

肠道菌群在肥胖发病中的地位与作用*

吴莉娟¹, 刘铜华^{2**}

(1. 成都中医药大学临床医学院 成都 610072; 2. 北京中医药大学研究生院 北京 100029)

摘要:肥胖已成为威胁全球的公共健康问题之一。作为一种受遗传因素、环境因素、肠道菌群相互作用等影响的复杂疾病,肠道菌群在该疾病发生、发展中发挥重要作用。本文主要从肠道菌群改变与肥胖的作用机制角度,综述肠道菌群在肥胖发病中的相关性研究,及中医药干预肠道菌群对肥胖的影响。

关键词:肥胖 肠道菌群 中医药

doi:10.11842/wst.2017.09.029 中图分类号:R96 文献标识码:A

肥胖作为经济发展与人类生活水平提高的产物,正在全球范围内流行,其发病率持续上升。自1980年起,全球肥胖发生率增加了75%^[1],它主要引起机体糖脂代谢紊乱,导致糖尿病、高脂血症、高血压、心血管疾病、代谢综合征、癌症等的发生,严重威胁人类健康。据统计,预计到2030年,全世界范围内将有5亿肥胖人口^[2],如何控制肥胖相关疾病的发生成为世界亟待解决的公共健康问题。肥胖的发病原因较为复杂,与遗传、环境及个体生活方式等密切相关,主要为能量的摄入及消耗不平衡,导致机体脂肪的过量堆积。近期大量研究显示,肠道微生物影响着机体营养摄入、能量调节及脂肪的储存^[3,4]。肠道菌群失调可能是诱发肥胖的重要因素,对肥胖及其相关代谢疾病的发展起着重要作用。本文旨在探讨肠道菌群改变与肥胖的作用机制的相关性及中医药干预肠道菌群对肥胖的影响。

1 肠道菌群与肥胖的关系

人体微生物基本上黏附于宿主的粘膜表面,大多寄存于胃肠道。其中厌氧性细菌占绝大多数。人体微生物已达到 10^{14} ,是人体细胞的10倍^[5]。肠道菌群被称为“第二基因组”,与人体互利共生,参与宿主能量代

谢、免疫应答、生物拮抗等生理活动。由于肠道菌群的代谢能力等同于肝脏,因此,它又被视作机体的额外器官^[6],影响人体的生理代谢。作为一个复杂的动态系统,通过与机体长期的协同进化及与环境等的相互作用,维持着机体的生理平衡。

研究发现肠道菌群与代谢性疾病,如肥胖的关系密切。肥胖的发生、发展过程涉及因素较复杂,如生活方式、环境、遗传、行为方式及神经内分泌等^[7]。而每个人的肠道菌群结构都是独一无二的,与宿主的年龄、饮食结构、环境、基因等因素相关^[8]。最早Gordon等通过对*ob/ob*小鼠及瘦型小鼠的实验研究阐释肠道菌群与肥胖的发展相关性,随之诸多实验及临床研究证实也证实肥胖与正常动物的肠道菌群有显著差异。如有学者报道,肥胖小鼠肠道菌群中存在一种基因编码酶,能降解不易消化的多糖。而且肥胖小鼠粪便中酵解终产物(乙酸和丁酸盐)的数量增加,阐释产生肥胖的原因可能为获取能量增多。最初的动物研究发现,肥胖小鼠肠道内的厚壁菌门比例升高,拟杆菌门比例下降。这一实验结果在后来的一项关于人肥胖研究中也得到证实。曾有研究在无菌鼠肠道内定植正常微生物群,其身体脂肪含量将增加约50%,且胰岛素敏感性降低^[3,9,10]。Geurts等通过小鼠实验也发现,肠道微生物结构的改变与肥胖相关^[11]。肠道的微生物,不仅能通

收稿日期:2017-05-10

修回日期:2017-06-09

* 北京市教育委员会高校重大成果转化项目:糖调节受损保健食品产业化与社区干预疗效与安全性评价研究;项目负责人:刘铜华。

** 通讯作者:刘铜华,教授,博士生导师,主要研究方向:中医药防治糖尿病及其并发症的临床和基础研究。

过多种机制参与宿主的能量代谢,包括分解膳食、转化结合胆汁酸及合成部分维生素、发酵难消化膳食纤维等,从食物中收获能量;还对机体的代谢活动产生影响^[12]。下面我们将探讨肠道菌群的改变引起肥胖的作用机制。

2 肠道菌群引起肥胖的作用机制

2.1 介导低度炎症的发生

研究发现^[13],肠道细菌移位、细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)升高、游离脂肪酸增加、氧化应激和内质网应激等,均是肥胖个体长期处于低度炎症状态的原因,也是肥胖及代谢障碍疾病之间的重要纽带。许多实验及临床数据显示,LPS参与了肥胖炎症的发生及发展^[14,15]。肥胖及胰岛素抵抗患者体内的LPS量比胰岛素敏感者多。

