

· 肠道内分泌与代谢性疾病专题 ·

高脂饮食造成的肠道免疫失衡与代谢性疾病的关系
研究进展

龚珏 邱菊

中国科学院肿瘤与微环境重点实验室, 中国科学院上海营养与健康研究所, 中国科学院大学 200031

通信作者: 邱菊, Email: qiuju@sibs.ac.cn

【摘要】 过度能量摄入引起的肥胖伴随机体多组织低级炎症反应发生, 增加 2 型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 等代谢性疾病的患病风险。越来越多的研究表明, 饮食诱导的肠道免疫系统紊乱在代谢相关疾病的发生中扮演重要角色。食物脂质过量摄入可以快速打破肠道菌群的稳态, 改变肠道免疫细胞组成, 促进炎症细胞因子的表达。肠道致炎性免疫细胞向代谢相关组织转移并引起局部组织炎症反应; 同时肠道上皮屏障完整性破坏促进菌群相关成分进入循环系统, 促进机体代谢紊乱。因此, 探究高脂饮食引起的肠道免疫系统失衡与代谢相关疾病的关系, 可以为靶向肠道免疫从而预防和治疗代谢相关疾病提供新策略。

【关键词】 代谢性疾病; 菌群失调; 肠道炎症; 肠道屏障

基金项目: 国家重点研发计划 (2019YFA0802502, 2020YFA0509103); 国家自然科学基金优秀青年科学基金 (32022027); 国家自然科学基金 (31970860); 上海市科学技术委员会项目 (20ZR1466900)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210511-05015

Progress and perspective: the effect of disturbed intestinal homeostasis induced by high-fat-diet on metabolic diseases Gong Jue, Qiu Ju. CAS Key Laboratory of Tissue Microenvironment and Tumor, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China

Corresponding author: Qiu Ju, qiuju@sibs.ac.cn

【Abstract】 High fat diet induced obesity is accompanied with low grade of inflammation in multiple tissues, which brings high risk for the occurrence of metabolic diseases including type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Accumulated researches indicate that intestinal immune homeostasis plays an important role in metabolic diseases. High fat diet promptly causes dysbiosis of the intestine microbiota, affects the distribution of functional immune cells and enhances the production of proinflammatory cytokine. The migration of inflammatory immune cells from the intestine to metabolism associated tissues induces local inflammation. In the meanwhile, the damaged intestinal epithelial barrier facilitates the entry of bacteria derived endotoxins to the circulation and worsens systemic metabolic disorder. Therefore, investigation of the mechanisms underlying how intestinal immune disorders induced by high fat diet affects the pathology of metabolic diseases may bring new therapeutic targets and strategies for preventing and treating metabolic diseases by modulating intestinal immunity.

【Keywords】 Metabolic diseases; Dysbiosis; Intestinal inflammation; Intestinal epithelial barrier

Fund program: National Key R & D Plan (2019YFA0802502, 2020YFA0509103); Excellent Youth Science Foundation of National Natural Science Foundation of China (32022027); National Natural Science Foundation of China (31970860); General Project of Shanghai Science and Technology Commission (20ZR1466900)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210511-05015

随着生活条件的改善和高能量饮食的出现, 肥胖成为全球流行病。过度营养吸收增加机体代谢压

力, 促进代谢相关组织低级炎症反应的发生, 并伴随着炎症细胞因子表达, 抑制机体胰岛素敏感性和葡

葡萄糖代谢能力,加快代谢相关疾病的发生^[1]。肠道中具有种类丰富和数量繁多的免疫细胞,通过抵抗肠道病原体入侵,以及建立肠道微生物和食物抗原免疫耐受能力来维持肠道稳态。食物脂质的过度摄入,破坏肠道菌群平衡,引起肠道免疫细胞过度反应,促进肠病发生,如炎症性肠病(IBD)、肠易激综合征等。此外,肥胖引起的 2 型糖尿病(T2DM)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)中,伴随着肠道菌群失调、肠道上皮通透性增加和肠道过度的炎症反应^[2-3]。越来越多的研究表明,靶向肠道免疫和菌群的治疗策略可以缓解代谢紊乱引起的胰岛素抵抗,提高机体葡萄糖代谢能力。本文总结了高脂饮食诱导的肠道菌群失调如何导致肠道炎症反应和肠道屏障破坏,从而引起肠道免疫失衡并加重代谢相关疾病发生的前沿进展,并讨论了靶向肠道免疫从而治疗代谢性疾病的前景。

