

肠道菌群与肥胖发病机制的研究

向姣姣, 李国娟, 杨通艳, 黄雨婷

(南华大学附属南华医院内分泌科, 湖南 衡阳 421000)

摘要:肥胖是由遗传因素、环境因素等多种因素相互作用所致, 肥胖者往往存在肠道菌群紊乱的现象, 但目前关于肠道菌群影响肥胖的具体机制尚无定论, 可能涉及脂肪组织褐化、能量积累、炎症反应、短链脂肪酸、肠道屏障等。本文就肠道菌群影响肥胖的机制进行综述, 以期进一步阐明二者的联系, 为临床治疗肥胖提供参考。

关键词:肥胖; 肠道菌群; 脂肪组织

中图分类号: R589

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.10.017

文章编号: 1006-1959(2022)10-0070-04

Study on Intestinal Flora and Pathogenesis of Obesity

XIANG Jiao-jiao, LI Guo-juan, YANG Tong-yan, HUANG Yu-ting

(Department of Endocrinology, the Affiliated Nanhua Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421000, Hunan, China)

Abstract: Obesity is caused by the interaction of genetic factors, environmental factors and other factors. Obesity often has the phenomenon of intestinal flora disorder. However, the specific mechanism of intestinal flora affecting obesity is still unclear, which may involve adipose tissue browning, energy accumulation, inflammatory response, short chain fatty acids, intestinal barrier and so on. This article reviews the mechanism of intestinal flora affecting obesity, in order to further clarify the relationship between the two, and provide reference for clinical treatment of obesity.

Key words: Obesity; Intestinal flora; Adipose tissue

据报道^[1], 从 1975 年至 2016 年全球肥胖的人数增加了 3 倍, 且截至 2016 年, 全球共有 19 亿人超重, 6.5 亿人患有肥胖症, 显著增加了糖尿病、心血管疾病、哮喘、骨关节病和某些癌症等疾病发生的风险。肥胖是遗传与环境共同作用的结果, 但其发病的具体机制尚未明确。随着 16sRNA 技术、宏基因组学及代谢组学等技术的成熟与发展, 肠道菌群在肥胖中的作用逐渐被认识, 并且引起了学者们的广泛关注。人体肠道微生物区系含有 $10^{13} \sim 10^{14}$ 个细菌, 为构成人体细胞总数的 10 倍, 其编码的基因数为人类基因组的 150 倍^[2], 在维持人体稳态中有着十分重要的作用。2004 年, Bäckhed F 等^[3]研究发现, 无菌小鼠比常规小鼠的脂肪含量低 42%, 而在移植了特定菌群后, 无菌小鼠总脂肪含量增加, 说明肠道菌群能促进能量的吸收和储存, 其在肥胖的发生中起着不可或缺的作用, 也首次证实了肠道菌群会影响肥胖, 揭开肠道菌群与肥胖研究的序幕。后续研究表明^[4-6], 与非肥胖者相比, 肥胖患者肠道菌群发生显著变化, 主要表现在肠道菌群多样性下降、厚壁菌门与拟杆菌门的比率显著上升。肠道菌群对肥胖的影响可能涉及脂肪组织褐化、能量积累、炎症反应、短链脂肪酸等, 本文就肠道菌群影响肥胖发生的可能机制作一综述, 旨在为临床治疗肥胖提供参考。

