

· 营养与食品卫生 ·

甜菜碱调控肠道菌群 – 肠道激素轴改善高脂饮食大鼠肥胖及脂代谢紊乱的机制研究

王娴, 尚鑫, 魏桂梅, 郭盼盼, 潘研, 燕树勋

河南中医药大学第一附属医院内分泌科, 河南 郑州 450001

摘要:目的 通过分析甜菜碱干预对高脂饮食饲养大鼠肠道菌群组成、肠道激素分泌以及内脏脂肪代谢的影响,探讨甜菜碱可能的缓解肥胖的作用机制。方法 将 18 只雄性 SD 大鼠随机分为标准饲料组、高脂饲料组和高脂饲料 + 甜菜碱组。实验结束后处死大鼠取血清评估血脂指标及肠道激素分泌情况,采用 16SrRNA 测序和逆转录实时定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)分析大鼠肠道菌群结构及脂肪细胞基因表达水平。结果 与高脂饲料组大鼠比较,8 周的甜菜碱干预使得大鼠体质量($P=0.024$)、附睾白色脂肪组织重量($P=0.001$)明显降低,血清中甘油三酯(TG)的水平下降($P=0.010$),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)($P=0.004$)、肽 YY(PYY)($P=0.001$)和胆囊收缩素(CCK)($P=0.026$)的水平升高。此外,甜菜碱干预还使得高脂饲喂大鼠肠道菌群多样性指数上升,线性回归分析显示甜菜碱干预导致的肠道菌群 β 多样性变化能解释 22.43% 的血清 PYY 水平变化($R^2=0.224, P=0.047$)和 25.09% 的血清 CCK 水平变化($R^2=0.251, P=0.034$)。基因表达分析显示甜菜碱干预下调了脂肪酸结合蛋白 3(Fatty acid binding protein 3, *Fabp3*)和 AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1(Akstrain transforming 1, *Akt1*)的表达水平($P<0.001$),上调了 ATP 结合盒 D 亚家族成员 1(ATP-binding cassette subfamily D member 1, *Abcd1*)和髓系细胞触发受体 2(Triggering receptor expressed on myeloid cells 2, *Trem2*)的表达($P=0.010, 0.035$)。结论 甜菜碱干预所改变的肠道菌群可能通过调节血脂和肠道激素的分泌影响宿主的脂肪代谢从而改善肥胖相关代谢损伤。

关键词:甜菜碱;肥胖;高脂饮食;肠道菌群;肠道激素

中图分类号:R965 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2026)12-2195-08

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202512353

Correlation study on the effects of betaine on the composition of gut microbiota and the secretion of gut hormones in rats fed a high-fat diet

WANG Xian, SHANG Xin, WEI Gui-me, GUO Pan-pan, PAN Yan, YAN Shu-xun

The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450001, China

Abstract:Objective This study investigated the potential anti-obesity mechanisms of betaine by examining its effects on gut microbiota composition, intestinal hormone secretion, and visceral fat metabolism in rats fed a high-fat diet. **Methods** 18 male SD rats were randomly divided into 3 groups; the normal chow diet group (NCD), the high-fat diet group (HFD), and the high-fat diet + betaine group (HBE). Eight weeks later, the rats were sacrificed, and blood was collected to evaluate lipid metabolism and intestinal hormone secretion. 16SrRNA sequencing and reverse transcription quantitative PCR (RT-qPCR) were used to analyze the structure of the intestinal flora and the expression levels of adipocyte genes in rat feces. **Results** Compared with the high-fat diet group, betaine intervention significantly reduced the body weight ($P=0.024$) and epididymal white adipose tissue weight ($P=0.001$) of the rats, decreased the serum TG level ($P=0.010$), and increased the HDL-C ($P=0.004$), PYY ($P=0.001$) and CCK ($P=0.026$) levels. In addition, linear regression analysis showed that the betaine-induced changes in the β -diversity of the intestinal flora could explain 22.43% of the changes in serum PYY levels ($R^2=0.224, P=0.047$), and 25.09% of the changes in serum CCK levels ($R^2=0.251, P=0.034$). Gene expression analysis showed that betaine intervention down-regulated the expression levels of *Fabp3* ($P=0.019$) and *Akt1* ($P<0.001$) and up-regulated the expression of *Abcd1* and *Trem2* ($P=0.010, 0.035$). **Conclusion** The changes in the intestinal microbiota induced by betaine intervention may improve obesity-related metabolic damage by regulating lipid metabolism and the secretion of intestinal hormones in the host.

基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(2022JDZX021)

作者简介:王娴(1985—),女,硕士,副主任医师,研究方向:营养与慢性代谢性疾病

通信作者:燕树勋和潘研为共同通信作者。燕树勋, E-mail: ysx982001@163.com; 潘研, E-mail: Lindapanyan@126.com

Keywords: Betaine; Obesity; High-fat diet; Intestinal flora; Intestinal hormones

近年来,随着儿童肥胖症发病率的不断攀升,2型糖尿病、高血压、痛风等肥胖相关代谢性疾病的低龄化已成为我国重要的公共卫生问题^[1]。儿童肥胖若未得到有效干预往往会持续到成年期,然而目前临床常用的肥胖治疗药物(如已得到减重适应症的司美格鲁肽、替尔泊肽、奥利司他胶囊等)在说明书中却大多声明不推荐应用于 18 岁以下未成年人,儿童减重用药风险问题依然突出^[2]。甜菜碱作为一种天然营养素被认为可以改善人体成分和降低体脂率^[3],且已被美国食品药品监督管理局(FDA)列为“公认安全”(Generally recognized as safe, GRAS)级别食品添加剂并在成人剂量高达 4 g/日的临床试验中未发现严重不良反应,这为其研发成为可应用于未成年人群的药物转化提供了重要安全前提。

