

综述

肠道菌群与肥胖关系的研究进展

陈卫红,苑晓琳,汪云,何丽

(中国疾病预防控制中心营养与健康所,北京 100050)

摘要:肥胖是威胁人类健康的重要慢性病之一,肠道菌群结构失调在其发生、发展中起着重要作用。肠道菌群可促进能量吸收、调控脂肪的合成和储存、诱导机体慢性低度炎症,最终导致肥胖及后续的代谢障碍。阐明肠道菌群与肥胖的关系及作用机制可能会为肥胖的防控与治疗提供新的靶点。

关键词:肠道菌群;肥胖;能量平衡;慢性低度炎症

中图分类号:R155.5;S963.21⁺¹ 文献标志码:A 文章编号:1004-8456(2015)04-0472-04

DOI:10.13590/j.cjfh.2015.04.026

Research progress of the relationship between gut microbiota and obesity

CHEN Wei-hong, YUAN Xiao-lin, WANG Yun, HE Li

(Institute For Nutrition and Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention,
Beijing 100050, China)

Abstract: Obesity has become one of the important chronic disease which threatens the human health, and gut microbiota play an important role in the occurrence and development of obesity. Proposed mechanisms for the role of gut microbiota include the increase of energy harvest from the diet, regulation synthesis and storage of fat, induction chronic low-grade inflammation, eventually leading to obesity and subsequent metabolism disorders. Elucidating the mechanism of the intestinal flora in obesity may provide new targets for the prevention and treatment of obesity.

Key words: Gut microbiota; obesity; energy homeostasis; chronic low-grade inflammation

肥胖已成为全球的公共卫生问题之一,无论是发达国家还是发展中国家,肥胖的发生率都呈现明显的上升趋势。全国营养和健康状况调查结果显示^[1],随着我国居民的膳食结构及生活方式变化,营养相关的慢性非传染性疾病患病率增加,已成为威胁我国居民健康的突出问题。有研究表明^[2],肥胖与糖尿病、高血压、血脂异常、癌症等慢性病密切相关。然而,肥胖的病因至今尚未完全明确,一般认为肥胖的发生是能量摄入和消耗不平衡的结果,与遗传、膳食模式、体力活动等有关。近些年研究提示^[3-4],不合理的膳食因素导致的肠道菌群结构失调在肥胖及相关慢性病的发生、发展中发挥重要作用。本文概述了肠道菌群与肥胖及其相关慢性病关系的研究进展,期望对肥胖病因及相关慢性病的防控研究提供参考。

1 肠道菌群概述

人体肠道内寄生着数量繁多的微生物,据估计成人肠道内的微生物数量高达 10^{14} ,接近人体体细胞数量的10倍,含有的基因数目约是人体自身基因的100倍,具有人体自身不具备的代谢功能^[5]。16S rRNA测序研究显示肠道菌群主要由6个细菌门构成:厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、疣微菌门、梭杆菌门,其中拟杆菌门和厚壁菌门为主要优势菌群^[6]。

肠道菌群结构复杂,功能多样,是人体代谢的重要参与者,为人类代谢过程提供底物、酶和能量;同时代谢产生的短链脂肪酸等促进人体上皮细胞生长与分化,并为人体提供多种维生素和必需氨基酸,参与各种离子的吸收;分解体内一些有毒有害物质,参与炎症反应等。在不同宿主个体间,不同微生物类群的相对含量和菌株种类存在着很大差异。影响微生物菌群差异的因素包括宿主的年龄、所居地域、生理状况、饮食习惯等因素。其中膳食因素是影响肠道微生物的重要因素之一,由于膳食模式的不同,不同人群摄入的膳食成分存在差异,由此导致的肠道微生物组成、结构与功能也会存在