1 肠道菌群影响肥胖发生的可能机制

1.1 脂肪组织褐化 人体内有 3 种不同类型的脂肪组织, 分别为白色脂肪组织、米色脂肪组织及棕色脂肪组织, 其中白色脂肪组织以甘油三酯的形式储存多余的能量, 导致肥胖的发生; 棕色脂肪组织通过适应性产热增加能量消耗、加速脂肪分解, 从而改善肥胖; 米色脂肪组织即为褐色化的白色脂肪组织, 有利于改善肥胖。研究发现^[7], 肠道微生物可通过影响棕色脂肪组织的活化及白色脂肪组织的褐色化从而影响肥胖, 如补充特定的肠道微生物可增加高脂喂养小鼠的褐色脂肪组织标志物 UCP-1、PRDM16、PGC-1 α 和 SIRT1 的 mRNA 的水平。Suárez-Zamorano N 等^[8]对无菌小鼠或经抗生素处理后肠道微生物区系枯竭的小鼠进行观察, 结果发现小鼠大脂肪细胞数量减少, 小脂肪细胞数量增加, 呈多房型, 染色更深, 且 UCP-1、Cidea、Pparg1 α 、Ppara 均升高, 而这些均为棕色脂肪组织的标志。但就肠道菌群对脂肪组织影响的作用机制目前仍存在争议。Suárez-Zamorano N 等^[8]研究认为, 白色脂肪组织褐色化是由 2 型细胞因子介导的, 因为无菌小鼠或经抗生素处理的肠道微生物区系枯竭小鼠在脂肪组织褐色化的同时, 腹股沟皮下脂肪组织中的 2 型细胞因子白介素-4、白介素-5 和白介素-13 显著上调, 而消除白介素-4 受体 α 基因后脂肪组织褐色化作用消失。但 Li B 等^[9]却认为, 2 型细胞因子的上调可能只是对免疫系统损伤后的补偿, 因为 2 型细胞因子的上调并不伴有脂肪组织褐色化基因的上调, 但丁酸盐灌胃却能显著增加经抗生素处理的肠道微生物区系枯竭小鼠的产热能力、促进脂肪组织褐色化, 因此他

作者简介: 向姣姣 (1997.4-), 女, 湖南保靖县人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事内分泌与代谢方面研究

通讯作者: 李国娟 (1973.11-), 女, 湖北潜江人, 博士, 主任医师, 主要从事内分泌与代谢方面研究

们提出细菌代谢物丁酸盐可能是促使褐化的主要动力。也有部分学者持有相同或类似的观点,即肠道菌群可通过特定的代谢产物影响脂肪组织褐色化。Kou G 等^[10]研究提出,益生菌通过增加体内短链脂肪酸的含量,激活 G 蛋白偶联受体 43,从而诱导白色脂肪组织褐变;且多元回归分析也表明,在控制了年龄、性别、胰岛素敏感等众多影响因素后,肠道微生物区系代谢产物乙酸对皮下脂肪组织 PRDM16mRNA 的上调有显著贡献^[11]。但 Fang C 等^[12]研究显示,脂肪组织褐色化与肠道菌群代谢产物无关,而是通过其他途径影响脂肪组织褐色化,如植物乳杆菌通过激活肩胛骨间棕色脂肪组织中的腺苷酸活化蛋白激酶途径促进脂肪组织褐化。

1.2 能量积累 肥胖是由于长期能量摄入大于能量消耗,导致体内能量蓄积。肠道菌群对能量的吸收在其中起重要作用。Goffredo M 等^[6]研究提出,肠道微生物区系可能通过产生过量的丁酸,即结肠的主要能源物质,推动能量积累,导致肥胖发生。能量积累主要体现在体内脂肪组织增多,具体表现在脂肪组织合成增强和(或)脂肪组织的氧化分解减弱。而肠道菌群在该过程中发挥着重要的作用,如植物乳酸杆菌能显著抑制脂肪生成相关蛋白基因 Acc1,减少脂肪生成^[7];发酵乳杆菌 LM1016 能增强脂肪组织的氧化磷酸化,增加能量消耗^[13];白藜芦醇-微生物区系降低脂肪生成标志物 SREBP-1c、FAS 和 SCD1 的表达,增加脂肪氧化标志物 CPT-1 α 、PDK4 和 PPAR α 的表达^[14];上述作用的具体机制尚不明确,推测可能与肠道菌群的代谢产物相关。如 Virtue AT 等^[15]实验发现,肠道微生物区系的代谢产物吡啶-3-羧酸及其衍生代谢产物吡啶硫酸盐可通过调控白色脂肪细胞 miR-181 的表达而影响能量积累。

1.3 炎症反应 肥胖的特征之一就是慢性低水平的炎症状态,这可能与内毒素的水平增高有关。内毒素为革兰阴性菌的细胞壁成分,而肥胖患者肠菌紊乱后会导致内毒素水平升高,作为主要促炎介质的内毒素入血后与内毒素结合蛋白形成复合物,而后激活免疫细胞表面的 CD14/Toll 样受体-4(TLR-4),促进炎症介质的释放及炎症的发生,且肠菌紊乱会破坏肠道屏障,增加肠道通透性,进一步促进内毒素吸收入血,加重炎症反应。此外,炎症反应还可能涉及 ROS/NF- κ B 等信号通路。肠道菌群之间的平衡及适量补充益生菌可改善炎症反应,有助于肥胖的控制,如发酵乳杆菌能显著降低炎症因子单核细胞趋化因子-1、转化生长因子- β 、干扰素- γ 、白介素-1 β 和白介素-18 的表达^[14];植物乳杆菌 HY7714 显著降低血浆中的基质金属蛋白酶-2 和基质金属蛋白酶-9,从而减轻炎症反应^[16]。以上作用可能涉及的途径包括:①通过肠道菌群代谢产物短链脂肪酸下

