【药物开发】　·综 述·

肠道菌群失调诱导肥胖发生发展的机制研究进展

许文琦[1,2]，王　生[1,2]，王　艳[1,2]，梅其炳[1,2,3]，刘　莉[1,2,3]*

（1. 中国医药工业研究总院，上海 200040；2. 上海医药工业研究院创新药物与制药工艺国家重点实验室，上海 200437；
3. 上海市生物物质成药性评价专业技术服务平台，上海 200437）

摘要：正常肠道菌群参与营养物质代谢、免疫调节以及神经系统发育等多种重要的生理过程，基因及环境因素改变可引起肠道微生态失衡，进而导致机体多种生理活动紊乱，诱发和促进肥胖及相关代谢综合征的发生发展。肥胖患者罹患糖尿病、心血管疾病及肿瘤等的风险增加。以往对肥胖的认知主要围绕脂肪代谢的机制展开，逆转肠道菌群失调能有效改善肥胖及其相关代谢性疾病，但是对肠道菌群失调介导肥胖发生的机制尚无明确系统的认识，临床上针对改善肥胖尚无理想的药物。本文概述近年来国内外研究肠道菌群失调在肥胖发生发展中的作用机制，以期为调节肠道菌群失调，改善肥胖症状的研究思路提供理论依据。

关键词：肠道菌群失调；肥胖；发病机制

中图分类号：R36　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）06-0417-05

DOI：10.13683/j.wph.2018.06.013

Mechanism of intestinal microbiota disorder inducing obesity development

XU Wen-qi[1,2], WANG Sheng[1,2], WANG Yan[1,2], MEI Qi-bing[1,2,3], LIU Li[1,2,3]*

(*1. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040; 2. State Key Laboratory of New Drug and Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437; 3. Shanghai Professional and Technical Service Center for Biological Material Druggability Evaluation, Shanghai 200437, China*)

Abstract: Normal intestinal microbiota is involved in many important physiological processes such as the nutrient metabolism, immune regulation and nervous system development. However, the change of genes and environmental factors can cause intestinal microecological imbalances, which can lead to a variety of physiological activity disorders including obesity development and related metabolic syndromes. The obesity patients have a higher risk of suffering from diabetes, cardiovascular disease, and cancer. In the past, the cognition of obesity mainly revolved around the mechanism of fat metabolism. However, the reversal of intestinal microbiota dysbiosis can effectively improve obesity and related metabolic diseases. Now, the mechanism of intestinal microbiota disorder affected obesity development is still not very clear. This article aims to review the research progress on the mechanism of intestinal microbiota disorder in obesity development, to provide a reference for obesity improvement.

Key words: intestinal microbiota disorder; obesity; pathogenesis

世界卫生组织数据显示，根据体质量指数（BMI）评价标准，全球达到肥胖程度（BMI ≥ 30 kg/m^2）的18 岁及以上成人超过 6 亿。2016 年一项调查 200 个国家成人 BMI 的数据显示，中国大陆拥有 4 320 万肥胖男性和 4 640 万肥胖女性，分别占全球肥胖男性的 16.3% 和肥胖女性的 12.4%[1]。此外，大量流行病学调查显示，肥胖是多种慢性疾病如 2 型糖尿病、高血压、心脑血管疾病及子宫内膜癌和乳腺癌等多种癌症的潜在诱因，全球死于肥胖及其继发的慢性

收稿日期：2018-03-11；**修回日期：**2018-04-27

作者简介：许文琦，硕士研究生，研究方向：天然药物调节肠道菌群防治肥胖。

通信作者：刘　莉，研究员，博士生导师，研究方向：中药调节免疫及中药防治消化系统疾病的研究。

基金项目：上海市青年科技扬帆计划项目（编号：17YF1419000）。

代谢性疾病的人数与日俱增[2]。目前，美国食品药品管理局（FDA）批准用于长期治疗肥胖的药物包括脂肪酶抑制剂奥利司他、胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂利拉鲁肽、选择性5-羟色胺2C（5-HT_{2C}）受体激动剂氯卡色林以及作用于中枢神经系统的芬特明和纳曲酮/安非他酮复方制剂等，但这些药物也存在严重的不良反应及停药后体重反弹问题，因此临床疗效也并不理想。