1 高脂饮食破坏肠道菌群稳态,促进代谢性疾病发生

1.1 饮食通过改变肠道菌群分布影响代谢性疾病 哺乳动物的胃肠道中定植了数以亿计的细菌,通过分解食物促进机体吸收营养物质。研究发现,高脂低纤维饮食打破了肠道菌群平衡,降低具有抗炎作用的拟杆菌属比例,增加致炎性的厚壁菌属和变形杆菌属比例^[4]。无菌小鼠(germ free)定植肥胖小鼠的肠道菌群比定植正常小鼠的菌群能从食物中获得更多的能量^[5]。通过对小鼠粪便进行宏基因组学(metagenome)分析发现,肥胖小鼠菌群中富集更多的食物多糖降解相关基因,移植肥胖小鼠肠道菌群的无菌小鼠具有更高的脂肪含量^[6]。因此,饮食重塑肠道菌群组成,改变机体获得能量的潜力可能是引起机体代谢异常的关键机制之一。

1.2 饮食改变肠道菌群的代谢产物影响肠道稳态 肠道菌群代谢产物是肠上皮细胞的能源物质和调节肠道稳态重要的信号分子,并通过循环系统运输到机体多个组织影响机体代谢平衡。大肠中拟杆菌属可以将大部分植物多糖或者宿主多聚糖蛋白降解为短链脂肪酸(SCFA)。SCFA作为肠上皮细胞重要的能量来源,诱导上皮细胞进入细胞分裂周期,调节上皮细胞表达白细胞介素(IL)-18 参与炎症反应^[7];也可以作为组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂促进肠道中调节性 T 细胞(Treg)表达 IL-10 来抑制肠道炎症反应发生^[8]。小鼠高脂饮食 4 周后粪便中 SCFA 的含量显著降低,伴随着肠上皮完整性破坏;

与肥胖个体相比,健康人具有更高的菌群含量和菌群的多样性,以及粪便中 SCFA 的含量^[9]。肠道中另一种菌群代谢产物——次级胆汁酸,对肠道的稳态有重要调控作用,高脂饮食(乳源脂肪)促进次级胆汁酸代谢菌群富集和粪便次级胆汁酸含量增加,破坏肠道菌群稳态,增加小鼠感染肠炎的风险^[10]。

2 高脂饮食诱导肠道炎症反应发生

肠道固有层中包含了大量天然免疫细胞和适应性免疫细胞,建立复杂且高度特异性的免疫调节网络来应对肠腔中食物来源或者菌群相关的抗原。高脂饮食介导的肠道菌群失调伴随着肠道屏障完整性的破坏、肠道免疫细胞类型的改变以及炎症细胞因子的表达。这些变化最终可能加重菌群失调,影响肠道上皮的功能和营养物质的吸收,促进代谢性疾病的发生、进展。

2.1 高脂饮食对肠道固有免疫系统的影响 肠道中固有免疫系统是肠道抵抗病原体入侵的第一道防线,且多种固有免疫细胞参与调节肠道屏障功能和营养物质的吸收,对维持机体代谢稳态有重要意义。