调炎症通路上 TLR-4 的表达,阻断 NF- κ B 信号通路,抑制白介素-6、白介素-8、白介素-12、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子的表达,促进白介素-10 等抗炎因子的产生,改善炎症反应^[17,18];②改善肠道屏障功能,减少内毒素吸收入血,减轻内毒素血症;③激活内源性大麻素系统,包括④抑制 TLR-4/miR-155/NF κ Bp65 炎症通路^[19];⑤通过 Nrf2/HO-1 途径抑制促炎型 M1 巨噬细胞的极化,下调肿瘤坏死因子- α 、白介素-6、诱导型一氧化氮合酶、趋化因子 CCL2 和趋化因子 CXCL10,激活抗炎表型 M2 巨噬细胞的表达,上调白介素-10 和精氨酸酶-1^[20];⑥干扰 ROS/NF- κ B 信号通路,减少还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的产生预防脂多糖诱导的炎症的发生^[21];⑦通过调节胆汁酸代谢参与炎症的调控^[22]。

1.4 短链脂肪酸及肠道屏障 短链脂肪酸是由结肠的厌氧菌酵解未消化吸收的碳水化合物而成,主要包括乙酸、丙酸和丁酸。Whitt J 等^[23]研究发现,高脂喂养会导致小鼠体重增加,糖耐量降低,但肠上皮细胞中的组蛋白去乙酰化酶 3(HDAC3)被破坏后上述作用消失,且在已经发生肥胖的小鼠中,破坏肠上皮细胞中 HDAC3 仍能减轻体重并改善代谢状况。短链脂肪酸作为一种经典的 HDAC3 抑制剂,可显著降低肠上皮细胞中 HDAC3 的活性,从而预防并治疗饮食诱导的肥胖。此外,肥胖会破坏肠道屏障,进一步加速肥胖的发生,而短链脂肪酸有助于改善肠道屏障^[24],增加肠道紧密连接蛋白 Claudins-7^[25]、Claudins-3 和 Claudins-4 的蛋白丰度和 mRNA 表达^[18]、减轻 ZO-1 和闭合蛋白的破坏程度;且作为一种经典的组蛋白去乙酰化酶抑制剂,短链脂肪酸同样能抑制炎症小体 NLRP3 对肠道屏障的破坏^[26]。

1.5 内源性大麻素系统(ECS) ECS 主要由花生四烯酸乙醇胺(AEA)、2-花生四烯酰甘油(2-AG)、CB1 受体(CB1R)、CB2 受体(CB2R)及其合成酶系及降解酶系组成^[27]。大量证据表明肠道菌群可直接或间接影响内源性大麻素系统的活性。Manca C 等^[28]研究证实,粪菌移植可逆转无菌小鼠 ECS 的信号,降低结肠 CB1 的表达,增加空肠 Gpr18、Gpr55(均为大麻素受体)的表达。此外,在雄性和成年雌性无菌小鼠大脑中 2-AG 的含量显著降低,成年雌性无菌小鼠大脑中 AEA 及其同系物 N-酰乙醇胺(NAEs)的含量增加^[29]。克里斯滕森菌科的相对丰度与 NAEs 呈负相关,而消化链球菌科和韦荣氏菌科的相对丰度与 NAEs 呈正相关,阿克曼氏菌与 2-AG 的同系物 2-单酰基甘油的水平呈负相关^[30]。Chevalier G 等^[31]研究发现,肠道菌群的紊乱(该实验中主要表现为乳杆菌下降)会导致 ECS 的活性下降,且在补充乳杆菌后 ECS 的活性增强。以上研究均证明了肠道菌群会影响 ECS 的活性,而 ECS 在调节食欲、脂肪代谢、

