线粒体裂变因子 (MFF)。在肝脏原代细胞中, CerS6 和 MFF 特异性缺失均可抵抗脂肪酸引起的线粒体片段化, 而在肥胖模型同样证明二者之间发挥紧密的相互作用^[16]。此外, 由 CerS1 合成的 C18:0 神经酰胺能够不依赖于凋亡信号通路直接诱导线粒体致死性自噬, 导致线粒体脂肪酸氧化能力降低^[17]。

3.2 神经酰胺与内质网应激 内质网是鞘脂神经酰胺从头合成的主要细胞器, 在肥胖引起的脂质过载和胰岛素抵抗引起的代谢紊乱状态下, 神经酰胺在内质网中的过度积累极有可能会对内质网应激。Choi 等^[18]在针对小肠上皮细胞的体外研究中发现, 肉豆蔻酸可以通过增加小肠上皮细胞 C14:0 神经酰胺水平, 诱导小肠上皮细胞内质网应激信号转导, 启动如 IRE1-XBP1 等信号途径; 利用神经酰胺合酶的抑制剂——伏马菌素 B1 (FB1) 和干扰小 RNA (siRNA) 干预, 证实肉豆蔻酸诱导的内质网应激过程依赖于肠上皮细胞 CerS5 和 CerS6 合成的 C14:0 神经酰胺发挥功能, 后者启动内质网应激 IRE1-XBP1 信号通路的激活和对 IL-6 表达的上调。

3.3 神经酰胺激活炎症反应 临床队列研究表明, 血浆神经酰胺与脂质紊乱紧密相关, 且血浆中的神经酰胺含量与白细胞介素 (IL)-6 水平呈现明显的正相关^[19]。在结肠炎模型中, CerS2 全身敲除小鼠小肠上皮细胞膜通透性增加, 肠屏障功能丧失, 血浆单核细胞明显富集, 调节性 T 细胞、IL-17 阳性 T 细胞和炎症因子 IL-6 均显著升高, 提示肠道局部和血浆中炎症反应加剧^[14]。笔者近期的研究工作也表明, 肠 FXR 在调控肝脏胆固醇排泄的同时, 能够调控肠源神经酰胺的合成和分泌, 对机体系统性炎症反应和斑块局部炎症细胞浸润起到重要的调节作用^[10]。

4 神经酰胺代谢的影响因素

FXR 是胆汁酸特异性应答的核受体, 可以调控包括胆汁酸、脂质和葡萄糖等在内的多种物质代谢。笔者前期研究发现, 肠道 FXR 是 NAFLD 的强大诱因, 并且肠道微生物群改变引起的胆汁酸代谢变化可以通过 FXR 将肠道稳态与肝脏代谢联系起来^[5]。肠特异性 FXR 基因敲除小鼠肠道中神经酰胺合成基因, 如 *SMPD3/4*、*SPTLC2* 及 *CERS4* 等表达受到抑

制, 导致血清神经酰胺水平降低, 进而改善高脂诱导的肥胖、胰岛素抵抗及 NAFLD^[6-7]。胆汁酸可作为激动剂慢性激活 FXR, 导致血清和肠道组织中神经酰胺水平升高, 从而加剧代谢性疾病的进程^[19-20]。在仓鼠中同样能够观察到抑制肠 FXR 对肥胖相关代谢性疾病的保护作用^[21]。有学者研究发现普洱茶的减肥效应与其对 FXR-神经酰胺信号的抑制密切相关: 普洱茶褐素通过调节肠道菌群胆盐水解酶 (BSH) 的生成, 抑制肠 FXR 信号进而阻碍神经酰胺合成, 缓解超重与肥胖^[22]。

HIFs 同样在鞘脂代谢调控中发挥重要作用^[23]。笔者既往研究发现, 肠道 HIF-2 α 信号与体重指数和肝毒性呈正相关, 肠 HIF-2 α 能够特异性调节神经酰胺酶 3 (NEU3) 的表达, 促进神经酰胺补救合成的激活。HIF-2 α 特异性抑制剂 PT2385 则可以显著降低肠道和血清神经酰胺含量, 改善肝脂肪变性^[8]。

5 肠道菌群与神经酰胺代谢

Johnson 等^[24]最近探索了肠道拟杆菌产生的鞘磷脂对宿主鞘磷脂稳态的贡献。他们利用荧光标记的神经酰胺观察到, 拟杆菌属的脂质可以直接转移至宿主胃肠道上皮组织和肝门静脉; 给小鼠定植可产生鞘磷脂的多形类杆菌可增加肝神经酰胺含量并减慢肝脏鞘磷脂从头合成进程, 这些结果表明肠道定植的细菌所产生的鞘磷脂可以影响宿主神经酰胺的代谢调节。

综上所述, 神经酰胺是多种代谢性疾病的重要调节分子。尽管这些发现令人欣喜, 却仍留存了一些未解决的问题: 例如, 双键或不同碳链长度神经酰胺的生物活性有何差异? 特异性靶向肠源神经酰胺的小分子抑制剂是否有临床价值? 制订特定的饮食或运动方案来降低神经酰胺并改善患者健康是否可行?

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chaurasia B, Summers SA. Ceramides in metabolism; key lipotoxic players [J]. Annu Rev Physiol, 2021, 83: 303-330. DOI: 10.1146/annurev-physiol-031620-093815.
- [2] Summers SA, Chaurasia B, Holland WL. Metabolic messengers: ceramides [J]. Nat Metab, 2019, 1 (11): 1051-1058. DOI: 10.