肠道中的 3 型天然淋巴细胞(ILC3)对维持肠道菌群平衡和肠道免疫稳态有重要作用,且高脂饮食通过多种机制影响 ILC3 的功能。稳态条件下,ILC3 感应小肠中树突状细胞(DC)表达的 IL-23,提高 IL-22 表达量并作用于肠道上皮干细胞的 IL-22 受体,从而促进肠上皮再生并维持肠道上皮的完整性^[11]。此外,ILC3 分泌的 IL-22 可抑制分节丝状杆菌(SFB)增殖来抑制 Th17 分化,进而抑制 Th17 介导的过度炎症反应^[12]。ILC3 分泌的 IL-22 和淋巴毒素 α (LT α)可以诱导上皮细胞表达岩藻糖基转移酶 2(FTU2)来促进黏膜屏障中糖蛋白岩藻糖基化,提高宿主抗病原体感染能力^[13]。高脂饮食诱导的肥胖小鼠 NKp46⁺ ILC3 表达 IL-22 的能力降低,导致肠上皮通透性增加,血清中脂多糖(LPS)以及 IgG 升高^[14]。ILC3 还受到菌群代谢产物的直接调控,SCFA 通过作用于膜受体 G 蛋白耦联受体(GPR)43 促进 ILC3 增殖及其 IL-22 表达维持肠上皮稳态,在 ILC3 中缺失 GPR43 的小鼠相比于正常小鼠更易感肠炎^[15]。此外,高脂低纤维饮食打破 IL-22 介导肠上皮稳定性,通过补充可降解纤维可以恢复 IL-22 表达水平,改善肠道菌群失调,恢复肠道上皮细胞增殖能力,促进肠上皮屏障完整并改善代谢综合征^[16]。

$\gamma\delta$ T 细胞主要分布在肠道上皮内淋巴结构中,以组织相容性复合体(MHC)非依赖性方式参与肠

道免疫应答。研究发现,高脂饮食可以改变 $\gamma\delta$ T 细胞的比例,3 周高脂饮食后, $IL-17^+ \gamma\delta$ T 细胞在大肠中比例增加,高脂饮食 12 周后,在大肠和小肠中 $\gamma\delta$ T 比例均增加^[17]。而最近的一项报道发现, $\gamma\delta$ T 细胞参与小肠营养感应调节,在高糖饮食中, $\gamma\delta$ T 迁移到隐窝通过抑制 ILC3 表达 IL-22 促进肠上皮细胞表达碳水化合物消化和吸收相关基因^[18]。因此,高脂饮食可能通过作用于 $\gamma\delta$ T 而影响肠道上皮的功能,进而改变代谢性疾病的发生、发展。

肠道中抗原提呈细胞主要为包括 DC 和巨噬细胞。稳态条件下,肠道固有层中 $CD103^+$ DCs 迁移到肠系膜淋巴结中,通过激活转化生长因子- β (TGF- β) 信号和维生素 A 代谢诱导 Treg 分化^[19];在肠炎条件下, $CD103^+$ DCs 通过表达 IL-6 激活 Th17 参与炎症反应^[20]。高脂饮食对肠道抗原提呈细胞的数量和比例没有明显变化,但增加了 $CD103^+$ DC 诱导 Th1 分化的能力,并降低 $CX3CR1^+$ DC 诱导 Th17 分化的能力^[21]。高脂饮食对抗原提呈细胞的作用可进一步影响 T 细胞和 ILC,并造成肠道上皮细胞免疫功能和吸收营养物质功能的改变,从而影响机体代谢。

2.2 高脂饮食对肠道适应性免疫系统的影响

2.2.1 饮食对适应性免疫系统的直接影响 饮食引起的肠道食物和菌群相关抗原发生改变,加工后被 MHC 呈递给 T 细胞,破坏肠道适应性免疫细胞的耐受能力,因此,高脂饮食对肠道适应性免疫细胞的影响相比于固有免疫细胞似乎更加直接和明显。长期高脂饮食对肠道中不同效应 T 细胞亚群作用不同,主要表现为肠道中 Th1 和 $CD8^+$ T 细胞的比例升高及其表达干扰素- γ (IFN- γ) 的能力增强,而 Th17 和 Treg 的比例则降低^[21-22]。对人体的研究也有同样的发现:肥胖结肠癌患者的癌旁组织中发现 Th1 增加而 Treg 减少^[17]。高脂饮食打破肠道免疫耐受能力,促进促炎性免疫细胞分化是加快代谢性疾病发生的重要因素之一。

