

肠道菌群改变与儿童肥胖症发生机制的研究进展

赵俊贤¹, 宋文惠²

1. 山西医科大学, 山西 太原 030000; 2. 山西省儿童医院妇幼保健院, 山西 太原 030001

摘要: 肥胖症是由多种因素相互作用引起, 其中许多研究发现肠道菌群的改变与儿童肥胖症的发生有关, 肠道菌群改变可能通过影响机体能量代谢、脂肪储存、炎症等机制对宿主机体产生作用, 对其相关机制的研究为预防及治疗儿童肥胖症提供新的视角。

关键词: 肠道菌群; 儿童; 肥胖症; 短链脂肪酸

中图分类号: R 723.14 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)08-1119-03

肥胖症是在多种因素相互作用下体内脂肪过多积聚和(或)分布发生改变、体重增加, 是一种慢性的、复发的、渐进性的疾病过程^[1]。肥胖症是一种全球性流行病, 调查显示儿童肥胖症的患病率持续增加, 在一些国家, 其增长率甚至高于成人肥胖症, 其原因有社会经济水平的提高、久坐少动的生活方式、饮食习惯的改变等, 且环境因素和遗传易感性共同参与影响^[2]。肥胖不仅增加儿童的心理社会困扰, 影响儿童自尊心及生活质量, 而且与代谢紊乱、代谢综合征发生有密切关联, 使 2 型糖尿病、心血管疾病(如高血压、高脂血症)、呼吸疾病(如哮喘、睡眠呼吸暂停综合征)、消化疾病(如非酒精性脂肪肝)、全因死亡率等的风险大大增加^[3]。研究发现, 肠道菌群的改变可能与肥胖的发生与维持相关, 由此可能通过改变肠道菌群为预防和逆转肥胖症提供新的干预治疗途径^[4]。

微生物群是存在于人体如胃肠道、皮肤、口腔、呼吸系统和阴道等不同区域的复杂生态系统, 由细菌、病毒、原生动物和真菌组成, 其中绝大部分微生物存在于胃肠道中, 在与宿主的互利共生中维持宿主健康, 除参与胃肠道消化外, 还参与维持多种生化、生理机制, 如代谢平衡、氨基酸和神经递质合成、胆汁酸代谢、维生素产生、防御病原体 and 调节功能等^[5]。有观点认为肠道微生物的定植组成开始于产前, 其受到遗传学影响通过母亲传给胎儿, 出生后的定植进行及平衡稳态的维持受到包括分娩方式、饮食(包括早期喂养方式)、卫生、生活方式、疾病以及药物(如抗生素暴露)等多种因素的影响, 随着人的生长发育, 肠道微生物群也渐成熟稳定, 而肠道微生物群组成改变失衡、稳态破坏, 与宿主关系产生变化, 将会影响机体健康甚至参与一些疾病的发展进程^[6]。研究发现, 肠道微生物群失调改变可影响肠道通透性及肠道内信号通路, 从能量的获取和消耗、脂肪储存、炎症等多方面影响宿主代谢, 肠道微生物群恢复到健康状态或能改善肥胖相关状态^[5,7]。基因测序技术的发展使人类肠道微生物群的结构组成分析更加明确, 其中肠道细菌占肠道微生物群的大部分, 主要的三门类细菌有拟杆菌门(卟啉单体, 普雷沃菌属)、厚壁菌门(反刍球菌、梭菌属和真细菌)、放线杆菌(双歧杆菌), 而乳酸杆菌、链球菌和大肠杆菌在肠道中的数量相对较少^[8]。而近年来对肥胖症

儿童肠道菌群的研究发现, 其肠道菌群的结构组成发生了改变。Ridaura 等^[9]研究显示, 将肥胖成人的肠道菌群移植到正常体重的无菌小鼠体内, 小鼠产生肥胖表型, 体重迅速增加。Riva 等^[10]通过对 42 位肥胖儿童肠道菌群进行分析发现, 肥胖儿童较正常同龄儿童的厚壁菌门细菌占比较多, 而拟杆菌门的细菌占比较少。有研究以高脂饮食对 C57BL/6J(C57J)和 C57BL/6N(C57N)两种不同小鼠进行喂养相同时间, 结果 C57N 小鼠肥胖, 而 C57J 小鼠不引起肥胖, 对肠道菌群进行化验分析发现, 菌门组成上如厚壁菌门、脱铁杆菌门等有差异, 考虑肠道菌群可能作用于肥胖易感性^[11]。另一项研究显示, 肥胖症儿童的厚壁菌门/拟杆菌门的比例较高, 乳酸杆菌和葡萄球菌也较丰富, 且与炎症标志物及能量摄入相关^[12]。