肥胖发生过程历时较长，主要原因在于长期的能量摄入过多和机体代谢水平降低，对脂肪的利用能力下降，导致脂肪在体内蓄积。以往减肥药物的开发主要围绕减少能量摄入和抑制食欲中枢，但这些药物改善肥胖的效果并不理想并且存在严重不良反应，因此近年来肥胖的治疗思路主要通过调节机体能量摄入和改善机体代谢水平控制体质量。同时，肠道菌群与机体能量代谢关系紧密，国内外均十分关注肠道菌群与肥胖之间的关系。肠道菌群失调可直接诱导肥胖的发生发展，其引起宿主肥胖的过程复杂，涉及多种机制与通路，目前对此过程尚无完整、系统的认识，通常肠道菌群通过对能量摄取、能量代谢和免疫等多种途径的调节发挥作用。基于此，临床上应用益生菌和益生元改善肠道菌群失调，通过调节肠道微生态失衡改善肥胖，控制体质量。逆转肠道菌群失调，控制甚至减轻肥胖可能是一种行之有效的手段，但目前仍需要开展大量的研究工作。本文综述近年来国内外对于肠道菌群失调与肥胖发生发展之间机制的相关研究，给肥胖相关治疗药物的研发和相关临床治疗提供参考。

1 肥胖人群肠道微生态的破坏可诱导肥胖发生

肥胖人群与正常人群的肠道菌群结构组成不同。正常人群生理情况下，肠道微生物的数目、种类及生物多样性相对稳定，而肥胖人群会发生不同程度的改变。Turnbaugh等[3]对不同胖瘦程度的双胞胎的肠道菌群进行测序，发现双胞胎中肥胖者肠道菌群多样性明显降低，并且菌群在门水平的改变与肥胖紧密相关。Hao等[4]对中国肥胖人群粪便中细菌含量进行分析，结果发现，与体质量正常人群相比，肥胖人群中大肠埃希菌、乳杆菌属及双歧杆菌属含量有减少趋势，而产气荚膜杆菌和拟杆菌属含量均显著减少。此外，肠道微生态的破坏不仅仅局限于肠道微生物组成、结构和数量的改变，还可能发生肠道通透性改变，肥胖人群可能表现出肠道黏膜屏障功能受损、肠道通透性增加。Cani等[5]发现，高脂饮食诱导的肥胖小鼠肠道紧密连接蛋白1（ZO-1）和闭锁蛋白表达明显降低，肠道通透性增加，血浆中内毒素水平显著升高。由此推测，肥胖人群确实存在肠道微生态失衡的显著表现。

正常生理状态下，健康的肠道微生态可以调控机体的能量摄取及分解代谢，而一旦正常的肠道微生态被破坏，会直接诱导肥胖的发生和发展。

众多研究通过无菌小鼠粪菌移植的方法证明肠道菌群失调可以直接诱导肥胖的发生。Ridaura等[6]研究了胖瘦不一的同卵双胞胎的肠道菌群对肥胖的影响，该研究将不同胖瘦程度的同卵双胞胎的肠道菌群分别移植给喂食相同低脂高膳食纤维食物的无菌小鼠，结果发现，供体的胖瘦表型能分别通过各自的肠道菌群转移给相应的受体小鼠，胖瘦表型不同供体的肠道菌群移植后，组间小鼠的脂肪含量差异具有统计学意义，随后将胖小鼠与瘦小鼠合笼饲养并喂食低脂高膳食纤维食物，结果发现，瘦小鼠仍保持瘦的表型，但肥胖小鼠体质量明显下降，究其原因是瘦小鼠具有正常的肠道菌群而肥胖小鼠的肠道微生态被破坏，由于小鼠有互食粪便的习性，瘦小鼠正常的优势菌群能够改造和恢复肥胖小鼠紊乱的肠道微生态，进而引起肥胖小鼠体质量明显降低。Chang等[7]发现，小鼠喂食高脂饮食，其硬壁菌门/拟杆菌门的比例以及变形菌门水平均升高，后将喂食对照饲料和高脂饲料的小鼠的粪便分别移植给喂食高脂饮食的无菌小鼠，结果显示，与供体为对照饲料小鼠粪便的受体小鼠相比，供体为高脂饮