收稿日期:2015-03-29

作者简介:陈卫红 女 助理研究员 研究方向为营养与慢性病

E-mail:cwh888@126.com

通讯作者:何丽 女 研究员 研究方向为营养与慢性病

E-mail:he_li_capm@126.com

较大差异。正常情况下,肠道菌群与人体内外环境始终维持着动态平衡,一旦这种平衡被打破,将发生肠道微生物结构失调,进而导致肥胖及相关代谢性疾病的发生和发展。

2 肠道菌群与肥胖

一项针对 292 名丹麦人的肠道菌群研究结果显示^[7],肥胖人群的肠道菌群数量和多样性明显降低,而引起消化道乃至整个身体发生轻度炎症的菌群占优势,导致体重增长加剧。为了降低遗传因素和生活环境对肠道菌群结构的影响,Turnbaugh 等^[8]对同卵或异卵双生双胞胎的肠道菌群进行分析,发现肥胖者体内 75% 的肠道微生物基因来源于放线菌;而体重正常者 42% 的肠道微生物基因来源于拟杆菌门,这些细菌参与碳水化合物、脂质和氨基酸代谢。动物试验表明^[9],肥胖小鼠的肠道微生物促进饮食中能量吸收,与移植瘦小鼠肠道微生物的无菌小鼠相比,移植肥胖小鼠肠道微生物者体脂肪明显增加,该研究证实了肠道菌群是肥胖病理生理学的致病因素之一。以上研究结果提示肥胖与肠道菌群结构密切相关,是引起肥胖等相关慢性病的重要致病因子。一项对 3~6 岁欧洲儿童(西方饮食结构)及非洲儿童(植物性饮食结构)的肠道微生物研究表明^[4],相比于欧洲儿童,非洲儿童肠道微生物种群中拟杆菌门明显升高,而厚壁菌门明显降低;普氏菌(*Prevotella*)和 *Xylanibacter* 菌仅存在于非洲儿童体内,这些细菌可以分解膳食纤维和木聚糖产生短链脂肪酸,而非洲儿童大肠杆菌和志贺菌数量明显降低,由该研究结果推测,肠道微生物与非洲儿童富含多糖的膳食模式共进,菌群所需能量主要来源于膳食纤维,同时保护他们远离炎症和慢性病。由此可见,膳食因素是改变肠道微生物的重要因素之一,不同人群由于膳食模式的不同,由此引起的肠道微生物组成、结构与功能也会存在较大差异。ZHANG 等^[10]研究了高脂饮食和正常饮食分别对同一品系野生型与 *Apoa-1* 基因敲除(葡萄糖耐量受损)小鼠的肠道菌群和代谢的影响,发现饮食对肠道菌群变化的贡献达到 57%,而遗传背景对肠道菌群变化的贡献不超过 12%,高脂饲料可以使有益菌减少甚至消失,使致病菌增加,从而促进代谢综合征的发生和发展,该研究证明了饮食结构是塑造肠道菌群的重要因素。在对肥胖患者的临床研究中^[11],从一位重度肥胖患者肠道内分离到一种可产生毒素的肠杆菌,且占到肠道总菌量的 1/3 以上,经饮食干预后,患者体内这种细菌量下降到检测下限,患者体重明显下降,高血糖、高血压症

状得以改善。将分离的这种肠杆菌接种到无菌小鼠可诱导动物发生严重的肥胖症和胰岛素抵抗,同时内毒素载量增加,炎症状况加重,该研究首次证明在一定的饮食条件下,细菌可以成为导致宿主发生肥胖症的直接原因。以上研究均表明,肥胖与肠道菌群结构失调密切相关,而膳食模式在肠道菌群的结构和组成上发挥着重要作用。

3 肠道菌群与能量代谢平衡

肠道菌群可从两个方面影响机体的能量代谢平衡,一方面是能够通过编码大量的糖苷水解酶,发酵食物中宿主自身不能消化的多糖,将其转化为单糖和短链脂肪酸,增加了从食物中吸收能量的能力;另一方面通过调控基因表达来调节脂肪代谢,从而影响能量在机体内的贮存。肠道最常见的拟杆菌具有发酵碳水化合物、参与多糖代谢等诸多功能,对人体代谢具有重要作用。研究者对肠道优势菌株多形拟杆菌进行全基因组测序,发现全长为 6.26 Mb 的菌群基因组能够编码大量碳水化合物代谢相关的蛋白质和酶,包括 163 个植物多糖结合蛋白的外膜同源蛋白,226 个糖苷水解酶和 15 个多糖裂解酶^[12-13]。对肥胖和瘦型小鼠肠道微生物进行宏观基因组学和生化分析发现,肥胖小鼠肠道微生物组成中与能量吸收相关的菌群所占比例增加,这些细菌能够降解膳食不可消化的多糖,产生短链脂肪酸(乙酸,丙酸和丁酸),一方面使宿主从膳食中获取能量增加,另一方面短链脂肪酸与 G 蛋白偶联受体 41(GPR41)和 43(GPR43)结合,调控能量平衡和脂肪-胰岛素信号通路^[9,14]。这些短链脂肪酸也可以为肠道细胞提供充足的养分,保证肠道的正常生理功能,降低肠道通透性,减少血液中的细菌抗原载量,缓解慢性炎症,提高胰岛素敏感性^[3]。