- 1038/s42255-019-0134-8.
- [3] Zhang X, Zhang Y, Wang P, et al. Adipocyte hypoxia-inducible factor 2 α suppresses atherosclerosis by promoting adipose ceramide catabolism [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(5): 937-951. e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.09.016.
- [4] Wang K, Xu R, Snider AJ, et al. Alkaline ceramidase 3 deficiency aggravates colitis and colitis-associated tumorigenesis in mice by hyperactivating the innate immune system [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(3): e2124. DOI: 10.1038/cddis.2016.36.
- [5] Jiang C, Xie C, Li F, et al. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 386-402. DOI: 10.1172/JCI76738.
- [6] Xie C, Jiang C, Shi J, et al. An intestinal farnesoid X receptor-ceramide signaling axis modulates hepatic gluconeogenesis in mice [J]. *Diabetes*, 2017, 66(3): 613-626. DOI: 10.2337/db16-0663.
- [7] Jiang C, Xie C, Lyu Y, et al. Intestine-selective farnesoid X receptor inhibition improves obesity-related metabolic dysfunction [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 10166. DOI: 10.1038/ncomms10166.
- [8] Xie C, Yagai T, Luo Y, et al. Activation of intestinal hypoxia-inducible factor 2 α during obesity contributes to hepatic steatosis [J]. *Nat Med*, 2017, 23(11): 1298-1308. DOI: 10.1038/nm.4412.
- [9] Gu X, Sun R, Chen L, et al. Neutral ceramidase mediates nonalcoholic steatohepatitis by regulating monounsaturated fatty acids and gut IgA(+) B cells [J]. *Hepatology*, 2021, 73(3): 901-919. DOI: 10.1002/hep.31628.
- [10] Wu Q, Sun L, Hu X, et al. Suppressing the intestinal farnesoid X receptor/sphingomyelin phosphodiesterase 3 axis decreases atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(9): e142865. DOI: 10.1172/JCI142865.
- [11] Wigger L, Cruciani-Guglielmacci C, Nicolas A, et al. Plasma dihydroceramides are diabetes susceptibility biomarker candidates in mice and humans [J]. *Cell Rep*, 2017, 18(9): 2269-2279. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.019.
- [12] Luukkonen PK, Zhou Y, Sädevirta S, et al. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(5): 1167-1175. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.002.
- [13] Luukkonen PK, Sädevirta S, Zhou Y, et al. Saturated fat is more metabolically harmful for the human liver than unsaturated fat or simple sugars [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(8): 1732-1739. DOI: 10.2337/dc18-0071.
- [14] Oertel S, Scholich K, Weigert A, et al. Ceramide synthase 2 deficiency aggravates AOM-DSS-induced colitis in mice: role of colon barrier integrity [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(16): 3039-3055. DOI: 10.1007/s00018-017-2518-9.
- [15] Becker KA, Tümmler B, Gulbins E, et al. Accumulation of ceramide in the trachea and intestine of cystic fibrosis mice causes inflammation and cell death [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 403(3-4): 368-374. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.11.038.
- [16] Hammerschmidt P, Ostkotte D, Nolte H, et al. CerS6-derived sphingolipids interact with MFF and promote mitochondrial fragmentation in obesity [J]. *Cell*, 2019, 177(6): 1536-1552. e23. DOI: 10.1016/j.cell.2019.05.008.
- [17] Sentelle RD, Senkal CE, Jiang W, et al. Ceramide targets autophagosomes to mitochondria and induces lethal mitophagy [J]. *Nat Chem Biol*, 2012, 8(10): 831-838. DOI: 10.1038/nchembio.1059.
- [18] Choi S, Snider JM, Olakkengil N, et al. Myristate-induced endoplasmic reticulum stress requires ceramide synthases 5/6 and generation of C14-ceramide in intestinal epithelial cells [J]. *FASEB J*, 2018, 32(10): 5724-5736. DOI: 10.1096/fj.201800141R.
- [19] Chaurasia B, Summers SA. Ceramides-lipotoxic inducers of metabolic disorders [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(10): 538-550. DOI: 10.1016/j.tem.2015.07.006.
- [20] Gonzalez FJ, Jiang C, Patterson AD. An intestinal microbiota-farnesoid X receptor axis modulates metabolic disease [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(5): 845-859. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.057.
- [21] Sun L, Pang Y, Wang X, et al. Ablation of gut microbiota alleviates obesity-induced hepatic steatosis and glucose intolerance by modulating bile acid metabolism in hamsters [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(4): 702-710. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.02.004.
- [22] Huang F, Zheng X, Ma X, et al. Theabrownin from Pu-erh tea attenuates hypercholesterolemia via modulation of gut microbiota and bile acid metabolism [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4971. DOI: 10.1038/s41467-019-12896-x.
- [23] Choudhry H, Harris AL. Advances in hypoxia-inducible factor biology [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(2): 281-298. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.10.005.
- [24] Johnson EL, Heaver SL, Waters JL, et al. Sphingolipids produced by gut bacteria enter host metabolic pathways impacting ceramide levels [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2471. DOI: 10.1038/s41467-020-16274-w.

(收稿日期: 2021-05-14)

(本文编辑: 刘欣)