甜菜碱,也被称为 N-三甲基甘氨酸,是一种天然食物成分,常见于贝类、小麦、甜菜和菠菜中。甜菜碱一方面来源于膳食摄入,另一方面来源于胆碱的氧化,是体内重要的甲基供体,在维持动物渗透压稳态和正常脂肪代谢中起着关键作用,其缺乏与脂质紊乱、糖尿病和血管疾病等多种代谢性疾病有关^[4-5]。近年来大量研究证实作为人体重要的消化吸收器官,肠道菌群组成和激素分泌可对机体的能量代谢产生巨大影响^[6-7]。与此同时,越来越多的研究表明甜菜碱具有靶向调控肠道菌群的潜力^[8],但其具体作用机制、关键菌群靶点、代谢表型调控路径等仍不清晰。本课题组在既往研究中曾对甜菜碱干预高脂饮食大鼠的肠道菌群组成及附睾脂肪组织脂肪酸组成进行分析比较^[9]。在上述基础上,本次研究利用课题组该项已发表工作中 16S rRNA 肠道菌群基因测序数据及动物实验原始实验数据,采用线性回归模型对菌群相对丰度变化与肠道激素水平之间的关联强度进行量化分析,此外还进一步对内脏脂肪组织进行 RT-qPCR 实验以验证甜菜碱对脂肪代谢基因的影响并对相关机制进行初步探讨,以期对营养性肥胖治疗相关的食源性药品开发提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物、主要试剂和仪器 SD 大鼠(使用许可证号:SYXK 豫 2022-0007)购于北京维通利华实验动物技术有限公司;大鼠标准饲料和 45% 脂肪供能高脂饲料(MD12032)购于江苏美迪森生物医药有限责任公司。甜菜碱盐酸盐(纯度 98%)购于上海泰坦科技股份有限公司。FastPure Stool DNA Isolation Kit 购于上海美吉生物医药科技有限公司, FastPfu

Polymerase 购于北京全式金生物技术有限公司。CFX Connect PCR 仪购于美国 BIO-RAD 公司;该项动物实验由河南中医药大学动物实验伦理审查委员会批准(IACUC-202307016)。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物饲养及分组 选取 18 只 4 周龄的雄性 SD 大鼠(100~150 g)随机分为 3 组,分别为饲养标准饲料组(记为 NCD 组)、饲养高脂饲料组(记为 HFD 组)、饲养高脂饲料+甜菜碱组(记为 HBE 组)。喂养 16 周后, HBE 组大鼠在饮水中添加 1.5% 甜菜碱并继续高脂饲料喂养,其他组正常饮水,干预期为 8 周。

1.2.2 血液、粪便样品的采集及脂肪细胞分析 实验大鼠末次给予甜菜碱干预后禁食不禁水 24 h, 收集每只大鼠的新鲜粪便样本置于无菌 EP 管中, 然后立即冷冻在 -80℃ 冰箱。用戊巴比妥钠(40 mg/kg 腹腔注射)进行深度麻醉, 腹主动脉取血。血液标本 4℃、3 000 r/min 离心(离心半径 10 cm)15 分钟后取上清液, 由武汉赛维尔生物科技公司使用 ELISA 试剂盒完成血清生化指标及肠道激素水平的测定。附睾白色脂肪组织(eWAT)及肝脏组织经 10% 中性福尔马林固定后包埋于石蜡中, 切成 5 μm 厚的薄片。切片经苏木精染色和伊红染色(H&E)后, 使用生物显微镜和 Image J 软件测量脂肪细胞面积。

1.2.3 逆转录实时定量聚合酶链式反应(RT-qPCR) 从大鼠附睾白色脂肪组织样本中提取总 RNA, 使用逆转录试剂盒(武汉赛维尔生物, G3337)将 RNA 逆转录为 cDNA。实验使用实时荧光定量 PCR 仪进行扩增反应, 并通过配套软件分析荧光信号。以已知浓度的标准品构建标准曲线, 通过 Ct 值计算样本中目标核酸的初始浓度, 所有样本均进行三次重复实验, 以确保结果的可靠性。

1.2.4 肠道菌群 16S rDNA 基因测序与数据分析 对 3 组大鼠的粪便样本进行微生物群落总基因组 DNA 抽提并对 16S rRNA 基因 V3-V4 可变区进行 PCR 扩增。肠道菌群数据分析采用 mothur 软件计算多样性指数, 并采用 Kruskal-Wallis 秩和检验进行多样性的组间差异分析; 使用基于欧式距离算法的 PCA 分析(主成分分析)检验样本间微生物群落结构的相似性; 根据 PCA 分析结果进行线性回归分析用于评估微生物 Beta 多样性指数对临床指标的影响。

1.2.5 数据与统计学分析 通过 GraphPad Prism 9.0 软件对数据进行处理, 两组之间比较采用独立样本 t 检验, 不符合正态分布使用 Kruskal-Wallis 秩和

检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甜菜碱对高脂饮食大鼠体质量、代谢指标、肠道激素分泌情况的影响 经过 8 周的甜菜碱干预, 高脂饲料喂养大鼠的体质量、附睾白色脂肪组织重量、附睾白色脂肪组织细胞直径均明显下降 ($P = 0.024$ 、 0.001 、 0.009), 血清中 TG 的水平降低 ($P = 0.010$), HDL-C ($P = 0.004$)、CKK ($P = 0.026$) 及 PYY ($P = 0.001$) 的分泌得到恢复, 结果见表 1。

2.2 甜菜碱干预对高脂饮食大鼠肠道菌群结构的影响 本研究对 sobs 指数 ($H = 6.222$, $P = 0.044$) 进行

Kruskal - Wallis H 检验以评估 Alpha 多样性的变化, 从箱型图中可以观察到 HFD 组的中位数均低于 HBE 干预组 (图 1A), 说明甜菜碱补充可以增加肠道菌群多样性。采用主成分分析 (PCA) 对三组研究对象肠道菌群的 β 多样性进行分析, 结果显示 3 组样本分别产生了明显差异的聚集区域, 且 HBE 组和 NCD 组间距离较近而距 HFD 组距离较远, 说明高脂膳食显著改变了大鼠肠道菌群特征但甜菜碱补充则将这一改变重塑为更接近正常膳食的特征 (图 1B)。肠道菌群健康指数 (GMHI) 分析结果则表明甜菜碱干预可以使得高脂饮食大鼠的 GMHI 指数则回升 ($P = 0.005$; 图 1C)。

表 1 各组大鼠体质量、脂肪组织及血清生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of body weight, adipose tissue mass, and serum biochemical parameters among the experimental groups ($\bar{x} \pm s$)

