DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.04.002

代谢性疾病的“肠源学说”

姚海强,万瑾毅
(北京中医药大学,北京 100029)

摘要:代谢性疾病近年来呈全球高发趋势,造成沉重的社会负担。在中医理论中,脾主运化,将水谷精微代谢输布至全身。若脾失健运,则水液停聚化生痰饮湿浊,导致机体代谢异常。然而关于脾失健运的微观机制目前尚不明确。肠道稳态是指宿主黏膜屏障和肠道微生态相互作用所构成的动态平衡状态,涉及肠道菌群及其代谢物、肠道屏障、肠道黏膜免疫以及宿主肠道功能等因素。根据藏象学说,肠道隶属于中医脾藏体系,肠道稳态的破坏与代谢性疾病密切相关。提出代谢性疾病的“肠源学说”为脾失健运这一传统中医理论提供新的科学解读,阐释其科学内涵,并为代谢性疾病的中医药防治提供新的干预靶点。

关键词:肠道稳态;脾失健运;代谢紊乱;肠道菌群;肠道屏障
中图分类号:R259.89 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)04-0007-04

The “Intestinal Origin Theory” of Metabolic Diseases

YAO Haiqiang, WAN Jinyi
(Beijing University of Chinese Medicine, Bejing 100029, China)

Abstract: Metabolic diseases have shown a global trend of high prevalence in recent years, causing a heavy social burden. In Chinese medical theory, the spleen is responsible for transporting water and grain throughout the whole body. The dysfunction of the spleen in transportation would affect the fluidity of the human body, resulting in phlegm and dampness, eventually leading to metabolic disturbance. However, the microscopic mechanism of the above phenomenon remains unclear. Intestinal homeostasis refers to the dynamic state of equilibrium formed by the interaction between the host mucosal barrier and the intestinal microecology. The factors such as intestinal flora and its metabolites, intestinal barrier, intestinal mucosal immunity and the host intestinal function are involved. According to the theory of visceral manifestations, the intestinal tract belongs to the spleen category in traditional Chinese medicine, and the destruction of intestinal homeostasis is closely related to metabolic diseases. This article proposes that the “intestinal origin theory” of metabolic diseases could provide a new scientific interpretation of the traditional Chinese medicine theory of spleen dysfunction in transportation, explain its scientific connotation and provide a novel intervention target for the prevention and treatment of metabolic diseases by traditional Chinese medicine.

Keywords: intestinal homeostasis; dysfunction of spleen in transportation; metabolic disorder; intestinal flora; intestinal barrier

代谢性疾病通常是指机体代谢紊乱导致的众多慢性、复杂性综合病症的一类总称。近年来代谢性疾病在全球范围内的发病率呈逐渐升高趋势,目前已经成为世界性的公共卫生问题,并且代谢性疾病又可进一步导致心血管或肿瘤等病变,给社会造成沉重的医疗负担[1]。在中医理论中,脾为后天之本,气血生化之源。脾主运化,将水谷精微吸收运输到全身。后天维持生命活动所需的营养物质均依赖于脾的运化功能。《素问·玉机真藏论篇》言:“脾为孤脏,中央土以灌四傍”。当脾气不足则运化失职,导致水谷运输和水液代谢异常。《素问·至真要大论篇》言:“诸湿肿满,皆属于脾”。若脾失健运,则水液停聚,遂化生痰饮湿浊。《脾胃论·脾胃盛衰论》载:“百病皆由脾胃衰而生也”。脾失健运是导致代谢紊乱的关键病机,然而其微观作用机制尚不明确。

肠道稳态是指宿主黏膜屏障和肠道微生态相互作用所构成的动态平衡状态[2]。正如《素问·生气通天论篇》中所论述的“阴平阳秘,精神乃治”人体稳态。肠道稳态是各项肠道生理功能正常发挥而共同构成的一种机体协调状态,肠道稳态的破坏与人体代谢紊乱密切相关。本文提出代谢性疾病的“肠源学说”,拟从肠道菌群及其代谢物、肠道屏障、肠道黏膜免疫、肠道激素以及小肠吸收功能等角度,从肠道稳态的角度探讨脾失健运的微观机制,阐释传统中医药理论背后的现代科学内涵,并为代谢性疾病的中医药防治提供新的思路。