食小鼠粪便的受体小鼠的体质量、脂肪组织重量和肝脏重量均显著增加。

2　肠道菌群失调导致肥胖的机制

2.1　肠道菌群调控能量摄入

近年来肠道菌群的“肠脑”学说引发国内外研究者的高度关注，“肠脑”与人脑构成的脑 - 肠轴在机体正常生理代谢中相互影响。肠道菌群通过神经、内分泌、代谢和免疫等途径与大脑进行双向调节，能够影响宿主对食物的摄取。肠道微生态为稳态时，肠道微生物调控肠道内分泌肠肽，如胆囊收缩素（CCK）、GLP-1、胃泌酸调节素（OXM）和酪酪肽（PYY）等食欲抑制激素，这些激素均能作用于下丘脑弓状核抑制神经肽 Y（NPY）/ 刺鼠基因相关蛋白（AgRP）神经元活性并且激活 POMC 神经元从而刺激大脑产生饱腹感抑制食欲。但是一旦肠道微生态被破坏，肠道内分泌肠肽数量减少，无法刺激下丘脑产生“饱”的信号，则会导致能量摄入过多引发肥胖。此外，肠道微生物代谢产物短链脂肪酸（SCFA）也能够调节食欲抑制激素的表达，调控机体的能量摄入。肠道中的微生物可发酵不消化的糖类和蛋白质，将其转化为 SCFA 如乙酸、丙酸和丁酸。SCFA 作为特异性配体与 G 蛋白偶联受体 GPR41 和 GPR43 结合发挥作用，GPR41 和 GPR43 被激活后能够促进肠内分泌细胞释放 PYY 和 GLP-1。Psichas 等 [8] 证实，丙酸能刺激 GLP-1 和 PYY 的分泌，减少小鼠摄食量。研究也发现，补充膳食纤维增加盲肠中短链脂肪酸的量以及提高血浆 PYY 和 GLP-1 的水平，可增加饱腹感，减少能量摄入从而减轻肥胖 [9]。此外，Perry 等 [10] 发现，通过高脂饮食破坏肠道微生态后，能够增加肠道和血浆中乙酸的量，激活副交感神经系统，促进胰岛素及饥饿素分泌，提高食欲，从而引起肥胖及相关代谢疾病。由此可见，宿主脑 - 肠轴调控能量摄入信号被破坏是诱发肥胖的直接原因。脑 - 肠轴是近年来针对肥胖及其相关代谢性疾病研究的新热点，但是肠道菌群及其代谢产物的作用仍存在争议，关于其到底如何与大脑进行“对话”亟需更多全面深入的研究，进而为预防或治疗肥胖提供新思路。

2.2　肠道菌群失调抑制能量代谢

正常的肠道微生态保证机体能量摄入和消耗之间的动态平衡，而紊乱的肠道菌群会抑制能量的消耗，促进机体脂肪的合成。禁食诱导脂肪细胞因子（Fiaf）在机体能量代谢中发挥重要作用，Fiaf 又称血管生成素样蛋白 4（Angptl 4），主要通过抑制脂蛋白酯酶（LPL）活性，进而抑制脂肪组织中三酰甘油的堆积。Aronsson 等 [11] 发现，高脂饮食小鼠给予副干酪乳杆菌能显著减轻其体质量并且其血清中 Fiaf 水平明显升高，提示，通过益生菌干预的小鼠肠道菌群可正常调控 Fiaf 水平，进而影响小鼠的脂肪代谢。Den 等 [12] 发现，SCFA 能够通过诱导腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）磷酸化抑制乙酰辅酶 A 羧化酶（ACC）活性，使下游肉碱脂酰转移酶 1（CTP1）活性增加从而刺激线粒体的脂肪酸氧化，并促进能量消耗进而减少脂肪蓄积。此外，有研究发现，肠道菌群发酵产生的丁酸通过激活 AMPK 可明显改善脂肪酸氧化，增加机体对脂肪酸的利用从而减轻脂肪堆积 [13]。因此，通过调节肠道菌群影响能量代谢对改善肥胖有直接作用。

2.3　肠道菌群失调诱发的慢性炎症促进肥胖的发生

高脂饮食可诱导动物肠道菌群失调，而肠道菌群失调继发的肠道通透性增加会直接引发内毒素血症，进而造成动物呈低度慢性炎症状态，对于肥胖的诱导和促进具有重要作用 [14]。Cani 等 [15] 发现，给小鼠喂食 4 周高脂饮食能引发代谢性内毒素血症，小鼠体质量以及白色脂肪组织重量明显增加。此外，给小鼠持续 4 周皮下注射大肠埃希菌 LPS，结果发现，小鼠出现明显的肥胖；随后对 *CD14*（LPS 受体）基因缺失小鼠进行相同的研究，结果发现，*CD14* 基因缺失小鼠能够抵抗高脂饮食和 LPS 引起的巨噬细胞浸润、肥胖及其相关代谢性疾病，进一步证实慢性炎症在肠道菌群失调诱发的肥胖过程中发挥重要作用。