	标准饲料组	高脂饲料组	高脂饲料 + 甜菜碱组	P^a Adjusted	P^c Adjusted
体质量 (g)	594.67 $\pm$ 29.45	693.50 $\pm$ 16.72	653.33 $\pm$ 33.99	<0.001 ^b	0.024 ^b
附睾白色脂肪组织重量 (g)	14.15 $\pm$ 3.04	37.55 $\pm$ 9.06	22.69 $\pm$ 5.66	<0.001 ^b	0.001 ^b
附睾白色脂肪组织					
细胞面积 (μm^2)	1 646.30 $\pm$ 640.36	4 336.35 $\pm$ 1 892.16	2 158.40 $\pm$ 845.47	0.002 ^b	0.009 ^b
甘油三酯 (mmol/L)	0.43 $\pm$ 0.11	1.07 $\pm$ 0.26	0.62 $\pm$ 0.36	0.001 ^b	0.010 ^b
总胆固醇 (mmol/L)	1.41 $\pm$ 0.37	1.94 $\pm$ 0.17	2.06 $\pm$ 0.32	0.008 ^b	0.494
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	0.46 $\pm$ 0.07	0.26 $\pm$ 0.07	0.44 $\pm$ 0.13	0.002 ^b	0.004 ^b
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	0.21 $\pm$ 0.04	0.41 $\pm$ 0.14	0.37 $\pm$ 0.15	0.011 ^b	0.614
天冬氨酸转氨酶 (mmol/L)	128.77 $\pm$ 38.85	208.69 $\pm$ 38.10	175.09 $\pm$ 105.80	0.062	0.410
丙氨酸转氨酶 (mmol/L)	45.41 $\pm$ 10.71	68.19 $\pm$ 17.88	66.06 $\pm$ 30.54	0.084	0.865
空腹胰岛素 (ng/ml)	36.02 $\pm$ 11.57	29.14 $\pm$ 4.60	41.09 $\pm$ 22.06	0.428	0.178
瘦素 (pg/ml)	971.06 $\pm$ 353.31	4 220.27 $\pm$ 1 166.40	2 758.66 $\pm$ 2 682.68	0.005 ^b	0.157
肠促胰素 (pg/ml)	258.27 $\pm$ 82.73	251.56 $\pm$ 98.63	311.80 $\pm$ 84.19	0.898	0.258
胆囊收缩素 (pg/ml)	33.16 $\pm$ 17.74	19.95 $\pm$ 8.31	30.86 $\pm$ 6.05	0.072	0.026 ^b
肽 YY (pg/ml)	72.50 $\pm$ 5.15	60.33 $\pm$ 11.72	87.22 $\pm$ 16.24	0.098	0.001 ^b
胃泌素 (pg/ml)	205.94 $\pm$ 41.15	201.01 $\pm$ 29.82	202.47 $\pm$ 36.36	0.816	0.945
胃动素 (pg/ml)	1 300.01 $\pm$ 1 657.71	556.16 $\pm$ 324.13	599.34 $\pm$ 345.93	0.215	0.941

注: a: 标准饲料组 vs. 高脂饲料组; b: $P < 0.05$; c: 高脂饲料组 vs. 高脂饲料 + 甜菜碱组。

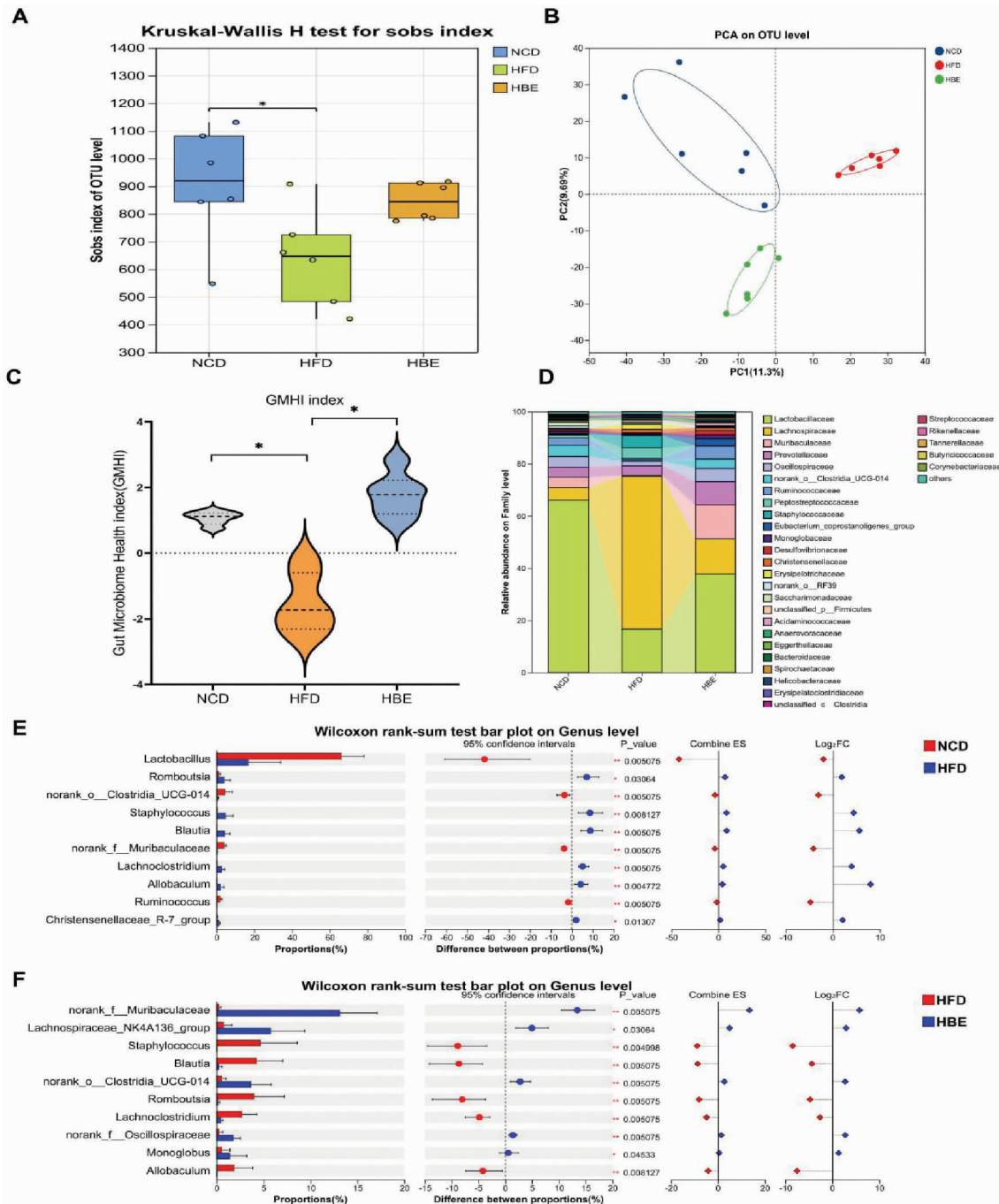
在科水平上对 3 组研究对象肠道粪便样本的菌群组成进行分析, 结果显示高脂膳食使得毛螺菌科 (*Lachnospiraceae*) 丰度明显升高而乳杆菌科 (*Lactobacillaceae*) 丰度明显降低 (图 1D); 在属水平上, 高脂膳食降低了 *Clostridia_UCG-014* 丰度的同时增加了罗蒙布氏菌属 (*Romboutsia*)、毛螺菌梭菌属 (*Lachnoclostridium*)、布劳特氏菌属 (*Blautia*) 和异巴氏菌属 (*Allobaculum*) 的丰度, 而甜菜碱干预则缓解了上述变化 (图 1E - F)。