1 肠道菌群失调

肠道菌群是肠道稳态的重要组成部分,可对人体多项生理功能发挥广泛的调控作用[3]。肠道菌群失调可参与多种营养物质的代谢,肠道菌群失调可导致多种代谢性疾病的发生。

1.1 肠道菌群对营养物质的代谢作用

宿主肠道微生物组是参与消化的关键部分,能够分解复杂的碳水化合物和蛋白质以及轻微程度分解到达胃肠道处的脂肪。肠道菌群通过参与丙酮酸、氨基酸以及脂质的分解代谢,可对人体代谢功能发挥广泛的调控作用。

1.1.1 丙酮酸代谢 丙酮酸主要来自碳水化合物,肠道菌群可以将丙酮酸分解代谢为琥珀酸(succinate)、乳酸(lactate)或乙酰辅酶A(acetyl-CoA)等,可进一步经肠道菌群代谢为短链

基金项目:国家自然科学基金项目(82274379,82474371);北京市自然科学基金-大兴创新联合基金项目(L246067);北京中医药大学-优莎纳联合研究中心基金项目(K23-900201-028)
作者简介:姚海强(1986-),男,河南禹州人,研究员,博士研究生导师、博士后合作导师,博士,研究方向:中医体质学。
通讯作者:万瑾毅(1985-),女,山东即墨人,研究员,博士研究生导师、博士后合作导师,博士,研究方向:中医体质学。E-mail:wanjinyi1128@163.com。

脂肪酸(short-chain fatty acids,SCFAs)[4]。SCFAs被认为是影响宿主健康的重要因素,可广泛参与到宿主代谢的多项生理调控机制中[4]。丙酮酸代谢最终产物除SCFAs,还有少量醇类,包含乙醇、丙醇和2,3-丁二醇。当醇类被转运到肝脏中,转化为SCFAs的过程中会产生具有毒性的醛类。非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)的发病因素之一就是内源性醇高浓度。甲醇作为底物生成甲烷和乙酰,乙醇与丙酸偶联发酵为SCFAs、戊酸。综上所述,肠道菌群在丙酮酸代谢过程中发挥重要作用。

1.1.2 氨基酸分解代谢 氨基酸的分解代谢离不开肠道菌群的参与。氨基酸代谢最丰富的最终产物是SCFAs,同时会产生胺、酚类、吲哚类和含硫化合物等毒性物质[5]。在氨基酸分解代谢的起始步骤中,肠道菌群主要发挥两种作用,可脱氨基生成羧酸和氨,或者脱羧基生成胺和CO_2。含硫氨基酸生成硫醇和硫化氢,如蛋氨酸和半胱氨酸的分解代谢会产生硫化氢和甲硫醇。其中芽孢杆菌属、梭状芽孢杆菌属和双歧杆菌属的基因组中均含有降解含硫氨基酸的酶。芳香族氨基酸经肠道菌群发酵降解产生吲哚和酚类化合物,可作为毒素或神经递质。碱性氨基酸可以通过多种肠道菌群,如双歧杆菌、梭菌、乳酸菌和链球菌等使脱羧形成胺副产物。精氨酸通过脱羧作用生成呱丁胺,或其他氨基酸如鸟氨酸和谷氨酸。组氨酸通过肠道菌群分解代谢生成组胺。在肠道菌群生成的组胺能够在体内抑制促炎细胞因子——肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)的产生,在体外抑制白细胞介素(interleukin,IL)-1和IL-12的产生,防止肠道细菌移位[6]。

1.1.3 脂质分解代谢 脂质分解代谢是人体重要的代谢过程,脂质代谢异常可导致多种代谢性疾病,肠道菌群是脂质分解代谢的关键因素。饮食中的甘油三酯约占人类总能量摄入的30%~35%,肠道菌群具有脂肪酶,能将甘油三酯和磷脂降解为极性头基与游离脂质。膳食脂肪主要是甘油三酯,很少一部分磷脂是以磷脂酰胆碱的形式存在。肠道菌群可以将甘油三酯还原为1,3-丙二醇,如乳酸杆菌、肠球菌和梭状芽孢杆菌。胆碱通过梭状芽孢杆菌被代谢为三甲胺[7]。肠道中游离脂质具有抗菌特性,不能在肠道厌氧环境中被肠道菌群分解,但可以直接识别宿主受体与之相互作用。肥胖过程中的慢性炎症可能是由于自由脂质具有促炎症特性,而碳水化合物发酵产生的SCFAs具有抗炎性,高脂饮食往往碳水化合物含量较低,导致SCFAs的缺乏或两者共同作用的结果[8]。肠道菌群对脂质的分解代谢在维持人体代谢稳态中发挥重要作用。