2.2.2 肠道菌群与适应性免疫细胞的直接对话

Th17 是 $CD4^+$ 辅助性 T 细胞的功能性亚群,高脂饮食通过改变肠道菌群,降低肠道中 Th17 比例,并伴随着机体代谢功能异常^[22]。肠道中具有免疫抑制功能的辅助性 T 细胞亚群 Treg,其分化和功能也受到肠道菌群的调控。丁酸梭菌 (*C. butyricum*) 可通过作用于巨噬细胞 Toll 样受体 2 (TLR2) 受体,诱导 Treg 效应细胞因子表达;而脆弱类拟杆菌

(*B. fragilis*) 可通过多糖 A (PSA) 和 TLR2 途径诱导大肠中 Treg 分化以及抗炎性细胞因子的表达^[23-24]。

肠道菌群可通过抗原提呈细胞促进 B 细胞表达高亲和力分泌抗体 IgA,调控肠腔中菌群稳态来维持上皮屏障完整性。ROR γ t⁺ Lti (lymphoid tissue inducer) 细胞表达淋巴毒素激活基质细胞,招募巨噬细胞和 DCs 分泌 TGF- β ,促进 B 细胞分泌 IgA^[25]。

2.2.3 肠道菌群通过其代谢产物影响辅助性 T 细胞 由植源性多糖发酵产生的 SCFA 通过代谢感应受体 GPR 作用于肠道免疫细胞调节机体稳态。补充丁酸盐可以恢复高脂饮食小鼠大肠中 Treg 的比例并提高机体能量输出^[26]; SCFA 还可以作用于 GPR109a 受体活化巨噬细胞和 DC 促进大肠中 Treg 的积累和 IL-10 的表达发挥抗炎性反应效应^[27]。高脂饮食促进肠道中胆汁酸的含量升高,研究发现,高脂(乳源脂肪)饮食或添加牛磺胆酸的低脂饮食可以促进小鼠肠道中沃氏嗜胆菌 (*B. wadsworthia*) 富集,促进 Th1 细胞分化和 IFN- γ 表达,使 IL-10 缺陷小鼠易感肠炎^[10]。因此,高脂饮食引起的肠道菌群和代谢产物改变是促进肠道免疫细胞改变和促炎性微环境形成的重要因素。

3 肠道免疫对代谢性疾病的影响

3.1 肠道上皮功能紊乱对代谢性疾病的影响 高脂饮食诱导的肥胖打破肠道菌群-免疫细胞-上皮之间的稳态,引起肠道屏障功能失调。长期高脂饮食可降低肠道上皮紧密连接蛋白 (claudin-1) 表达量,过度的内质网应激诱导杯状细胞增殖能力丧失以及分泌黏蛋白能力降低,导致肠道上皮通透性增加^[28]。长期或者间断缺乏植物纤维饮食促进肠道菌群失调,表现为可降解黏蛋白的相关菌群增多,促进肠道病原体向肠上皮细胞附着诱导肠炎发生^[29]。此外,高脂饮食诱导肠道炎症反应可以进一步促进上皮屏障的破坏,IL-17⁺ $\gamma\delta$ T、Th1、 $CD8^+$ T 细胞增多,炎性细胞因子通过作用于上皮细胞促进上皮细胞凋亡或干扰上皮间连接蛋白复合物形成等机制,进一步破坏肠上皮屏障通透性^[30-31]。

高脂饮食引发的肠上皮屏障通透性增加,促进细菌来源的脂多糖 (LPS) 或肽聚糖进入肠黏膜固有层和循环系统,加重代谢性疾病的发生、发展。研究发现,高脂饮食促进循环系统 LPS 增加(达到代谢性内毒素血症阈值),通过 TLR4 介导脂肪组织炎症反应及增加肝脏甘油三酯含量^[32]。临床研究也发现,健康人群内脏脂肪的含量与肠道通透性呈正相

关,在肥胖人群和 T2DM 患者血液中细菌 DNA 含量更高^[33]。值得注意的是,代谢性疾病引发的高血糖也可通过肠道上皮葡萄糖转运体 (GLUT) 2 抑制紧密连接和黏附蛋白的表达,从而破坏上皮屏障完整性,加重代谢性疾病^[34]。