2.3 肠道菌群结构相关临床因子的线性回归分析 为进一步探索肠道菌群结构对大鼠脂代谢指标及肠道激素分泌情况的影响, 本研究基于肠道菌群 PCA 分析结果, 以各组大鼠肠道菌群样本在 PC1 轴上的分值为 X 轴, 以该样品对应的临床因子为 Y 轴做散点图进行了线性回归分析 (图 2)。结果显示反映宿主肠道菌群群落组成差异程度的标志物 β 多样性能解

释 22.43% 的血清 PYY 水平变化 ($R^2 = 0.2243$, $P = 0.0471$) 和 25.09% 的血清 CCK 水平变化 ($R^2 = 0.2509$, $P = 0.0342$)。

2.4 甜菜碱对高脂饮食大鼠脂肪代谢相关基因的影响 脂代谢相关基因表达水平测定结果 (图 3) 发现高脂饮食大鼠的附睾脂肪组织中参与脂肪酸摄取的关键基因脂肪酸结合蛋白 3 (Fatty acid - binding protein 3, *Fabp3*) 水平上调, 而经过 8 周的添加甜菜碱干预 *Fabp3* 表达水平明显下调 ($P = 0.019$)。高脂膳食还使得附睾脂肪组织中参与胰岛素信号传导的基因 AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (Akt strain transforming 1, *Akt1*) 表达上调, 而甜菜碱干预也使其表达水平发生下调 ($P < 0.001$)。此外, 甜菜碱干预还显著上调了脂肪酸代谢基因 ATP 结合盒 D 亚家族成员 1 (ATP - binding cassette subfamily D member 1, *Abcd1*) 和炎症抑制相关基因髓系细胞触发受体 2 (Triggering

receptor expressed on myeloid cells 2, *Trem2*) 的表达 ($P = 0.010, 0.035$)。



注:A:肠道菌群多样性指数(Sobs)组间差异分析;B:肠道菌群 β 多样性PCA分析;C:肠道健康指数(GMHI)组间差异分析;D-F:肠道菌科、属水平物种差异分析;*: $P < 0.05$ 。

图1 甜菜碱对高脂饮食大鼠肠道菌群结构的影响

Fig.1 The effect of betaine on the intestinal microbiota structure in high-fat diet-fed rats

3 讨论

甜菜碱是一种广泛存在于日常食物中的天然物质,其缺乏与许多肥胖相关的慢性代谢性疾病有关。多项研究表明甜菜碱可以通过增强脂蛋白酯酶活性和在代谢过程中充当甲基供体而发挥调节脂质代谢

的作用^[10-11]。但是,以上研究大多聚焦甜菜碱对肝脏细胞脂质代谢的影响,而甜菜碱在多大程度上可以通过调节内脏脂肪组织脂质代谢来有效缓解肥胖相关代谢紊乱仍存在争议。