1.2 肠道菌群失调导致代谢异常

肠道菌群对宿主的代谢健康可发挥重要的调控作用,当肠道菌群稳态状态被破坏时,菌群失调会引起机体代谢紊乱,进而导致各种代谢性疾病的发生,如肥胖、2型糖尿病、非酒精性脂肪肝、心脏代谢疾病等[9]。多种代谢性疾病患者也表现出显著的肠道菌群失调,比如肥胖人群和体质量较瘦人群相比,肥胖个体的谷氨酸发酵共生菌类(杆菌)的丰度显著降低,与血清谷氨酸浓度呈负相关[10]。并且研究发现移植肥胖相关的肠道菌群可进而诱导受体小鼠产生肥胖,从而证实肠道菌群在肥胖发病中的作用。此外,糖尿病患者的肠道菌群和正常人群相比存在显著差异。本课题组研究发现,痰湿体质人群存在肠道菌群紊乱的情况,并且肠道菌群及其代谢物会诱导特异性的DNA甲基化,从而导致痰湿体质者具有较高的糖尿病患病风险[3]。非酒精性脂肪肝的梭状芽孢杆菌、厌氧杆菌、链球菌、大肠杆菌和乳酸杆菌的丰度显著上调,而奥氏杆菌、黄曲霉、臭杆菌和*Alistipes*属的丰度显著减少[11],揭示了肠道菌群失调和代谢异常的密切联系[12]。

2 肠道菌群代谢物紊乱

肠道菌群与宿主相互作用的主要模式之一就是通过菌群代谢物来发挥多种生物学效应[13]。微生物代谢物可以通过激活或抑制内源性信号通路,或作为宿主细胞的营养物质来源来发挥代谢调节作用[14]。这些代谢物可以源自膳食底物的细菌代谢、宿主分子的修饰或者直接来源于细菌,可影响免疫成熟、免疫稳态、宿主能量代谢和黏膜完整性等机制参与到对宿主代谢的调控[15]。

2.1 短链脂肪酸

SCFAs是膳食纤维通过肠道菌群发酵产生的代谢物,是介导宿主-菌群互作效应的重要媒介,可直接或间接在多个器官和组织中发挥代谢相关的调控作用。SCFAs不仅能通过与体内内分泌和免疫细胞上的同源G蛋白偶联结合受体而发出信号,而且能通过影响组蛋白乙酰化酶和组蛋白脱乙酰酶的活性来诱导基因组中的表观遗传变化[16]。本课题组研究发现,与正常人群相比肥胖倾向个体的肠道菌群总SCFAs显著降低,但丙酸盐的含量显著增加。细胞实验证实,丙酸盐可以诱导cg26345888位点的甲基化,从而抑制与临床维生素D缺乏密切相关的靶基因DAB1的表达,进而影响糖尿病的发生和发展[3],得以证实SCFAs失调与代谢紊乱的密切关联。

2.2 次级胆汁酸

胆汁酸(bile acids,BAs)在肝脏中合成,当食物被摄取时BAs被释放到小肠中有助于消化和吸收膳食脂肪。大约95%的肠BAs在回肠中被重新吸收以返回肝脏重新分泌。BAs的肠肝循环每天发生数次,是维持全身葡萄糖、脂质、能量稳态以预防高血糖、血脂异常和肥胖的重要生理机制[16]。肠道菌群可以酶促修饰BAs,将初级胆汁酸代谢为次级胆汁酸。多种次级胆汁酸可介导肠道菌群-宿主代谢互作,可对人体脂质代谢、葡萄糖代谢、碳水化合物代谢、胰岛素敏感性等代谢相关生理活动发挥调控作用[17]。