1 肠道菌群与能量代谢、脂肪储存

生理结构上, 肠道菌群可通过增加小肠绒毛毛细血管的密度影响肠上皮发育, 从而影响肠道生理作用及肠道运动, 促进饮食中热量的摄取和消耗^[13]。

短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是在盲肠和近端结肠由肠道微生物对膳食纤维、少量的蛋白质和多肽的厌氧分解发酵所产生的一种不稳定脂肪酸, 主要包括乙酸、丙酸、丁酸, 对宿主的能量代谢产生影响, SCFAs 可通过肠道黏膜细胞或循环转移作为能量来源途径, 为机体提供重要的热量及能量, 调节能量平衡并充当信号分子^[14]。丙酸和丁酸可通过互补机制激活肠糖异生(intestinal gluconeogenesis, IGN)作用于肠道黏膜维持能量和葡萄糖稳态^[15], 而 SCFAs 的远端效应则表现为乙酸是胆固醇合成的前体物质, 丙酸介导刺激产生肝脏糖异生、脂质从头合成和蛋白质合成^[16]。有研究表明, SCFAs 与 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)GPR41 相互作用, 可增加肠内分泌细胞衍生激素的循环水平, 该激素可以抑制肠道运动、增加 SCFA 的吸收^[17]。Kimura 等^[18]对小鼠研究发现, SCFAs 可激活 GPR43 抑制胰岛素信号转导及脂质积累, 脂肪组织及肠道上皮组织表达 G 蛋白偶联受体、游离脂肪酸受体(recombinant free fatty acid receptor, FFAR)如 FFAR2、FFAR3, SCFAs 与其作用可促进结肠细

胞分泌胰高血糖素样肽-1 (glucose-lowering peptide-1, GLP-1)、脂肪细胞释放瘦素等^[19]。另一方面, SCFA 作为能量代谢和合成代谢过程的重要底物, 通过对糖酵解及刺激脂肪生成或糖异生的抑制作用, 在呼吸链中提供还原当量, 对碳水化合物和脂类的组织代谢进行调控, 可部分地降低氧化 ATP 合成的功效^[20]。在一项研究中, 墨西哥肥胖及超重儿童较正常儿童粪便中丙酸及丁酸浓度降低, 且肠道菌群的丰度也发生改变, 如厚壁菌门、粪杆菌属、粪球菌属等^[21]。与正常儿童相比, 在肥胖儿童中, 有更多的细菌对碳水化合物进行发酵, 使得 SCFAs 生物合成的速度增加, 为宿主提供了额外的能量来源, 最终储存为脂类或葡萄糖^[22]。

肠道表达的禁食诱导脂肪细胞因子 (fasting-induced adipocyte factor, FIAF) 是一种循环脂蛋白脂酶 (Lipoprotein lipase, LPL) 抑制剂, 肠道菌群对 FIAF 的抑制作用使甘油三酯减少分解为游离脂肪酸, 促使甘油三酯在脂肪细胞中沉积^[23]。在脂类代谢中, 肠道菌群还可通过将胆碱转变为三甲胺影响胆碱的生物利用度, 并通过极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 间接影响磷脂酰胆碱的产生和肝脏甘油三酯的转运^[24]。

肠道微生物通过调节胆汁酸受体法尼酯衍生物 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 参与高脂饮食诱导的肥胖表型, 负责调节胆汁酸的合成和肝脏甘油三酯的积累^[25], 而胆汁酸代谢, 包括游离及结合胆汁酸, 是肥胖相关变化的因素之一, 胆汁酸在体内具有调节葡萄糖、脂质和能量代谢多种生物学作用, 能够影响体重和胰岛素抵抗^[26]。腺苷一磷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 主要表达于骨骼肌、大脑和肝脏, 可影响代谢应激 (如缺氧、葡萄糖剥夺、运动), 肠道微生物群可抑制 AMPK 的释放, 对线粒体脂肪酸氧化下调, 对脂肪生成、胆固醇和甘油三酯合成有促进作用^[17]。