在我们的研究中,8周的甜菜碱干预显著降低了高脂饮食大鼠的体重、附睾白色脂肪组织的重量和脂

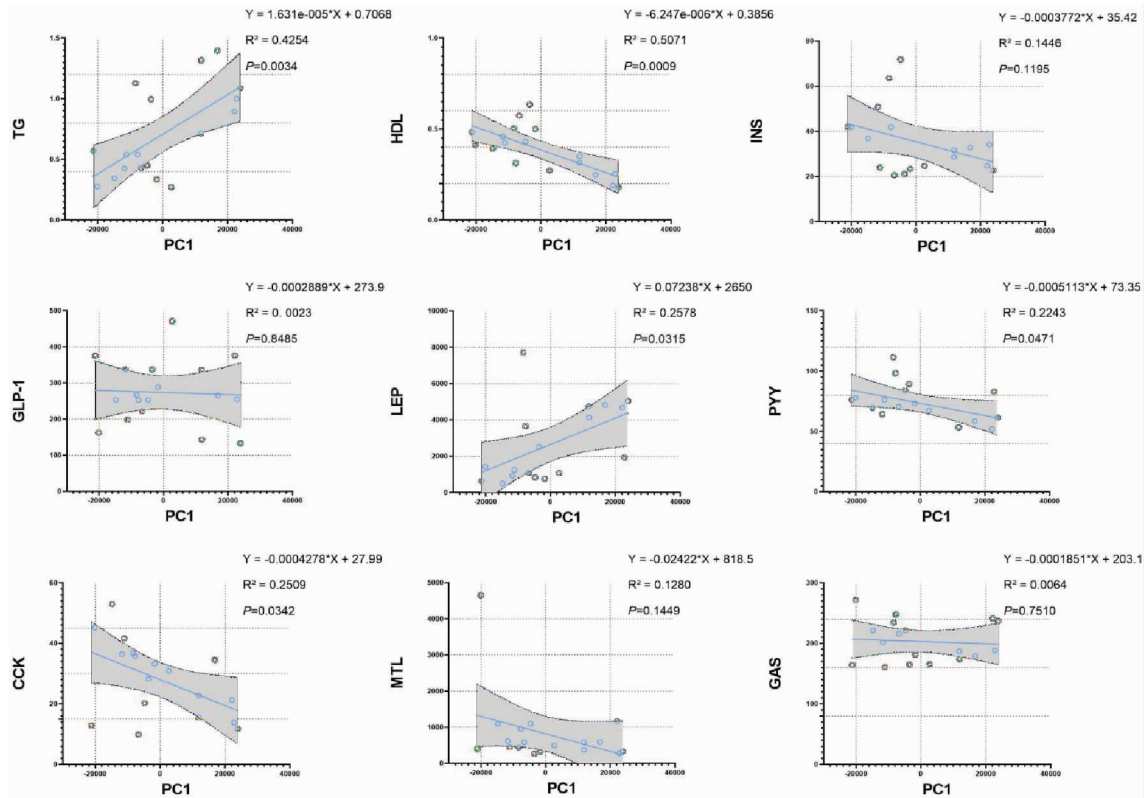


图2 大鼠肠道菌群结构和脂代谢及肠道激素指标的线性回归分析

Fig. 2 Linear regression analysis of the correlation between intestinal flora structure, lipid metabolism indicators and intestinal hormones in rats

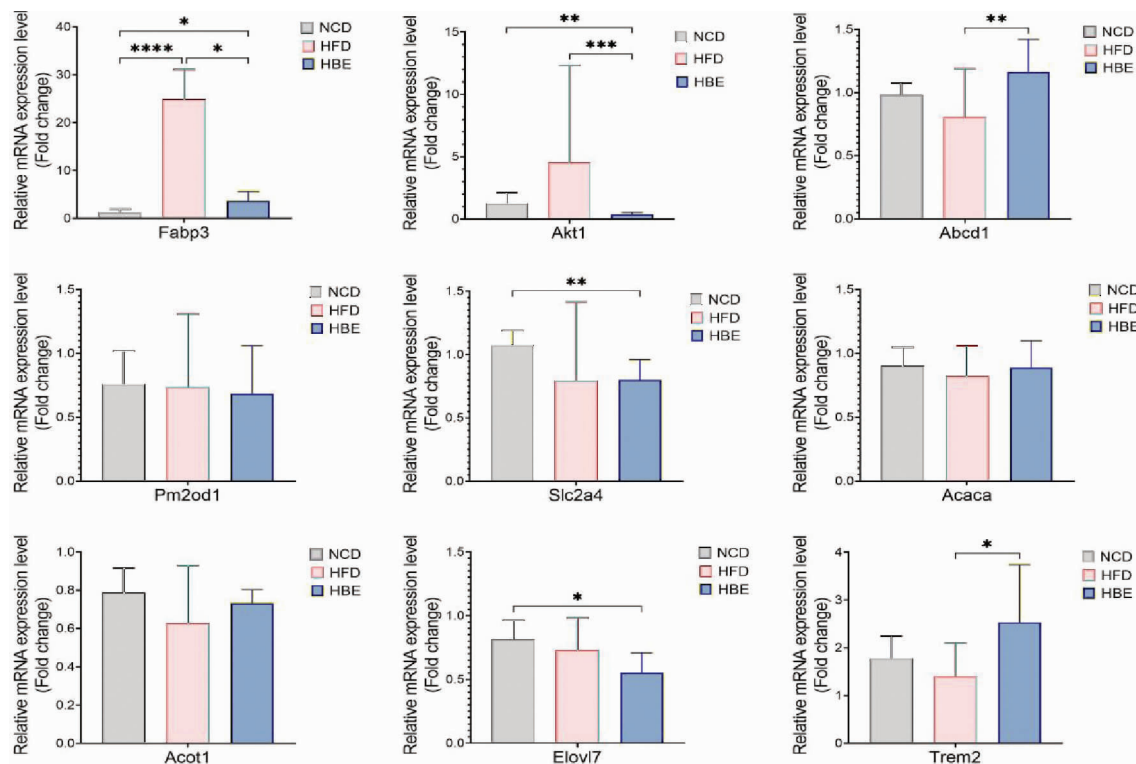
注: * : $P < 0.05$; * * : $P < 0.01$; * * * : $P < 0.001$; * * * * : $P < 0.0001$ 。

图3 甜菜碱对高脂饮食大鼠脂肪代谢相关基因的影响

Fig. 3 The effect of betaine on genes related to lipid metabolism in rats with a high - fat diet