3.2 肠道炎症反应发生对代谢相关疾病的影响

肠道炎症反应可通过多种机制加重代谢相关疾病,肠道免疫耐受的建立对防止代谢性疾病的进展有重要影响。研究发现,肠道食物来源的抗原被 CD103⁺ DC 识别,后者迁移到肠系膜淋巴结诱导 Treg 分化,这些 Treg 随后被招募到肠黏膜固有层中,抑制食物来源的抗原引起的炎症反应,建立口服耐受能力^[35]。高脂饮食导致肥胖小鼠口服耐受能力缺陷:与正常小鼠相比,肥胖小鼠在给予饮食蛋白抗原(卵清蛋白)处理后,脂肪组织炎症反应加重并伴随着葡萄糖代谢能力的降低^[36]。高脂饮食破坏小鼠肠系膜淋巴结 (MLN) 中 Th1/Th2、Th17/Treg 的比例平衡,且 MLN 的 T 细胞具有向肝脏转移的可能;通过细胞过继转移实验,也证明了来源于 NAFLD 小鼠的 MLN T 细胞会加重高脂饮食小鼠肝脏炎症反应和脂质沉积^[37]。另一研究也提出了可以通过抑制肠道炎症反应而达到影响代谢性疾病的目的:B7 整合素是介导淋巴细胞迁移到肠道的关键黏附分子之一,给予 B7 整合素缺陷小鼠高脂喂养后造成的胰岛素抵抗症状显著低于对照组小鼠,同时 B7 整合素缺陷小鼠的肠上皮通透性、内毒素血症、脂肪组织炎症反应都相应缓解,且对肠道抗原的耐受性也增加^[17]。因此,抑制肠道免疫应答有望成为治疗代谢性疾病的新策略。

4 靶向肠道免疫治疗代谢性疾病的策略

肠道免疫可能通过调节肠道上皮通透性和营养物质吸收而影响代谢性疾病的发生、发展;肠道相关淋巴组织的免疫细胞也可能随淋巴循环、血液循环迁移到肝脏、脂肪等器官影响代谢相关组织的炎症应答而影响代谢性疾病,所以靶向肠道免疫有望成为治疗代谢性疾病的新途径。氨基磺胺 (5-ASA) 是用于治疗 IBD 患者的常用药物。高脂饮食诱导肥胖小鼠经 5-ASA 治疗后,促进肠道免疫细胞发生改变,包括 Th1、CD8⁺ T 细胞的比例及其表达的 IFN- γ 显著下降,IL-17⁺ $\gamma\delta$ T 细胞比例下降和肠道中 Treg 比例增加,并改善了高脂引起的代谢性疾病^[17]。抗 CD3⁺ 葡萄糖神经酰胺治疗是靶向自然杀伤 T 细胞 (NKT) 的一种肠炎治疗策略,研究发现该治疗方案

促进肠系膜淋巴结中 Treg 生成及 IL-10 和 TGF- β 的分泌,同时缓解了脂肪肝症状,在早期临床上对 NAFLD 具有一定的疗效^[38]。益生菌疗法也能有效调控肠道免疫稳态,抑制肠道炎症反应,并对代谢性疾病有积极作用。高脂饮食诱导的肥胖小鼠给予双歧杆菌灌胃后,降低肠道 TLR4 和炎症细胞因子 TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、IL-6 和 IL-18 的表达水平,并改善肠道上皮屏障功能^[39]。来自肠道菌群艾克曼菌 (*A. muciniphila*) 和普拉梭菌 (*F. prausnitzii*) 是肠道 SCFA 的来源,通过移植该菌群可以提高肥胖小鼠 SCFA 的代谢能力促进 Treg 分化,提高机体葡萄糖代谢能力^[40-41]。