炎症、体重等方面发挥着重大作用。研究发现^[32,33],暴饮暴食患者的 AEA、2-AG 水平显著高于非暴饮暴食者,神经性厌食症患者的血浆 AEA 水平明显降低,表明了 ECS 对食欲存在正向调节作用。此外,ECS 还可影响体内脂肪的含量,激活 ECS 的总体效应^[34,35],表现为增加体内脂肪的含量,这可能是通过促进脂肪生成、抑制脂肪分解实现的。

1.6 禁食诱导脂肪细胞因子(FIAF) FIAF 又称血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)是一种脂蛋白脂酶抑制剂,可抑制甘油三酯在脂肪细胞中的沉积。总体来说,益生菌通过增加 FIAF 的水平抑制脂蛋白脂酶,减少脂肪储存,改善肥胖。Jacouton E 等^[36]观察到无菌小鼠在定植益生菌鼠李糖乳杆菌后血浆 FIAF 水平增高,小肠 FIAF 基因的表达上调,且这种作用是在过氧化物酶体增殖物激活受体的介导下实现的。但 Korecka A 等^[37]研究表明,益生菌代谢产物短链脂肪酸尤其是丁酸才是上调 FIAF 的主要因素。

1.7 胆汁酸代谢 肥胖患者表现为胆汁酸代谢紊乱,改善胆汁酸代谢有助于肥胖的控制,而肠道菌群在胆汁酸代谢中发挥着重要作用^[38],如熊去氧胆酸即为肠道细菌的代谢副产物^[39];梭状芽孢杆菌可促进小鼠肝脏胆汁酸的合成和排泄^[40]。肠道菌群可通过 TGR5/UCP1 途径促进胆汁酸代谢^[41],而后胆汁酸可能通过以下机制影响肥胖的发生:①调节 GLP-1 的合成及释放,人结肠肠内分泌细胞可同时表达 GLP-1 和 TGR5,因此通过 TGR5 途径转运的结合胆汁酸可诱导 GLP-1 的释放,增加饱腹感,延缓胃排空,控制肥胖的发生,但当胆汁酸触发 FXR/FGF19 途径后,血清 GLP-1 水平下降,将加速肥胖的发生^[42];②调节 FIAF 的分泌^[43];③参与脂肪组织褐化^[44]。

1.8 其他 除此之外,肠道微生物还可通过其他途径参与肥胖的发生发展,如参与免疫的调节^[22]、胰岛素抵抗的发生^[44]、GLP-1 及肽 YY 的释放^[45]。

2 总结

尽管有越来越多的证据表明肠道菌群与肥胖的发生发展密切相关,但其具体机制仍不明确,且肠道菌群数量丰富,每种特定的菌群在参与肥胖的发生发展中可能涉及不同的机制,进一步加大了研究的难度。因此,迫切需要更多的研究去论证肠道菌群与肥胖的关系,为肠道菌群治疗肥胖提供新靶点。

参考文献:

- [1]Dikaoui P,Bjorck L,Adiels M,et al.Obesity, overweight and risk for cardiovascular disease and mortality in young women[J].Eur J Prev Cardiol,2021,28(12):1351-1359.
- [2]Cani PD,Delzenne NM.The gut microbiome as therapeutic target[J].Pharmacol Ther,2011,130(2):202-212.
- [3]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.

[4]Hou YP,He QQ,Ouyang HM,et al.Human Gut Microbiota Associated with Obesity in Chinese Children and Adolescents[J].Biomed Res Int,2017,2017:7585989.

[5]Frost F,Storck LJ,Kacprowski T,et al.A structured weight loss program increases gut microbiota phylogenetic diversity and reduces levels of Collinsella in obese type 2 diabetics: A pilot study[J].PLoS One,2019,14(7):e0219489.

[6]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.

[7]Yin T,Bayanjargal S,Fang B,et al.Lactobacillus plantarum Shinshu N-07 isolated from fermented Brassica rapa L.attenuates visceral fat accumulation induced by high-fat diet in mice [J].Benef Microbes,2020,11(7):655-667.

[8]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.

[9]Li B,Li L,Li M,et al.Microbiota Depletion Impairs Thermogenesis of Brown Adipose Tissue and Browning of White Adipose Tissue[J].Cell Rep,2019,26(10):2720-2737,e5.