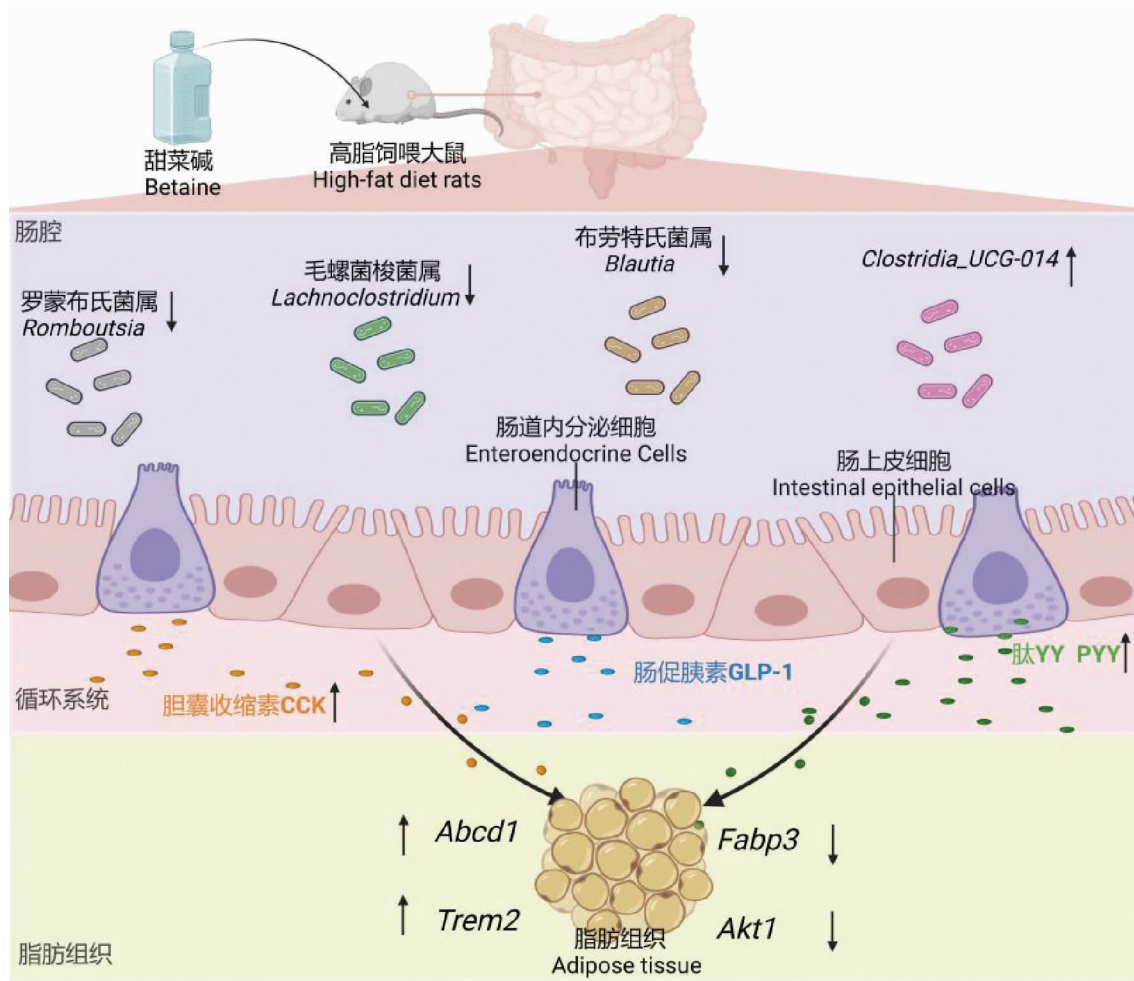


图4 甜菜碱通过调节肠道菌群与肠道激素改善高脂饮食诱导肥胖潜在机制图

Fig. 4 Potential mechanism of betaine improving high - fat diet - induced obesity by regulating gut microbiota and gut hormones

肪细胞大小,血脂分析结果也显示添加甜菜碱降低了HBE组血清中TG水平的同时升高了HDL-C水平,这与Szkudelska K等的研究结果一致^[12]。此外,甜菜碱缓解了高脂膳食诱导的胆囊收缩素(CCK, Cholecystokinin)和肽YY(peptidetyrosinetyrosine, PYY)水平下降。CCK和PYY是2种重要的肠道激素,共同在胃肠道运动、食物消化吸收及能量代谢平衡方面发挥重要作用^[13-14]。近年有研究发现,肥胖患者尤其是合并代谢综合征的个体其CCK水平更低^[15],BMI大于30的肥胖人群血清PYY水平显著降低且与BMI呈现负相关^[16]。因此本次结果提示甜菜碱可能不仅通过促进肝脏代谢缓解脂质紊乱,可能还通过影响肠道激素的调节影响能量代谢。

尽管肠道菌群与肥胖的密切关联已逐渐成为共识,但很多菌群的具体机制细节及属、种水平作用模式仍缺乏一致性证据。其中现有对于毛螺菌科与肥胖的关系报道存在矛盾现象,如有研究发现一些毛螺菌科菌属可将膳食纤维发酵为丁酸盐,具有改善胰岛素抵抗和肥胖的作用^[17],而另一些研究报告部分毛

螺菌科菌属能合成长链脂肪酸并扮演着促进脂肪组织脂质合成的角色^[18],同时临床人群研究也显示毛螺菌科丰度与BMI呈显著正相关提示其可作为肥胖风险预警标志^[19]。在本次结果中高脂膳食组肠道菌群多样性明显降低,合成丁酸相关的有益毛螺菌科菌属如*Clostridia_UCG-014*^[20]丰度下降,和肥胖相关有害毛螺菌科菌属罗蒙布氏菌属(*Romboutsia*)^[21]、毛螺菌梭菌属(*Lachnoclostridium*)^[22]、布劳特氏菌属(*Blautia*)^[23-24]和异巴氏菌属(*Allobaculum*)^[25]的丰度明显上升,而甜菜碱的补充缓解了上述菌属的变化。此外,在我们已发表的工作中还对菌群与肠道粪便中短链脂肪酸水平进行了相关分析,甜菜碱干预组和高脂膳食组相比丁酸的水平并没有下降反而上升^[9],这提示甜菜碱干预可能通过抑制毛螺菌科中有害的亚群,使得在不牺牲产丁酸能力的情况下抑制了毛螺菌科的促肥胖作用。

由于肠道菌群与肠道激素在调节宿主的脂肪蓄积和能量代谢方面存在着密切而复杂的关系^[26],本研究还对肠道菌群结构与脂代谢指标及肠道激素分

泌水平之间的相关关系进行了探索。线性相关分析结果发现肠道菌群 β 多样性分别可以解释 22.43% 和 25.09% 的血清 PYY 和 CCK 水平变化。PYY 和 CCK 作为肠道细胞分泌的核心激素,进入体循环后不仅可以直接结合脂肪细胞表面特异性受体调控脂肪分解与脂肪细胞炎症状态,还可以通过循环系统作用于中枢神经系统或激活交感神经通路,以抑制食欲减少能量摄入、促进棕色脂肪组织产热、加速脂肪分解等方式间接调控脂肪组织代谢。为进一步证实肠道激素对脂肪组织的影响,本研究还对甜菜碱干预大鼠内脏脂肪组织中脂肪酸代谢相关基因的表达水平进行了分析。其中 *Fabp3* 编码的脂肪酸结合蛋白 3 是一种细胞内脂肪酸转运蛋白,高脂膳食会显著增加其表达水平并导致脂肪酸代谢紊乱^[27]。*Akt1* 则是胰岛素信号通路中的关键分子,在高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中 *Akt1* 的敲除可显著减轻肥胖程度并改善相关代谢指标^[28]。在本研究中,8 周的甜菜碱干预使得高脂膳食大鼠附睾白色脂肪组织中 *Fabp3* 和 *Akt1* 表达水平明显下调。此外,*Trem2* 基因负责编码一种免疫球蛋白超家族跨膜受体,可通过调节巨噬细胞的功能影响脂肪组织的炎症反应和代谢过程进而参与肥胖的发生发展。在脂肪组织中,*Trem2* 的表达水平与 BMI 值呈正相关^[29],而本研究表明甜菜碱干预可使得高脂饮食导致的 *Trem2* 高表达发生明显下调。