综上所述,饮食通过影响肠道上皮细胞、肠道菌群和肠道免疫应答影响代谢性疾病的发生、发展、转归。高脂饮食通过影响肠道菌群的分布影响机体能量吸收,肠道免疫应答,破坏肠道屏障完整性,促进菌群来源的 LPS、代谢产物进入机体循环系统;此外,肠道免疫细胞也可以迁移到肝脏、脂肪等代谢相关组织,从而加快代谢性疾病的发生、发展。虽然对于肠道微生态、肠道免疫和代谢性疾病的关系有了一定的认识,但仍有较多问题悬而未决。随着临床队列研究的建立健全,微生物组学、代谢组学等多组学高通量测序技术的进展,未来随着对肠道黏膜免疫应答和代谢性疾病病理机制研究的逐渐深入,可望建立靶向肠道免疫细胞治疗代谢性疾病治疗的新策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance [J]. Annu Rev Physiol, 2010, 72: 219-246. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135846.
- [2] Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability--a new target for disease prevention and therapy [J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14: 189. DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7.
- [3] Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, et al. Dysbiosis and the immune system [J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17 (4): 219-232. DOI: 10.1038/nri.2017.7.
- [4] Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations [J]. Nature, 2016, 529 (7585): 212-215. DOI: 10.1038/nature16504.
- [5] Backhed 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] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [J]. *Nature*, 2006, 444 (7122) : 1027-1031. DOI: 10. 1038/nature05414.
- [7] Kim MH, Kang SG, Park JH, et al. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145 (2) : 396-406. e1-10. DOI:10. 1053/j. gastro. 2013. 04. 056.
- [8] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis [J]. *Science*, 2013, 341 (6145) : 569-573. DOI: 10. 1126/science. 1241165.
- [9] Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers [J]. *Nature*, 2013, 500(7464) : 541-546. DOI:10. 1038/nature12506.
- [10] Devkota S, Wang Y, Musch MW, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10^{-/-} mice [J]. *Nature*, 2012, 487 (7405) : 104-108. DOI: 10. 1038/nature11225.
- [11] Kinnebrew MA, Buffie CG, Diehl GE, et al. Interleukin 23 production by intestinal CD103(+)CD11b(+) dendritic cells in response to bacterial flagellin enhances mucosal innate immune defense [J]. *Immunity*, 2012, 36(2) : 276-287. DOI:10. 1016/j. immuni. 2011. 12. 011.
- [12] Goto Y, Panea C, Nakato G, et al. Segmented filamentous bacteria antigens presented by intestinal dendritic cells drive mucosal Th17 cell differentiation [J]. *Immunity*, 2014, 40(4) : 594-607. DOI:10. 1016/j. immuni. 2014. 03. 005.
- [13] Pickard JM, Maurice CF, Kinnebrew MA, et al. Rapid fucosylation of intestinal epithelium sustains host-commensal symbiosis in sickness [J]. *Nature*, 2014, 514 (7524) : 638-641. DOI: 10. 1038/nature13823.
- [14] Wang X, Ota N, Manzanillo P, et al. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes [J]. *Nature*, 2014, 514(7521) : 237-241. DOI:10. 1038/nature13564.
- [15] Chun E, Lavoie S, Fonseca-Pereira D, et al. Metabolite-sensing receptor Ffar2 regulates colonic Group 3 innate lymphoid cells and gut immunity [J]. *Immunity*, 2019, 51 (5) : 871-884 e6. DOI: 10. 1016/j. immuni. 2019. 09. 014.
- [16] Zou J, Chassaing B, Singh V, et al. Fiber-mediated nourishment of gut microbiota protects against diet-induced obesity by restoring IL-22-mediated colonic health [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23 (1) : 41-53 e4. DOI:10. 1016/j. chom. 2017. 11. 003.
- [17] Luck H, Tsai S, Chung J, et al. Regulation of obesity-related insulin resistance with gut anti-inflammatory agents [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(4) : 527-542. DOI:10. 1016/j. cmet. 2015. 03. 001.
- [18] Sullivan ZA, Khoury-Hanold W, Lim J, et al. $\gamma\delta$ T cells regulate the intestinal response to nutrient sensing [J]. *Science*, 2021, 371(6535) : eaba8310. DOI:10. 1126/science. aba8310.
- [19] Coombes JL, Siddiqui KR, Arancibia-Cárcamo CV, et al. A functionally specialized population of mucosal CD103⁺ DCs induces Foxp3⁺ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(8) : 1757-1764. DOI:10. 1084/jem. 20070590.
- [20] Uematsu S, Fujimoto K, Jang MH, et al. Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5 [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9 (7) : 769-776. DOI:10. 1038/ni. 1622.
- [21] Hong CP, Park A, Yang BG, et al. Gut-specific delivery of T-helper 17 cells reduces obesity and insulin resistance in mice [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152 (8) : 1998-2010. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2017. 02. 016.
- [22] Garidou L, Pomié C, Klopp P, et al. The gut microbiota regulates intestinal CD4 T cells expressing ROR γ t and controls metabolic disease [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(1) : 100-112. DOI:10. 1016/j. cmet. 2015. 06. 001.
- [23] Hayashi A, Sato T, Kamada N, et al. A single strain of *Clostridium butyricum* induces intestinal IL-10-producing macrophages to suppress acute experimental colitis in mice [J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 13(6) : 711-722. DOI:10. 1016/j. chom. 2013. 05. 013.
- [24] Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3⁺ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (27) : 12204-12209. DOI:10. 1073/pnas. 0909122107.
- [25] Tsuji M, Suzuki K, Kitamura H, et al. Requirement for lymphoid tissue-inducer cells in isolated follicle formation and T cell-independent immunoglobulin A generation in the gut [J]. *Immunity*, 2008, 29(2) : 261-271. DOI:10. 1016/j. immuni. 2008. 05. 014.
- [26] Gao Z, Yin J, Zhang J, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice [J]. *Diabetes*, 2009, 58 (7) : 1509-1517. DOI:10. 2337/db08-1637.
- [27] Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis [J]. *Immunity*, 2014, 40(1) : 128-139. DOI:10. 1016/j. immuni. 2013. 12. 007.
- [28] Gulhane M, Murray L, Lourie R, et al. High fat diets induce colonic epithelial cell stress and inflammation that is reversed by IL-22 [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:28990. DOI:10. 1038/srep28990.
- [29] Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility [J]. *Cell*, 2016, 167 (5) : 1339-1353 e21. DOI:10. 1016/j. cell. 2016. 10. 043.
- [30] Bruewer M, Luegering A, Kucharzik T, et al. Proinflammatory cytokines disrupt epithelial barrier function by apoptosis-independent mechanisms [J]. *J Immunol*, 2003, 171 (11) : 6164-6172. DOI:10. 4049/jimmunol. 171. 11. 6164.
- [31] Utech M, Ivanov AI, Samarin SN, et al. Mechanism of IFN-gamma-induced endocytosis of tight junction proteins: myosin II-dependent vacuolarization of the apical plasma membrane [J]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16 (10) : 5040-5052. DOI: 10. 1091/mbc. e05-03-0193.