2.3 色氨酸代谢物

肠道微生物分解色氨酸(tryptophan,Trp)可以作为芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor,AHR)的配体。结肠内分泌细胞中吲哚水平可以调节胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1,GLP-1)的释放,从而调节机体代谢[18]。在肠道中,5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)[又名血清素(serotonin)]、犬尿氨酸(kynurenine,Kyn)和吲哚衍生物的3种主要Trp代谢途径均处于微生物群的直接或间接控制之下。代谢综合征患者的循环5-HT水平降低,并与体质量指数(body mass index,BMI)和体脂呈负相关[19]。外周5-HT独立于任何中枢效应影响宿主代谢,肠源性5-HT能够诱导下丘脑-垂体轴促进饱腹感,减少能量摄入,从而有助于维持代谢健康[20]。当给予高脂肪饮食的TpH1基因敲除或者化学抑制的小鼠可防止肥胖、胰岛素抵抗和非酒精性脂肪肝,促进产热棕色脂肪组织的更大能量消耗[21]。在代谢综合征患者中,吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase 1,IDO1)的过度激活与血清Kyn水平升高以及Kyn/Trp比值和肥胖、代谢综合征、BMI、血液中甘油三酯(triglyceride,TG)之间的相关性有关[22]。

2.4 其他微生物代谢物

肠道菌群的其他代谢物,如乳酸、多胺等也可以发挥代谢调控作用。由于碳原子不对称,乳酸通常被生产为3种异构体,D-乳酸、L-乳酸和外消旋DL-乳酸。L-乳酸是人体内的主要形式,乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)-A会将丙酮酸还原为乳酸,而D-乳酸是肠道细菌的主要代谢产物[23]。乳酸可通过影响B. *vulgatus*的丰度而调控BAs代谢,

并作用于TGR5受体进而调控机体代谢[24]。此外,由肠道菌群代谢产生的多胺(腐胺、亚精胺和静胺)能够抑制慢性炎症并且能够通过增强肠道屏障功能从而调控机体代谢[25]。

3 肠道屏障受损

肠上皮细胞层、黏膜层和细胞免疫系统的化学屏障与共生细菌一起构成了抵抗外部因素的物理屏障。其中紧密连接蛋白,包括Occludin、Claudins和zonula occludens对于维持上皮屏障的完整性至关重要[26]。当肠道屏障受损时会引起一系列的炎症反应,促进胰岛素抵抗从而引起糖脂代谢紊乱,这一过程和多种代谢性疾病发病密切相关[27]。研究表明,肥胖患者体质量减轻后肠道通透性降至正常范围。屏障完整性受损而产生的代谢性内毒素血症被认为是导致胰岛素抵抗和肥胖的主要因素[28]。黏性杆菌是一种已经被证明与体质量负相关的益生菌,可以逆转2型糖尿病小鼠胰岛素抵抗。啮齿类动物研究表明,高血糖可以通过肠上皮细胞GLUT2依赖性转录编码和紧密连接完整性的改变增加肠屏障通透性,从而导致黏膜渗漏[29]。

4 肠道黏膜免疫失常

肠道黏膜免疫细胞参与维持健康的微生物群落并增强上皮屏障功能。在患有自身免疫疾病和慢性炎性疾病的患者中会观察到微生物群组的变动。上皮细胞和免疫细胞之间的密切相互作用对于维持肠内稳态至关重要[30]。饮食诱导的肥胖从而引起肠道免疫失常很可能是影响全身炎症和代谢功能障碍的起始原因。当肠道中缺少TLR信号分子MyD88的小鼠表现出肠道炎症减少、调节性T细胞(regulatory T cell,Treg)增加、代谢异常减轻,证明肠道免疫会影响全身代谢[31]。

5 肠泌素分泌障碍

肠泌素是一种刺激胰腺激素释放的肠道激素,能够调节胰岛素水平,并可调节食欲从而控制摄食量,在肥胖及代谢性疾病中受到越来越多的关注[32]。肠泌素主要包括肠抑胃肽、胰高血糖素样肽以及YY肽等[33]。肠泌素分泌障碍也是肠道稳态失衡的一个重要方面,可对机体血糖水平以及能量代谢发挥显著的调控作用。因此肠泌素也已成为调控代谢紊乱的重要干预靶点。