本研究尚存在以下局限性:本研究仅为甜菜碱对肠道菌群结构和肠道激素影响的相关性研究范畴,证据效能有限,未来还需进一步通过粪菌移植、菌群敲除或激素受体拮抗等实验直接验证甜菜碱干预对肠道激素分泌影响的因果关系。此外,本研究中甜菜碱的干预形式较单一,无法区分其对靶器官的影响是直接发挥或是通过影响食物代谢间接作用,且发现的差异菌种和相关基因之间的具体调控网络和信号通路还不明确。基于上述局限,后续工作中还需通过增加细胞体外试验和动物模型以明确甜菜碱发挥生物效应的作用路径,并聚焦本研究发现的关键菌种进一步验证其与肥胖代谢表型间的相互作用关系,以阐明甜菜碱对肠道菌群-激素-基因调控网络的具体信号通路。

综上所述,本研究首次通过线性回归量化菌群 β 多样性与肠道激素水平变化的关系,将甜菜碱的代谢获益聚焦在肠道菌群(如乳杆菌、毛螺菌科)和肠道内分泌激素(如 CCK、PYY)代谢链上。我们应该认识到甜菜碱缓解肥胖相关代谢紊乱的机制是复杂的,它不仅在肝脏这一传统观念靶器官中发挥局部作用,还可以通过“菌群-肠道激素-脂肪代谢”轴对内脏脂肪组织产生远程影响(图 4),这可以更好的解释甜菜碱

对人体成分的改善现象。未来,甜菜碱有望作为食源性药物成分在儿童肥胖的精准营养干预中发挥作用。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会儿科专委会肾脏内分泌学组中西医结合学组,中国医师协会青春期健康与医学专委会内分泌学组,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中国儿童单纯性肥胖症临床诊治中西医结合专家共识[J]. 中国中西医结合儿科学, 2023, 15(1): 1-7.
Chinese and Western Medicine Renal Endocrinology Group of Pediatric Committee of Chinese Association of Integrative Medicine, Endocrinology Group and Integrative Medicine Group of Adolescence Health and Medicine Committee of Chinese Medical Doctor Association, Endocrinology and Genetic Metabolism Group of Chinese Medical Association of Pediatrics. Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of simple obesity in Chinese children with integrated traditional[J]. Chin Pediatr Integr Tradit West Med, 2023, 15(1): 1-7. (In Chinese)
- [2] Kelishadi R, Azizi - Soleiman F. Controlling childhood obesity: a systematic review on strategies and challenges[J]. J Res Med Sci, 2014, 19(10): 993-1008.
- [3] Gao X, Zhang HJ, Guo XF, et al. Effect of betaine on reducing body Fat - A systematic review and Meta - Analysis of randomized controlled trials[J]. Nutrients, 2019, 11(10): 2480.
- [4] Luo D, Wang X, Cao S, et al. Recent advances in betaine: extraction, identification, and bioactive functions in human health[J]. Food Sci Nutr, 2025, 13(4): e70173.
- [5] Kuerbanjiang M, Yu WZ, Shang T, et al. Association between dietary betaine intake and overweight or obesity[J]. Scientific Reports, 2024, 14(1): 32031.
- [6] 郑珊珊,赵娜,马建. 基于肠道激素治疗肥胖和 2 型糖尿病的研究进展[J]. 中国临床研究, 2025, 38(2): 299-303.
Zheng SS, Zhao N, Ma J. Advances in the treatment of obesity and type 2 diabetes based on intestinal hormones[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2025, 38(2): 299-303. (In Chinese)
- [7] Cani PD, Van hul M. Gut microbiota in overweight and obesity: crosstalk with adipose tissue[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2024, 21(3): 164-183.
- [8] Du J, Zhang P, Luo J, et al. Dietary betaine prevents obesity through gut microbiota - driven microRNA - 378a family[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-19.
- [9] Wang X, Shang X, Pan Y, et al. Betaine alleviates obesity - related metabolic disorders in rats: insights from microbiomes, lipidomics, and transcriptomics[J]. Front Nutr, 2025, 12: 1604801.
- [10] 张丽芳. 甜菜碱调控肝细胞糖脂代谢的机制研究[D]. 南宁:广西大学动物营养与饲料科学, 2019.
Zhang LF. Mechanism study of betaine regulating glucose and lipid metabolism in hepatocytes[D]. Nanning: Guangxi University, 2019. (In Chinese)
- [11] Wu WC, Wang SS, Xu ZY, et al. Betaine promotes lipid accumulation in adipogenic - differentiated skeletal muscle cells through ERK/PPAR γ signalling pathway[J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2018, 447(1-2): 137-149.
- [12] Szkudelska K, Chan MH, Okulicz M, et al. Betaine supplementation to rats alleviates disturbances induced by high - fat diet: pleiotropic effects in model of type 2 diabetes[J]. Journal of