肠道菌群还可以通过调控小鼠基因表达来调节脂肪代谢,肠道无菌小鼠被接种普通小鼠的正常盲肠细菌后,在减少食物摄入量情况下,体脂肪却增加了 60%,并且出现了胰岛素抵抗。对其作用机制研究发现肠道菌群可促进肠内单糖的吸收,抑制肠上皮中的禁食脂肪细胞因子(*fiaf*)的表达,促进肝内脂肪合成,从而使机体过度合成和积累脂肪。研究者还发现即使给无菌小鼠饲喂高脂高糖类似西方膳食模式的饲料也不会发胖,无菌小鼠的肠道里 *fiaf* 基因不需要饥饿诱导,是持续表达的,因此动物不能有效积累脂肪^[15-16]。而 *fiaf*^{-/-} 敲除无菌小鼠如同普通小鼠一样,对高脂饲料失去抵抗,很快发展成肥胖。无菌小鼠即使吃高脂饲料也不会发胖还与磷酸化的腺嘌呤核糖核苷酸(AMP)活化蛋白激

酶(AMPK)及下游脂肪氧化蛋白酶(乙酰辅酶A羧化酶和左旋肉碱棕榈酰转移酶)水平升高密切相关。因此,无菌小鼠抵抗饮食诱导的肥胖,通过以下两条途径实现:一是提高 *fiat* 基因的表达水平,二是增加 AMPK 的活性。由此可见,肠道微生物是影响肠道能量吸收和机体代谢的重要因素,通过调控宿主脂肪合成和储存以及代谢相关基因的表达参与肥胖的发生病理学机制。

4 肠道菌群与慢性低度炎症

肥胖是一种低度炎症反应,在高脂饮食导致的肥胖小鼠中,肌肉、肝脏和脂肪组织中多种炎症因子的表达量增加,如白细胞介素 1(interleukin 1, IL-1)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)和白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6),这些因子参与胰岛素抵抗的形成,但是引起炎症反应的因素一直存在争议。有研究显示^[17],肠道内革兰阴性菌细胞壁组成成分脂多糖(LPS)引起的慢性低度炎症在肥胖及相关慢性病的发生发展中起着重要作用。高脂饲料喂养的小鼠血浆内 LPS 浓度比普通饲料喂养的升高 2~3 倍,出现了代谢性内毒素血症,同时肠道内产生 LPS 的细菌比例升高。把提纯的 LPS 注射给正常小鼠,使其血液中 LPS 水平与高脂饲喂组 LPS 水平相同,结果两组小鼠的炎症反应和肥胖程度相似,并且都有了胰岛素抵抗。更重要的是,把低剂量的 LPS 注射给 *CD14* 基因敲除的小鼠,不会引起炎症反应,也没有发生肥胖和胰岛素抵抗。进一步的研究揭示^[18-19],肠道菌群结构失调使肠道通透性增加,由肠道进入外周血循环中的 LPS 浓度升高, LPS 与受体 *CD14* 形成免疫复合物并被免疫细胞表面的 Toll 样受体 4(TLR4)受体识别,通过系列信号传递,刺激产生多种炎症因子的表达,引起机体慢性低度炎症,进而导致肥胖和胰岛素抵抗。这些研究表明,肠道菌群结构失调引起的内毒素血症而导致的慢性低度炎症是促使肥胖等代谢紊乱的重要因素。FEI 等^[11]发现一种可以产生内毒素的肠杆菌在肥胖患者肠道中过度生长,经过干预和治疗后,随着该细菌丰度明显下降直至检测不出,患者外周血中的内毒素载量降低,炎症减轻;并且临床指标得以改善,体重下降,血糖和血压恢复正常。

5 小结

肠道菌群与肥胖等慢性病的发生、发展密切相关,成为近年来的研究热点。肠道菌群影响肠道能

量吸收、机体脂肪的合成与代谢,其结构失调可引起代谢性内毒素血症,经过系列信号传导释放炎症因子,产生慢性低度炎症,进而诱发肥胖等代谢性疾病。然而,目前大多数研究结果仅来源于动物模型,在人体内的作用及作用机制研究较少,一些人体研究的样本量较小,而且人体肠道菌群组成复杂,其结构和功能受多种因素影响。因此,如果能阐明肠道菌群结构和组成与肥胖的关系及作用机制,可为肥胖及相关慢性病的预防和治疗提供新的靶点。