2 肠道菌群与低度炎症

人们普遍认为肥胖与外周组织中的低度炎症和循环相关, 肠道菌群失调作用于肠道黏膜, 可破坏肠道上皮屏障完整性, 使得肠道通透性发生改变, 炎症因子的释放可刺激慢性炎症反应^[27]。胃肠道微生物影响 T 细胞群分化为不同类型的辅助细胞 (Th1、Th2 和 Th17) 或调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs)^[28], Th1 和 Th2 细胞分化后具有稳定的分泌谱, Th17 细胞是 TCD4⁺ 细胞的亚群, 分泌多种细胞因子, 参与炎症反应、影响免疫稳态^[29]。肠道菌群失调可以通过增加肠道革兰阴性菌细胞壁组分脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS), LPS 进入组织循环, 引起免疫反应, 影响胰岛素信号通路, 促进胰岛素抵抗和肥胖的产生^[30], 其中炎症因子的产生通过 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLR) 和关键炎症级联的主要调节因子核因子 κ (nuclear factor-activated kappa light chain enhancer in B cells, NF- κ B) 进行调控。有研究表明 LPS 与巨噬细胞上的 TLR4 受体结合, 可以激活炎症标志物的产生, 这一过程与抑制胰岛素分泌和降低胰腺和十二指肠同源盒 1 (pancreatic duodenal homeobox 1, PDX1) 的基因表达而损害胰腺 β 细胞有

关^[31]。一项对墨西哥肥胖儿童及青少年的研究显示, 其血脂及 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 的异常, 使得内皮功能障碍 (endothelial dysfunction, EDF) 标记物的高表达, 从而影响内皮功能, 并与肠道微生物群的变化有关^[32]。

3 结 语

肠道菌群的组成及改变作用于肥胖症的发生发展进程, 虽然其相关性的一些具体代谢相互作用及分子机制仍不是十分明确, 但对其的研究可能对利用肠道菌群修复肥胖引起的代谢紊乱、辅助防治肥胖症、个体化医疗保健等提供新的视角。肠道菌群的复杂多样性及对肥胖症病因的探讨注定我们还有很长的探索之路。

参考文献

- [1] Bray GA, Kim KK, Wilding JPH, et al. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation [J]. *Obes Rev*, 2017, 18(7): 715–723.
- [2] GBD Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1): 13–27.
- [3] Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome [J]. *Cardiol Res Pract*, 2014, 2014: 943162.
- [4] Lee P, Yacyshyn BR, Yacyshyn MB. Gut microbiota and obesity: an opportunity to alter obesity through faecal microbiota transplant (FMT) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(3): 479–490.
- [5] Pascale A, Marchesi N, Marelli C, et al. Microbiota and metabolic diseases [J]. *Endocrine*, 2018, 61(3): 357–371.
- [6] Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life [J]. *Microb Ecol Health Dis*, 2015, 26: 26050.
- [7] Shen J, Obin MS, Zhao LP. The gut microbiota, obesity and insulin resistance [J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(1): 39–58.
- [8] Azad MAK, Sarker M, Li TJ, et al. Probiotic species in the modulation of gut microbiota: an overview [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 9478630.
- [9] Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice [J]. *Science*, 2013, 341(6150): 1241214.
- [10] Riva A, Borgo F, Lassandro C, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations [J]. *Environ Microbiol*, 2017, 19(1): 95–105.
- [11] Walker A, Pfizner B, Neschen S, et al. Distinct signatures of host-microbial meta-metabolome and gut microbiome in two C57BL/6 strains under high-fat diet [J]. *ISME J*, 2014, 8(12): 2380–2396.
- [12] Bervoets L, Van Hoorenbeek K, Kortleven I, et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study [J]. *Gut Pathog*, 2013, 5(1): 10.
- [13] Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes [J]. *Annu Rev Med*, 2011, 62: 361–380.
- [14] Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, et al. Intestinal short