- Physiology and Pharmacology, 2021, 72(5): 1604801.
- [13] 杨文英. 肠道激素与肥胖和糖尿病[J]. 中国糖尿病杂志, 2015(12): 1142–1148.
Yang WY. Gut hormones in obesity and diabetes [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2015(12): 1142–1148. (In Chinese)
- [14] 薛秀菊, 聂文波, 冷慧, 等. 下丘脑弓状核 PYY 对大鼠摄食、胃运动和能量代谢的影响及机制[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(21): 4020–4025.
Xue XJ, Nie WB, Leng H, et al. Effects of hypothalamic ARC PYY on the feeding, gastric motility and energy metabolism in rats and its potential mechanism[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2019, 19(21): 4020–4025. (In Chinese)
- [15] Mesgari – Abbasi M, Abbasalizad FM. Serum concentrations of cholecystokinin, peptide YY, ghrelin and high sensitive C – reactive protein in association with metabolic syndrome ingredients in obese individuals [J]. Acta Endocrinol (Buchar), 2020, 16(1): 37–42.
- [16] Alyar G, Umudum FZ. Differences in the levels of the appetite peptides ghrelin, peptide tyrosine tyrosine, and glucagon – like peptide – 1 between obesity classes and lean controls [J]. Laboratory Medicine, 2024, 55(5): 553–558.
- [17] Dicks LMT. How important are fatty acids in human health and can they be used in treating diseases? [J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2420765.
- [18] Takeuchi T, Kameyama K, Miyauchi E, et al. Fatty acid overproduction by gut commensal microbiota exacerbates obesity [J]. Cell Metabolism, 2023, 35(2): 361–375. e9.
- [19] 王小莉, 武文珺, 李静雯, 等. 围绝经期抑郁症患者与健康人群肠道菌群结构差异分析[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(12): 1436–1441.
Wang XL, Wu WJ, Li JW, et al. Characteristics of gut microbiota between perimenopausal depression patients and healthy individuals [J]. Chinese Journal of Microecology, 2024, 36(12): 1436–1441. (In Chinese)
- [20] Dong J, Ping L, Meng Y, et al. Bifidobacterium longum BL – 10 with antioxidant capacity ameliorates lipopolysaccharide – induced acute liver injury in mice by the nuclear factor – κ B Pathway [J]. Food Chemistry, 2022, 70(28): 8680–8692.
- [21] Tamanai – Shacoori Z, Smida I, Bousarghin L, et al. Roseburia spp: a marker of health? [J]. Future Microbiology, 2017, 12: 157–170.
- [22] Riggen – Bueno V, Del TS, Baltazar – Diaz TA, et al. Intestinal dysbiosis in subjects with obesity from western Mexico and its association with a proinflammatory profile and disturbances of folate (B9) and carbohydrate metabolism [J]. Metabolites, 2024, 14(2): 121.
- [23] Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome – brain – β – cell axis to promote metabolic syndrome [J]. Nature, 2016, 534(7606): 213–217.
- [24] Zeng Q, Li DF, He Y, et al. Discrepant gut microbiota markers for the classification of obesity – related metabolic abnormalities [J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 13424.
- [25] Zheng ZB, Lyu W, Ren Y, et al. Allobaculum involves in the modulation of intestinal ANGPTL4 expression in mice treated by high – fat diet [J]. Front Nutr, 2021, 8: 690138.
- [26] Hussain T, Murtaza G, Kalhor DH, et al. Relationship between gut microbiota and host – metabolism: Emphasis on hormones related to reproductive function [J]. Animal Nutrition, 2021, 7(1): 1–10.
- [27] Hyder A, Sheta B, Eissa M, et al. Silencing the FABP3 gene in insulin – secreting cells reduces fatty acid uptake and protects against lipotoxicity [J]. Acta Diabetologica, 2024, 61(12): 1577–1588.
- [28] Min W, Rachael ME, Catherine EG, et al. Loss of Akt1 in mice increases energy expenditure and protects against Diet – Induced obesity [J]. Molecular and Cellular Biology, 2012, 32(1): 96–106.
- [29] Reich T, Adato O, Kofman NS, et al. TREM2 has a significant, gender – specific, effect on human obesity [J]. Scientific Reports, 2023, 13(1): 482.

收稿日期: 2025-12-22

(上接第 2194 页)

- [10] 纪律, 刘晓俊, 万正杨, 等. 2021 年湖北省 4 个城市市售淡水鱼中兽药及非法添加残留监测结果分析 [J]. 职业与健康, 2022, 38(23): 3292–3295.
Ji L, Liu XJ, Wan ZY, et al. Analysis on motoring results of veterinary drugs and illegal additives residues in commercially available freshwater fish in four cities of Hubei Province in 2021 [J]. Occupation and Health, 2022, 38(23): 3292–3295. (In Chinese)
- [11] 徐文珍, 倪承珠, 郝伟, 等. 台州市养殖水产品中喹诺酮类残留分析及评价 [J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(3): 382–384.
Xu WZ, Ni CZ, Hao W, et al. Analysis and evaluation of quinolone residues in farmed aquatic products in Taizhou city [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2022, 32(3): 382–384. (In Chinese)
- [12] 翟纹静, 朱振华, 陈娟, 等. 2018 年江苏部分地区流通环节水产品中麻醉剂和多种抗生素残留监测 [J]. 卫生研究, 2020, 49(2): 313–316.
Zhai WJ, Zhu ZH, Chen J, et al. Monitoring of anesthetic and multiple antibiotic residues in aquatic products in circulation links in some areas of Jiangsu province in 2018 [J]. Journal of Hygiene Research, 2020, 49(2): 313–316. (In Chinese)
- [13] 柴丽月, 柳海, 梁芹芹, 等. 宁波市水产品中氟喹诺酮类药物残留现状分析及对策 [J]. 检验检疫学刊, 2020, 30(1): 25–27.
Chai LY, Liu H, Liang QQ, et al. Analysis of the current situation and countermeasures of fluoroquinolone drug residues in aquatic products in Ningbo city [J]. Journal of Inspection and Quarantine, 2020, 30(1): 25–27. (In Chinese)
- [14] 杨永涛, 何秀婷, 聂湘平, 等. 广州地区淡水鱼体内喹诺酮类药物残留调查 [J]. 环境与健康杂志, 2009, 26(2): 109–111.
Yang YT, He XT, Nie XP, et al. Investigation on quinolone drug residues in freshwater fish in Guangzhou area [J]. Journal of Environment and Health, 2009, 26(2): 109–111. (In Chinese)
- [15] 孟顺龙, 李鸣霄, 陈曦, 等. 我国典型淡水水域环境中喹诺酮类抗生素污染的研究进展 [J]. 农业环境科学学报, 2025, 44(3): 580–593.
Meng SL, Li MX, Chen X, et al. Research progress on quinolone antibiotic pollution in typical freshwater environments in China [J]. Journal of Agro – environment Science, 2025, 44(3): 580–593. (In Chinese)

收稿日期: 2025-12-03