菌群失调后 LPS 释放进入血液循环后，与血液中免疫细胞膜上的 Toll 样受体 4(TLR4) 结合，通过 MyD88 途径和 TRIF 信号途径启动下游信号转导从而激活各种炎性细胞因子，如肿瘤坏死因子 (TNF)-α、白介素 (IL)-1β 和 IL-6 等。抑制菌群失调介导的慢性炎症状态可阻止肥胖的发生。Caesar 等 [16] 用猪油饮食喂养 MyD88-/- 和 Trif-/- 小鼠结果发现，猪油饮食诱导的白色脂肪组织发生炎症症状明显减轻，巨噬细胞数目明显减少，并且 MyD88-/- 小鼠能抵抗猪油饮食引起的肥胖。进一步研究证实，猪油饮食诱导的肠道菌群失调小鼠由 TLR4 和 MyD88/Trif 的信号通路诱导 CCL2 的表达，参与白色脂肪组织中巨噬细胞的聚集引起炎症，最终导致肥胖的发生。此外，内源性大麻素系统在肠道菌群失调介导的慢性炎症中发挥重要作用。Muccioli 等 [17] 发现，肠道菌群在调节内源性大麻素 1 型 (CB1) 受体的表达中起关键作用，给予益生元改善肠道菌群后，CB1 受体的表达明显抑制，血浆 LPS 水平降低，高脂饮食诱导的肥胖得到显著改善。

3 调节肠道菌群改善肥胖

基于肠道菌群失调与肥胖之间的因果关系，改善肠道菌群失调可能是治疗肥胖行之有效的手段。通过补充益生菌可有效改善肥胖及其代谢综合征。Park 等 [18] 研究发现，植物乳杆菌 HAC01 能够减轻肥胖小鼠脂肪堆积，上调脂质氧化相关基因的表达，宏基因组测序分析发现，植物乳杆菌 HAC01 能够调节毛罗菌科和瘤胃菌科。此外，临床研究也显示，益生菌能有效地调节肥胖患者的体质量。Everard 等 [19] 发现，*Akkermansia muciniphila* 能够改善肠道屏障功能，调节高脂饮食相关的代谢紊乱，如体重增加、代谢性内毒素血症、脂肪组织炎症及胰岛素抵抗等。

益生元有助于恢复肠道微生态平衡达到减肥的目的。Zou 等 [20] 研究发现，菊粉能够调节肠道菌群，促进肠道上皮细胞增殖，恢复肠道黏膜屏障功能，从而减轻高脂饮食诱导的代谢综合征。有研究报道，苦丁茶和伏砖茶能够减轻高脂饮食诱导的肥胖，改善内毒素血症，调节肝脏脂肪酸合成及氧化；并且苦丁茶和伏砖茶还能够改善高脂小鼠肠道菌群的多样性，苦丁茶减轻丹毒丝菌科的相对丰度而伏砖茶降低硬壁菌门 / 拟杆菌门的比例并且增加双歧杆菌科的相对丰度 [21]。Jiang 等 [22] 发现，苹果果胶能够恢复高脂饮食诱导的大鼠肠道菌群紊乱，改善肠道屏障功能，减轻炎症和代谢性内毒素血症，从而抑制大鼠体质量和脂肪量的增加。Roopchand 等 [23] 对葡萄中的多酚类物质进行研究，发现其能够减轻高脂饮食小鼠的体质量并能降低炎性基因的表达，促进肠道内 *Akkermansia muciniphila* 的生长，提高肠道闭锁蛋白的表达和 Fiaf 含量，改善肠道屏障功能，限制甘油三酯的储存。由此可见，通过补充特定的益生菌和益生元，确实对于肥胖有一定的改善作用，能够降低动物的体质量、改善胰岛素抵抗和脂肪肝，同时减轻肠道菌群失调诱发的慢性炎症。

4 结语

综上所述，肠道菌群失调与肥胖的发生发展有非常紧密的联系，肥胖人群肠道菌群的组成与正常人群有很大差异，患者的肠道微生态平衡遭到破坏，进而通过肠 - 脑轴、能量调节、免疫等多种途径影响机体正常能量吸收与消耗的平衡状态，引起脂肪堆积从而导致肥胖。目前，针对各种不同靶点的肥胖治疗药物的开发在安全性方面任重道远，益生菌或益生元干预成为治疗肥胖的热门方向。未来需要进一步探索调节肠道菌群治疗肥胖的作用及机制，以期能为肠道菌群相关肥胖药物的研发及临床治疗提供参考。

参考文献：

[1] Di CM, Bentham J, Stevens GA, *et al.* Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants[J]. Lancet, 2016, 387(10026):

1377-1396.