[10]Kou G,Li P,Hu Y,et al.Nobiletin activates thermogenesis of brown and white adipose tissue in high-fat diet-fed C57BL/6 mice by shaping the gut microbiota[J].FASEB J,2021,35(2):e21267.

[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,Epub 2017 Dec 29.

[12]Fang C,Kim H,Yanagisawa L,et al.Gallotannins and Lactobacillus plantarum WCFS1 Mitigate High-Fat Diet-Induced Inflammation and Induce Biomarkers for Thermogenesis in Adipose Tissue in Gnotobiotic Mice [J].Mol Nutr Food Res,2019,63(9):e1800937.

[13]Yoon Y,Kim G,Noh MG,et al.Lactobacillus fermentum promotes adipose tissue oxidative phosphorylation to protect against diet-induced obesity[J].Exp Mol Med,2020,52(9):1574-1586.

[14]Wang P,Li D,Ke W,et al.Resveratrol-induced gut microbiota reduces obesity in high-fat diet-fed mice [J].Int J Obes (Lond),2020,44(1):213-225.

[15]Virtue AT,McCright SJ,Wright JM,et al.The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation and obesity via a family of microRNAs[J].Sci Transl Med,2019,11(496):eaav1892.

[16]Nam B,Kim SA,Park SD,et al.Regulatory effects of Lactobacillus plantarum HY7714 on skin health by improving intestinal condition[J].PLoS One,2020,15(4):e0231268.

[17]Lee C,Kim BG,Kim JH,et al.Sodium butyrate inhibits the NF- κ B signaling pathway and histone deacetylation, and attenuates experimental colitis in an IL-10 independent manner [J].Int Immunopharmacol,2017,51:47-56.

[18]Yan H,Ajuwon KM.Butyrate modifies intestinal barrier function in IPEC-J2 cells through a selective upregulation of tight