5.1 肠抑胃肽

肠抑胃肽(gastric inhibitory polypeptide,GIP),是一种肠泌素,由主要位于十二指肠和小肠近端的肠内分泌K细胞分泌[34]。GIP可在进餐期间增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌,并且在1型糖尿病患者的低血糖期间,外源性GIP能够在低血糖后回去阶段增加胰高血糖素反应并能减少葡萄糖给药的需要。GIP可对血糖代谢发挥显著调控作用,据此研发的新药Tirzepatide可同时激活GIP和GLP-1受体,展现了较好的临床疗效[35]。

5.2 胰高血糖素样肽

GLP-1是一种肠泌素,由表达前胰高血糖素的肠内分泌L细胞分泌,同时被DPP4迅速降解[36]。活性GLP-1存在于胰腺和肠道中,其中肠道内分泌系统是血液中活性GLP-1的主要来源。GLP-1在调节葡萄糖体内稳态平衡中起到重要作用[37],同时可以抑制胃排空和食物摄入,在限制体质量增加的同时使营养吸收最大化[38]。本团队前期研究也证实了GLP-1类药物可显著改善肥胖、糖代谢异常,具有显著疗效[39]。

5.3 YY肽

YY肽(peptide YY,PYY)是能调节食欲的小分子多肽,肠内分泌L细胞含有PYY并表达酰基乙醇胺受体Gpr119[40]。食物摄入会引起PYY释放,从而调节肠道功能和葡萄糖稳态。低循环PYY浓度可能导致高胰岛素血症和肥胖的发生。在正常饮食的小鼠中,PYY基因敲除后显著增加了体质量、脂肪质量和血清胰岛素水平[41]。已发现高空腹PYY水平与高体质量指数、血红蛋白A1c、血糖、血清胰岛素以及糖尿病患病率较高有关[42]。

6 小肠吸收功能异常

小肠是人体的营养吸收器官,能够通过膜转运蛋白吸收饮食中的营养物质及重新吸收胆汁酸和胆固醇,是人体消化系统关键环节,对维持全身能量稳态具有重要作用[43],小肠吸收功能异常与人体代谢紊乱密切相关[44]。

葡萄糖在饮食中的主要来源是多糖和低聚糖,在小肠肠腔和膜消化的过程中被酶水解成单体,小肠中葡萄糖的吸收有助于调节生理血糖水平。然而,小肠对葡萄糖的过度吸收则可导致机体高血糖,而调控小肠部位对葡萄糖的吸收和转运也成为一种潜在的糖尿病控制策略[45]。此外,小肠对脂质的吸收异常也是机体脂代谢紊乱的重要机制之一。在小肠上皮细胞中基因*Cd*36、*Scd*1和*Fabp*4的异常高表达可导致脂质吸收、转运和代谢的异常,从而导致机体脂代谢紊乱[46]。调控小肠对营养物质的吸收功能也成为代谢性疾病的一种新的治疗思路和策略。

7 结语

脾位于人体中焦,上连心肺、下连肝肾,是全身气机升降出入的枢纽。脾主运化,为"后天之本",若脾失健运则导致代谢紊乱以及多种代谢性疾病的发生,然而其微观机制不明限制了中医药干预代谢性疾病的临床推广应用以及国际社会认可。本文秉承"发皇古义,融汇新知"的学术视角,提出代谢性疾病"肠源学说"探讨中医理论脾失健运导致代谢紊乱的分子机制,为脾失健运中医理论提供新的科学解读,从微观机制层面阐释其学术内涵,从现代医学角度深化对传统中医理论的理解,也为中医药防治代谢性疾病提供新策略和新思路。

参考文献

[1] COLLABORATORS G A B. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990 - 2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet, 2025, 405(10481): 813 - 838.

[2] ZHANG R L, PEREKATT A, CHEN L. Metabolic regulation of intestinal homeostasis: molecular and cellular mechanisms and diseases[J]. MedComm, 2024, 5(11): e776.

[3] GUO W Q, ZHANG Z L, LI L R, et al. Gut microbiota induces DNA methylation *via* SCFAs predisposing obesity - prone individuals to diabetes[J]. Pharmacol Res, 2022, 182: 106355.

[4] REKHA K, VENKIDASAMY B, SAMYNATHAN R, et al. Short - chain fatty acid: an updated review on signaling, metabolism, and therapeutic effects[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2024, 64(9): 2461 - 2489.