[2] 钱文文, 辛宝, 孙娜, 等. 肥胖的流行病学现状及相关并发症的综述[J]. 科技视界, 2016, 5(18): 53-54.

[3] Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, *et al*. A core gut microbiome in obese and lean twins[J]. Nature, 2008, 457(7228): 480-484.

[4] Hao J, Zhi M Wei W, *et al.* Gut bacteria alteration in obese people and its relationshipwith gene poymorphism[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(8): 1076-1081.

[5] Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, *et al.* Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice[J]. Diabetes, 2008, 57(6): 1470-1481.

[6] Ridaura VK. Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice[J]. Science, 2011, 341(6150): 1241214.

[7] Chang CJ. Ganoderma lucidum reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota[J]. Nat Commun, 2015, 6(4): 7489.

[8] Psichas A, Sleeth M L, Murphy K G, *et al.* The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents[J]. Int J Obesity, 2015, 39(3): 424-429.

[9] Adam C L, Gratz SW, Peinado DI, *et al.* Effects of dietary fibre (Pectin) and/or increased protein (casein or pea) on satiety, body weight, adiposity and caecal fermentation in high fat diet-induced obese rats[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0155871.

[10] Perry RJ, Peng L, Barry NA, *et al*. Acetate mediates a microbiome-brain-β cell axis promoting metabolic syndrome[J]. Nature, 2016, 534(7606): 213-217.

[11] Aronsson L, Huang Y, Parini P, *et al.* Decreased fat storage by lactobacillus paracasei is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein(ANGPTL4)[J]. PLoS One, 2010, 5(9): 855-867.

[12] Den BG, Bleeker A, Gerding A, *et al*. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPARγ-dependent switch from lipogenesis to fat oxidation[J]. Diabetes, 2015, 64(7): 2398-2408.

[13] Mollica MP, Raso GM, Cavaliere G, *et al.* Butyrate regulates liver mitochondrial function, efficiency, and dynamic, in insulin resistant obese mice[J]. Diabetes, 2017, 66(5): 1405-1418.

[14] Nagpal R, Kumar M, Yadav AK, *et al.* Gut microbiota in health and disease: an overview focused on metabolic inflammation[J]. Benef Microbes, 2015, 7(2): 181-194.

[15] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, *et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. Diabetes, 2007, 56(7): 1761-1772.

[16] Caesar R, Tremaroli V, Kovatchevadatchary P, *et al.* Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling[J]. Cell Metabolism, 2015, 22(4): 658-668.

[17] Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, *et al*. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis[J]. Mol Syst Biol, 2010, doi: 10.1038/msb.2010.46.

[18] Park S, Ji Y, Jung H Y, *et al.* Lactobacillus plantarum HAC01 regulates gut microbiota and adipose tissue accumulation in a diet-induced obesity murine model[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2016, 101(4): 1-10.

[19] Everard A, Belzer C, Geurts L, *et al*. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity[J]. Pro Natl Acad Sci USA, 2013, 110(22): 9066-9071.

[20] 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.

[21] Chen G, Xie M, Dai Z, *et al.* Kudingcha and Fuzhuan Brick tea prevent obesity and modulate gut microbiota in high-fat diet fed mice[J]. Mol Nutr Food Res, 2018, 62(6): e1700485.

[22] Jiang T, Gao X, Wu C, *et al.* Apple-derived pectin modulates gut microbiota, improves gut barrier function, and attenuates metabolic endotoxemia in rats with diet-induced obesity[J]. Nutrients, 2016, 8(3): 126-126.

[23] Roopchand DE, Carmody RN, Kuhn P, *et al*. Dietary polyphenols promote growth of the gut bacterium *Akkermansia muciniphila* and attenuate high-fat diet-induced metabolic syndrome[J]. Diabetes, 2015, 64(8): 2847-2847.

（责任编辑：雷　玲）