- junction proteins and activation of the Akt signaling pathway[J]. PLoS One,2017,12(6):e0179586.
- [19]Ali AM,El -Tawil OS,Al -Mokaddem AK,et al.Promoted inhibition of TLR4/miR -155/ NFkB p65 signaling by cannabinoid receptor 2 agonist (AM1241),aborts inflammation and progress of hepatic fibrosis induced by thioacetamide[J]. Chem Biol Interact,2021,336:109398.
- [20]Wu Q,Ma Y,Liu Y,et al.CB2R agonist JWH-133 attenuates chronic inflammation by restraining M1 macrophage polarization via Nrf2/HO-1 pathway in diet-induced obese mice[J]. Life Sci,2020,260:120102.
- [21]Dos -Santos -Pereira M,Guimaraes FS,Del -Bel E,et al. Cannabidiol prevents LPS-induced microglial inflammation by inhibiting ROS/NF-kappaB-dependent signaling and glucose consumption[J].Glia,2020,68(3):561-573.
- [22]Hagan T,Cortese M,Rouphael N,et al.Antibiotics -Driven Gut Microbiome Perturbation Alters Immunity to Vaccines in Humans[J].Cell,2019,178(6):1313-1328,e13.
- [23]Whitt J,Woo V,Lee P,et al.Disruption of Epithelial HDAC3 in Intestine Prevents Diet -Induced Obesity in Mice[J].Gastroenterology,2018,155(2):501-513.
- [24]Diao H,Jiao AR,Yu B,et al.Gastric infusion of short-chain fatty acids can improve intestinal barrier function in weaned piglets[J].Genes Nutr,2019,14:4.
- [25]Liu J,Zhu H,Li B,et al.Beneficial effects of butyrate in intestinal injury[J].J Pediatr Surg,2020,55(6):1088-1093.
- [26]Feng Y,Wang Y,Wang P,et al.Short -Chain Fatty Acids Manifest Stimulative and Protective Effects on Intestinal Barrier Function Through the Inhibition of NLRP3 Inflammasome and Autophagy[J].Cell Physiol Biochem,2018,49(1):190-205.
- [27]Li C,Jones PM,Persaud SJ.Role of the endocannabinoid system in food intake, energy homeostasis and regulation of the endocrine pancreas[J].Pharmacol Ther,2011,129(3):307-320.
- [28]Manca C,Boubertakh B,Leblanc N,et al.Germ -free mice exhibit profound gut microbiota -dependent alterations of intestinal endocannabinoidome signaling[J].J Lipid Res,2020,61(1):70-85.
- [29]Manca C,Shen M,Boubertakh B,et al.Alterations of brain endocannabinoidome signaling in germ -free mice[J].Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids,2020,1865(12):158786.
- [30]Castonguay -Paradis S,Lacroix S,Rochefort G,et al.Dietary fatty acid intake and gut microbiota determine circulating endocannabinoidome signaling beyond the effect of body fat[J].Sci Rep,2020,10(1):15975.
- [31]Chevalier G,Siopi E,Guenin -Mace L,et al.Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system[J].Nat Commun,2020,11(1):6363.
- [32]Yagin NL,Aliasgari F,Alizadeh M,et al.Comparison of endocannabinoids levels, FAAH gene polymorphisms, and appetite regulatory substances in women with and without binge eating disorder: a cross-sectional study[J].Nutr Res,2020,83:86-93.
- [33]Piccolo M,Claussen MC,Bluemel S,et al.Altered circulating endocannabinoids in anorexia nervosa during acute and weight-restored phases:A pilot study[J].Eur Eat Disord Rev,2020,28(1):46-54.
- [34]Liu J,Godlewski G,Jourdan T,et al.Cannabinoid-1 Receptor Antagonism Improves Glycemic Control and Increases Energy Expenditure Through Sirtuin -1/Mechanistic Target of Rapamycin Complex 2 and 5'Adenosine Monophosphate -Activated Protein Kinase Signaling[J].Hepatology,2019,69(4):1535-1548.
- [35]Roger C,Buch C,Muller T,et al.Simultaneous Inhibition of Peripheral CB1R and iNOS Mitigates Obesity -Related Dyslipidemia Through Distinct Mechanisms[J].Diabetes,2020,69(10):2120-2132.
- [36]Jacouton E,Mach N,Cadiou J,et al.Lactobacillus rhamnosus CNCMI -4317 Modulates Fiaf/Angptl4 in Intestinal Epithelial Cells and Circulating Level in Mice[J].PLoS One,2015,10(10):e0138880.
- [37]Korecka A,de Wouters T,Cultrone A,et al.ANGPTL4 expression induced by butyrate and rosiglitazone in human intestinal epithelial cells utilizes independent pathways[J].Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2013,304(11):G1025-G1037.
- [38]Culpepper T,Rowe CC,Rusch CT,et al.Three probiotic strains exert different effects on plasma bile acid profiles in healthy obese adults: randomised, double-blind placebo-controlled crossover study[J].Benef Microbes,2019,10(5):497-509.
- [39]Kim DJ,Yoon SJ,et al.Ursodeoxycholic acid improves liver function via phenylalanine/tyrosine pathway and microbiome remodelling in patients with liver dysfunction[J].Sci Rep, 2018,8(1):11874.
- [40]Zhao L,Yang W,Chen Y,et al.A Clostridia-rich microbiota enhances bile acid excretion in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J].J Clin Invest,2020,130(1):438-450.
- [41]Hui S,Liu Y,Huang L,et al.Resveratrol enhances brown adipose tissue activity and white adipose tissue browning in part by regulating bile acid metabolism via gut microbiota remodeling[J].Int J Obes (Lond),2020,44(8):1678-1690.
- [42]Calderon G,McRae A,Rievaj J,et al.Ileo-colonic delivery of conjugated bile acids improves glucose homeostasis via colonic GLP-1-producing enteroendocrine cells in human obesity and diabetes[J].EBioMedicine,2020,55:102759.
- [43]Alex S,Lichtenstein L,Dijk W,et al.ANGPTL4 is produced by entero-endocrine cells in the human intestinal tract[J].Histochem Cell Biol,2014,141(4):383-391.
- [44]Kijmanawat A,Panburana P,Reutrakul S,et al.Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus: A double-blind randomized controlled trial[J].J Diabetes Investig,2019,10(1):163-170.
- [45]Rabiei S,Hedayati M,Rashidkhani B,et al.The Effects of Synbiotic Supplementation on Body Mass Index, Metabolic and Inflammatory Biomarkers, and Appetite in Patients with Metabolic Syndrome: A Triple-Blind Randomized Controlled Trial[J].J Diet Suppl,2019,16(3):294-306.

收稿日期:2021-09-29;修回日期:2021-10-18

编辑/杜帆