[5] XIE Z Q, ERIKSEN D B, JOHNSEN P R, et al. The effect of microbial metabolites from colonic protein fermentation on bacteria - induced cytokine production in dendritic cells[J]. BioFactors, 2025, 51: e70007.

[6] ZHAO Q, RAN X Q, YAN Z Y, et al. Histamine - modulated wettability switching in G - protein - coupled receptor inspired nanochannel for potential drug screening and biosensing[J]. Nat Commun, 2025, 16: 1820.

[7] OLIPHANT K, ALLEN - VERCOE E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by - products and their impact on host health[J]. Microbiome, 2019, 7(1): 91.

[8] MISHRA S, JAIN S, AGADZI B, et al. A cascade of microbiota - leaky gut - inflammation - is it a key player in metabolic disorders?[J]. Curr Obes Rep, 2025, 14(1): 32.

[9] SAAD M J A, SANTOS A. The microbiota and evolution of obesity

[J]. Endocr Rev,2025,46(2):300 - 316.
[10] LIU R X, HONG J, XU X Q, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight - loss intervention [J]. Nat Med,2017,23(7):859 - 868.
[11] SAEED H, DÍAZ L A, GIL - GÓMEZ A, et al. Microbiome - centered therapies for the management of metabolic dysfunction - associated steatotic liver disease [J]. Clin Mol Hepatol, 2025, 31: 94 - 111.
[12] 王潇璐,姚海强,万瑾毅. 基于肠上皮与肠道菌群互作探讨补气治法在痰湿体质临床调体中的作用机制[J]. 中华中医药杂志,2023,38(2):781 - 783.
[13] 吴玉琦,王琦,姚海强,等. 从后生元的角度探讨痰湿体质脾失健运易发代谢紊乱的内在机制[J]. 中华中医药杂志,2022,37(12):7455 - 7458.
[14] SONNENBURG J L, BÄCKHED F. Diet - microbiota interactions as moderators of human metabolism [J]. Nature, 2016, 535 (7610): 56 - 64.
[15] LAVELLE A, SOKOL H. Gut microbiota - derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2020,17(4):223 - 237.
[16] CADENA SANDOVAL M, HAEUSLER R A. Bile acid metabolism in type 2 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol,2025,21(4): 203 - 213.
[17] FLEISHMAN J S, KUMAR S. Bile acid metabolism and signaling in health and disease: molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. Sig Transduct Target Ther,2024,9:97.
[18] NATIVIDAD J M, AGUS A, PLANCHAIS J, et al. Impaired aryl hydrocarbon receptor ligand production by the gut microbiota is a key factor in metabolic syndrome [J]. Cell Metab, 2018, 28 (5): 737 - 749.
[19] AGUS A, PLANCHAIS J, SOKOL H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease[J]. Cell Host Microbe, 2018,23(6):716 - 724.
[20] HE Y, CAI X, LIU H, et al. 5 - HT recruits distinct neurocircuits to inhibit hunger - driven and non - hunger - driven feeding[J]. Mol Psychiatry,2021,26(12):7211 - 7224.
[21] CRANE J D, PALANIVEL R, MOTTILLO E P, et al. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis[J]. Nat Med, 2015,21(2):166 - 172.
[22] SUN S J, HU F T, SANG Y R, et al. Dysregulated tryptophan metabolism contributes to metabolic syndrome in Chinese community - dwelling older adults[J]. BMC Endocr Disord,2025,25(1):7.
[23] PASTI A P, ROSSI V, DI STEFANO G, et al. Human lactate dehydrogenase A undergoes allosteric transitions under pH conditions inducing the dissociation of the tetrameric enzyme[J]. Biosci Rep, 2022,42: 20212654.
[24] WU Q, LIANG X Y, WANG K, et al. Intestinal hypoxia - inducible factor 2α regulates lactate levels to shape the gut microbiome and alter thermogenesis[J]. Cell Metab,2021,33(10):1988 - 2003.
[25] SHIN K. Polyamine metabolism and transport in gut microbes[J]. Biosci Biotechnol Biochem,2022,86(8):957 - 966.
[26] NEURATH M F, ARTIS D, BECKER C. The intestinal barrier: a pivotal role in health, inflammation, and cancer[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2025,10(6):573 - 592.