参考文献

- [1] 杨晓光,翟凤英,朴建华,等. 中国居民营养状况调查[J]. 中国预防医学杂志,2010,11(1):5-7.
- [2] Mackay J, Mensah G A, Mendis S, et al. The atlas of heart disease and stroke[M]. Geneva:WHO,2001:5-6.
- [3] 赵立平,张晨虹,费娜,等. 以肠道菌群为靶点的代谢病营养干预研究进展[J]. 中国食品学报,2014,14(1):1-5.
- [4] De Filippo C, Cavalieri D, Di P M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2010,107(33):14691-14696.
- [5] 翟齐啸,田丰伟,王刚. 肠道微生物与人体健康的研究进展[J]. 食品科学,2013,34(15):337-341.
- [6] Eckburg P B, Bik E M, Bernstein C N, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora[J]. Science,2005,308(5728):1635-1638.
- [7] Le C E, Nielsen T, QIN J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers[J]. Nature,2013,500(7464):541-546.
- [8] Turnbaugh P J, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins [J]. Nature, 2009, 457(7228):480-484.
- [9] Turnbaugh P J, Ley R E, Mahowald M A, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. Nature,2006,444(7122):1027-1031.
- [10] ZHANG C H, ZHANG M H, WANG S Y, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice[J]. ISME J,2010,4(2):232-241.
- [11] FEI N, ZHAO L P. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice[J]. ISME J,2013,7(4):880-884.
- [12] 许建慧,邹大进. 肠道菌群与肥胖[J]. 药品评价,2013,10(21):15-18.
- [13] XU J, Bjursell M K, Himrod J, et al. A genomic view of the human-*Bacteroides* thetaiotaomicron symbiosis [J]. Science, 2003,299(5615):2074-2076.
- [14] Kimura I. Host energy regulation via SCFAs receptors, as dietary nutrition sensors, by gut microbiota [J]. Yakugaku Zasshi, 2014,134(10):1037-1042.
- [15] Bäckhed F, Manchester J K, Semenkovich C F, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2007,104(3):979-934.

- [16] Bäckhed F, DING H, WANG T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(44):15718-15723.
- [17] Cani P D, Amar J, Iglesias M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. Diabetes, 2007, 56(7):1761-1772.
- [18] Janssens S, Beyaert R. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition[J]. Clin Microbiol Rev, 2003, 16(4):637-646.
- [19] Velloso L A, Folli F, Saad M J. TLR4 at the crossroads of nutrients, gut microbiota and metabolic inflammation[J]. Endocr Rev, 2015, 26(3):245-271.

· 资讯 ·

国家食品药品监督管理总局关于进一步加强 食品安全复检监督工作的通告

(2015年第37号)

为保证食品安全监督抽检中的复检工作过程规范,复检结果准确、可靠,现就有关工作通告如下:

一、对食品药品监督管理部门抽检结果有异议提出复检申请的生产经营企业,应当在提出复检申请的同时,将相关情况告知组织监督抽检的部门;并在复检机构同意复检之日起3个工作日内,向组织开展监督抽检的部门和初检机构提交复检机构名称、资质证明文件、联系人及联系方式、复检申请书、复检机构同意受理复检的书面材料等资料。

二、复检机构不得接受有委托检验关系的申请人的复检申请。

三、复检机构不得无故拒绝复检申请。

四、复检样品应当由复检机构、初检机构和复检申请人共同签字或盖章予以确认;由组织抽检的监管部门指定专人送达复检机构,并由复检机构专门保管;样品运输过程应当符合相关标准或样品标示的储存条件。复检机构应当做好复检样品接收记录。

五、复检应当使用相关标准规定的仲裁方法,无仲裁方法的,应当使用更为灵敏、精确的检验方法。复检机构应当采取拍照或录像等方式对复检过程进行记录,记录的内容应当包括复检样品状态、拆封情况、样品前处理、检验关键点等情况。初检机构可对复检过程进行观察,复检机构应当予以配合。

六、复检结束后,复检机构应当出具被检样品是否合格的检验结论。

七、复检申请人应当在提出复检申请之日起20个工作日内向组织或者委托实施监督抽检的食品药品监管部门提交复检报告。逾期不提交的,视为复检结论同初检结论一致。

八、组织抽检的食品药品监督管理部门应当对复检工作进行监督,发现复检机构有不符合相关检验要求的行为,要求其改正;对拒不改正的,通知其终止复检,并向社会公布。

九、对不执行本通告相关要求的复检机构,国家食品药品监管总局通报国家认证认可监督管理委员会,并依照有关规定撤销其复检机构资质并向社会公告。对复检机构在复检过程中存在的其他违法违规行为,由相关部门依法依规进行处置,涉嫌犯罪的依法移送司法机关。

十、复检机构被要求终止复检的,复检申请人可在法定期限内申请更换复检机构。更换复检机构的,应当遵守本通告相关规定。

十一、本通告适用于新修订《中华人民共和国食品安全法》实施前的复检工作,自公布之日起实施。

特此通告。

(相关链接:<http://www.cfd.gov.cn/WS01/CL1598/124861.html>)

食品药品监管总局

二〇一五年七月二十一日