- 临床应用共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(1): 14-20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.01.004.
- [2] Greig SL, Scott LJ. Insulin degludec/liraglutide; a review in type 2 Diabetes [J]. *Drugs*, 2015, 75 (13): 1523-1534. DOI: 10.1007/s40265-015-0448-0.
- [3] Tamura K, Minami K, Kudo M, et al. Liraglutide improves pancreatic Beta cell mass and function in alloxan-induced diabetic mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126003. DOI: 10.1371/journal.pone.0126003.
- [4] Kapodistria K, Tsilibary EP, Kotsopoulou E, et al. Liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, stimulates AKT-dependent survival signalling and inhibits pancreatic β -cell apoptosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(6): 2970-2980. DOI: 10.1111/jcmm.13259.
- [5] Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance [J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 219-246. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135846.
- [6] Zhou JY, Poudel A, Welchko R, et al. Liraglutide improves insulin sensitivity in high fat diet induced diabetic mice through multiple pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 861: 172594. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172594.
- [7] Chai W, Fu Z, Aylor KW, et al. Liraglutide prevents microvascular insulin resistance and preserves muscle capillary density in high-fat diet-fed rats [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 311(3): E640-E648. DOI: 10.1152/ajpendo.00205.2016.
- [8] Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition) [J]. *Autophagy*, 2016, 12(1): 1-222. DOI: 10.1080/15548627.2015.1100356.
- [9] Mathew R, Karp CM, Beaudoin B, et al. Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62 [J]. *Cell*, 2009, 137(6): 1062-1075. DOI: 10.1016/j.cell.2009.03.048.
- [10] Kim J, Lim YM, Lee MS. The role of autophagy in systemic metabolism and human-type diabetes [J]. *Mol Cells*, 2018, 41(1): 11-17. DOI: 10.14348/molcells.2018.2228.
- [11] Lo MC, Lu CI, Chen MH, et al. Glycooxidative stress-induced mitophagy modulates mitochondrial fates [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1201: 1-7. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05630.x.
- [12] Cho HM, Sun W. Molecular cross talk among the components of the regulatory machinery of mitochondrial structure and quality control [J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(5): 730-737. DOI: 10.1038/s12276-020-0434-9.
- [13] Fan M, Jiang H, Zhang Y, et al. Liraglutide enhances autophagy and promotes pancreatic β cell proliferation to ameliorate type 2 diabetes in high-fat-fed and streptozotocin-treated mice [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2310-2316. DOI: 10.12659/msm.906286.
- [14] Westermark P, Andersson A, Westermark GT. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(3): 795-826. DOI: 10.1152/physrev.00042.2009.
- [15] Rivera JF, Gurlo T, Daval M, et al. Human-IAPP disrupts the autophagy/lysosomal pathway in pancreatic β -cell: protective role of p62-positive cytoplasmic inclusions [J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(3): 415-426. DOI: 10.1038/cdd.2010.111.
- [16] Kim KH, Lee MS. Autophagy--a key player in cellular and body metabolism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(6): 322-337. DOI: 10.1038/nrendo.2014.35.