[27] 郭文茜,万瑾毅,姚海强. 从肠道屏障功能受损探讨痰湿体质脾失健运的微观机制[J]. 北京中医药大学学报,2022,45(4):393 - 397.
[28] ZHANG X Y, CHEN J, YI K, et al. Phlorizin ameliorates obesity - associated endotoxemia and insulin resistance in high - fat diet - fed mice by targeting the gut microbiota and intestinal barrier integrity [J]. Gut Microbes,2020,12(1):1842990.
[29] THAISS C A, LEVY M, GROSHEVA I, et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection[J]. Science,2018,359(6382):1376 - 1383.
[30] KAYAMA H, OKUMURA R, TAKEDA K. Interaction between the microbiota, epithelia, and immune cells in the intestine[J]. Annu Rev Immunol,2020,38:23 - 48.
[31] LV C H, LIU X, CHEN S Y, et al. Extract of gardenia jasminoides Ellis attenuates high - fat diet - induced glycolipid metabolism disorder in rats by targeting gut microbiota and TLR4/Myd88/NF - κB pathway[J]. Antioxidants,2024,13(3):293.
[32] WOLFE M M, BOYLAN M O, CHIN W W. Glucose - dependent insulinotropic polypeptide in incretin physiology: role in health and disease[J]. Endocr Rev,2025,46(4):479 - 500.
[33] ANSARI S, KHOO B, TAN T. Targeting the incretin system in obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol,2024,20(8):447 - 459.
[34] NAKANDAKARI S, FOSAM A E, PERRY R J. The other side of the incretin story: GIPR signaling in energy homeostasis [J]. Cell Metab,2025,37(1):1 - 3.
[35] JASTREBOFF A M, LE ROUX C W, STEFANSKI A, et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention[J]. N Engl J Med,2025,392(10):958 - 971.
[36] YAN S J, CONLEY J M, REILLY A M, et al. Intestinal Gpr17 deficiency improves glucose metabolism by promoting GLP - 1 secretion [J]. Cell Rep,2022,38(1):110179.
[37] SONG Y, KOEHLER J A, BAGGIO L L, et al. Gut - proglucagon - derived peptides are essential for regulating glucose homeostasis in mice[J]. Cell Metab,2019,30(5):976 - 986.
[38] DRUCKER D J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon - like peptide - 1 [J]. Cell Metab, 2018, 27 (4): 740 - 756.
[39] YAO H Q, ZHANG A Q, LI D L, et al. Comparative effectiveness of GLP - 1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta - analysis[J]. BMJ,2024,2024:e076410.
[40] XIAO Y C, JIN L J, ZHANG C. From a hunger - regulating hormone to an antimicrobial peptide: gastrointestinal derived circulating endocrine hormone - peptide YY exerts exocrine antimicrobial effects against selective gut microbiota [J]. Gut Microbes, 2024, 16:2316927.
[41] BOEY D, LIN S, KARL T, et al. Peptide YY ablation in mice leads to the development of hyperinsulinaemia and obesity[J]. Diabetologia,2006,49(6):1360 - 1370.
[42] BEHARY P, THARAKAN G, ALEXIADOU K, et al. Combined GLP - 1, oxyntomodulin, and peptide YY improves body weight and glycemia in obesity and prediabetes/type 2 diabetes: a randomized, single - blinded, placebo - controlled study [J]. Diabetes Care, 2019,42(8):1446 - 1453.
[43] XIAO C T, STAHEL P, CARREIRO A L, et al. Recent advances in triacylglycerol mobilization by the gut [J]. Trends Endocrinol Metab,2018,29(3):151 - 163.
[44] 张安琪,王琦,万瑾毅,等. 基于小肠胆固醇转运蛋白调控脂质吸收探讨"小肠泌别清浊"的生物学内涵及在痰湿体质调体干预中的临床应用[J]. 北京中医药大学学报,2023,46(10):1411 - 1416.
[45] GROMOVA L V, FETISSOV S O, GRUZDKOV A A. Mechanisms of glucose absorption in the small intestine in health and metabolic diseases and their role in appetite regulation[J]. Nutrients,2021,13(7): 2474.
[46] KUANG Z, WANG Y H, LI Y, et al. The intestinal microbiota programs diurnal rhythms in host metabolism through histone deacetylase 3[J]. Science,2019,365(6460):1428 - 1434.