- chain fatty acids and their link with diet and human health[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7:185.
- [15] De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits[J]. *Cell*, 2014, 156(1/2):84-96.
- [16] Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(10):577-591.
- [17] Samuel BS, Shaito A, Motoike T, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(43):16767-16772.
- [18] Kimura I, Ozawa K, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43[J]. *Nat Commun*, 2013, 4:1829.
- [19] Chambers ES, Morrison DJ, Frost G. Control of appetite and energy intake by SCFA: what are the potential underlying mechanisms? [J]. *Proc Nutr Soc*, 2015, 74(3):328-336.
- [20] Schönfeld P, Wojtczak L. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism; the cellular perspective[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(6):943-954.
- [21] Murugesan S, Ulloa-Martínez M, Martínez-Rojano H, et al. Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34(7):1337-1346.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Dumas ME, Barton RH, Toye A, et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(33):12511-12516.
- [25] Parséus A, Sommer N, Sommer F, et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor[J]. *Gut*, 2017, 66(3):429-437.
- [26] Li TG, Owsley E, Matozel M, et al. Transgenic expression of cholesterol 7 α -hydroxylase in the liver prevents high-fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice[J]. *Hepatology*, 2010, 52(2):678-690.
- [27] Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier[J]. *Gut*, 2016, 65(2):330-339.
- [28] Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis [J]. *Mol Syst Biol*, 2010, 6:392.
- [29] Rossi M, Bot A. The Th17 cell population and the immune homeostasis of the gastrointestinal tract [J]. *Int Rev Immunol*, 2013, 32(5/6):471-474.
- [30] Caricilli AM, Saad MJ. Gut microbiota composition and its effects on obesity and insulin resistance[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2014, 17(4):312-318.
- [31] Rodes L, Khan A, Paul A, et al. Effect of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2013, 23(4):518-526.
- [32] Nirmalkar K, Murugesan S, Pizano-Zárate ML, et al. Gut microbiota and endothelial dysfunction markers in obese mexican children and adolescents[J]. *Nutrients*, 2018, 10(12):E2009.

收稿日期:2019-02-10 修回日期:2019-03-05 编辑:王国品

(上接第 1118 页)

- [26] Mödlin M, Forstner C, Hofer C, et al. Electrical stimulation of denervated muscles: first results of a clinical study [J]. *Artif Organs*, 2005, 29(3):203-206.
- [27] Helgason T, Gargiulo P, Jóhannesdóttir F, et al. Monitoring muscle growth and tissue changes induced by electrical stimulation of denervated degenerated muscles with CT and stereolithographic 3D modeling[J]. *Artif Organs*, 2005, 29(6):440-443.
- [28] 徐建广, 顾玉东, 屠永全, 等. 被动活动对失神经支配骨骼肌萎缩的影响[J]. *中华显微外科杂志*, 2003, 26(3):210-211.
- [29] Wang W, Li DS, Li Q, et al. Erythropoietin promotes peripheral nerve regeneration in rats by upregulating expression of insulin-like growth factor-1 [J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11(2):433-437.
- [30] Pitts AF, Miller MW. Expression of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and neurotrophin-3 in the somatosensory cortex of the mature rat: coexpression with high-affinity neurotrophin receptors [J]. *J Comp Neurol*, 2000, 418(3):241-254.
- [31] 杨欢欢, 田海山, 李校堃, 等. 成纤维细胞生长因子 22 (FGF22) 的研究进展 [J]. *中国生物工程杂志*, 2017, 37(5):113-117.
- [32] Hsieh PS, Bochinski DJ, Lin GT, et al. The effect of vascular endothelial growth factor and brain-derived neurotrophic factor on cavernosal nerve regeneration in a nerve-crush rat model [J]. *BJU Int*, 2003, 92(4):470-475.
- [33] Hankinson HL, Wilson CB. Use of the operating microscope in anterior cervical discectomy without fusion [J]. *J Neurosurg*, 1975, 43(4):452-456.
- [34] 徐向阳, 顾玉东. 小剂量氨毒素对失神经支配肌萎缩的抑制作用 [J]. *上海医科大学学报*, 1996, (6):408-410.
- [35] 张赛, 周岚, 梅晓云. 补阳还五汤对失神经肌萎缩大鼠 NGF 分泌的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(6):1281-1283.
- [36] 庞水发, 汪华侨, 卢晓林, 等. 胚胎运动神经元移植对失神经肌肉影响的实验研究 [J]. *中华显微外科杂志*, 2001, 24(4):284.
- [37] Hoyng SA, de Winter F, Gnani S, et al. A comparative morphological, electrophysiological and functional analysis of axon regeneration through peripheral nerve autografts genetically modified to overexpress BDNF, CNTF, GDNF, NGF, NT3 or VEGF [J]. *Experimental Neurology*, 2014, 261:578-593.

收稿日期:2018-12-30 修回日期:2019-01-15 编辑:王国品