(收稿日期: 2021-03-13)
(本文编辑: 刘欣)

(上接第 308 页)

- [32] Saberi M, Woods NB, de Luca C, et al. Hematopoietic cell-specific deletion of toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high-fat-fed mice [J]. *Cell Metab*, 2009, 10(5): 419-429. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.09.006.
- [33] Amar J, Serino M, Lange C, et al. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(12): 3055-3061. DOI: 10.1007/s00125-011-2329-8.
- [34] Thaïs CA, Levy M, Grosheva I, et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection [J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1376-1383. DOI: 10.1126/science.aar3318.
- [35] Worthington JJ, Czajkowska BI, Melton AC, et al. Intestinal dendritic cells specialize to activate transforming growth factor- β and induce Foxp3⁺ regulatory T cells via integrin $\alpha\beta$ 8 [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1802-1812. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.057.
- [36] Wang Y, Li J, Tang L, et al. T-lymphocyte responses to intestinally absorbed antigens can contribute to adipose tissue inflammation and glucose intolerance during high fat feeding [J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e13951. DOI: 10.1371/journal.pone.0013951.
- [37] Su L, Wu Z, Chi Y, et al. Mesenteric lymph node CD4⁺ T lymphocytes migrate to liver and contribute to non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Cell Immunol*, 2019, 337: 33-41. DOI: 10.1016/j.cellimm.2019.01.005.
- [38] Lalazar G, Mizrahi M, Turgeman I, et al. Oral administration of OKT3 MAb to patients with NASH, promotes regulatory T-cell induction, and alleviates insulin resistance: results of a phase II a blinded placebo-controlled trial [J]. *J Clin Immunol*, 2015, 35(4): 399-407. DOI: 10.1007/s10875-015-0160-6.
- [39] Moya-Pérez A, Neef A, Sanz Y. Bifidobacterium pseudocatenulatum CECT 7765 reduces obesity-associated inflammation by restoring the lymphocyte-macrophage balance and gut microbiota structure in high-fat diet-fed mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0126976. DOI: 10.1371/journal.pone.0126976.
- [40] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells [J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 446-450. DOI: 10.1038/nature12721.
- [41] Lukovac S, Belzer C, Pellis L, et al. Differential modulation by Akkermansia muciniphila and faecalibacterium prausnitzii of host peripheral lipid metabolism and histone acetylation in mouse gut organoids [J]. *mBio*, 2014, 5(4): e01438-14. DOI: 10.1128/mBio.01438-14.

(收稿日期: 2021-05-11)
(本文编辑: 刘欣)