生理情况下,肠道上皮作为一个连续的屏障,阻止细菌及毒素等侵入。当一些内在或外在的因素改变了这种保护功能,肠道屏障的完整性改变,渗透性增加。之前的研究数据表明^[15],肥胖小鼠的肠道菌群改变(双歧杆菌数量减少),肠道渗透性增强,并伴随内毒素血症及低度炎症的表现;当LPS水平下降时,小鼠肠道黏膜的屏障功能增强。另外有文献报道,饮食诱导的小鼠肥胖可导致黏膜层降解及细菌的易位。而且相关研究^[16]发现黏液层的降解与肠道中的 Akkermansia 菌及瘤胃球菌属相关,它们都参与了宿主代谢。肠道屏障的完整性及内毒素与肠道菌群的改变密切相关。部分动物实验数据也显示^[17],肥胖导致肠道菌群的改变会导致胃肠道屏障破坏,激活胃肠道免疫系统及细菌易位,从而改变宿主代谢。不仅如此,肠道菌群中革兰阴性杆菌的增加,导致肠道LPS的吸收增加,通过与免疫细胞表面的复合受体CD14/TLR4结合,激活免疫系统,触发促炎细胞因子的释放,引起炎症反应,长期慢性炎症将诱发肥胖等代谢疾病。TLRs受体是介导炎症的重要受体,LPS作为微生物表面的病原相关分子模式可引起TLR信号传导并引起炎症。肥胖个体的细胞表面TLRs受体增加。其中,TLR4是LPS的重要结合配体,激活TLR4可诱导多种促炎细胞因子的产生,引起肥胖的低炎症水平。此外,脂肪酸能激活脂肪细胞和巨噬细胞中的Toll样受体(Toll-like receptor, TLR4)信号传导,而当TLR4缺失时,脂肪酸不能作为使脂肪细胞和巨噬细胞产生炎症反应的信号^[18]。任何原因致肠道菌群改变,肠壁的完整性降低,细菌LPS入

血增加,激活TLR4与系统性炎症应答,即可出现肥胖。此外,细菌鞭毛蛋白可激活TLR5信号通路,产生炎症效应。缺少TLR5受体的小鼠食欲亢盛,出现肥胖及其他代谢综合征的特点。将这些小鼠肠道内细菌转移到正常无菌小鼠肠道内,瘦鼠也出现TLR5缺乏小鼠的症状。给予抗生素治疗后,肥胖等症状得到缓解^[19]。在另一个实验中也有类似发现,TLR2缺乏的小鼠会出现肥胖,肠道菌群结构发生改变^[20]。

近期的数据显示,肠道菌群通过两种机制调节肠道通透性,GLP-2^[21]及内源性大麻素。其中内源性大麻素与肠道菌群介导的炎症相关^[22]。

内源性大麻素系统由内源性配体(内源性脂类)、内源性大麻素受体(大麻素受体1和大麻素受体2)以及相关酶类构成。研究发现,它与肥胖的形成密切相关^[23]。除了通过调节下丘脑不同区域的食欲中枢,控制食物的摄入及代谢外^[24]还在肥胖中调节肠道屏障功能^[25]。目前发现内源性大麻素脂类-花生四烯乙醇胺及花生四烯酰甘油广泛存在于机体各组织中,以控制能量平衡。然而,它们大部分是通过激活肠道内的内源性大麻素受体1、2发挥作用。肠道细菌也能够调控大鼠肠道及脂肪组织内的这些内源性大麻素受体。肥胖的小鼠及人体中,内源性大麻素系统被激活,大麻素受体等增多^[26]。除此以外,内源性大麻素系统还可通过连接蛋白调控肠道屏障功能,增强肠道通透性导致LPS入血,引发系统炎症,从而加重肥胖^[24]。Geurts等^[11]通过小鼠实验发现,内源性大麻素系统与肠道微生物结构的改变及脂肪的褐变相关。此外,研究显示肥胖小鼠给予益生菌喂养后,诱导内源性的GLP-2改善肠道通透性,减少血浆LPS水平^[27]。给予抑制剂药物验证后,更能证明益生菌补充剂除了影响GLP-2信号外,也能调节内源性大麻素的信号,以调节肠道通透性及血浆LPS水平^[28]。

2.2 调节肠道激素分泌

20世纪研究发现肠道菌群能够调节肠道内分泌细胞以释放激素^[29]。短链脂肪酸(Short Chain Fatty Acids, SCFAs)的受体Gpr41及Gpr43就由某些内分泌细胞表达。而肥胖个体中,SCFAs产物增多,可激活Gpr41及Gpr43引起多肽YY(Peptide YY, PYY)释放增加。由肠道L细胞分泌的PYY通过减慢肠道蠕动^[30],延长食物停留于肠道的时间,增加食物的吸收。而且肥胖者肠道菌群通过分解不易被宿主分解的复杂多糖、膳食纤维等的的能力增加,从而使得SCFAs增多,多

余的能量储存、堆积。由此,短链脂肪酸介入了肥胖的发展^[31-33]。SCFAs可与小肠L细胞细胞膜上的G蛋白偶联受体41(Gpr41)结合,促进PYY的合成,抑制胃排空和摄食行为;SCFAs还可和Gpr43结合,刺激小肠L细胞分泌GLP-1。SCFAs还可参与脂肪细胞的活动,通过激活Gpr43,抑制脂类的分解,刺激脂肪组织分泌瘦素。SCFAs可直接参与糖代谢,丁酸盐可通过cAMP依赖途径激活肠道的糖异生作用。此外,活化的Gpr41及Gpr43,还可调节脂肪组织瘦素的分泌。Turnbaugh等^[9]研究发现肥胖小鼠盲肠内的肠道菌群发酵食物的能力增强,导致SCFAs含量增加。给予体型正常的无菌小鼠移植肥胖大鼠的粪便后,无菌小鼠将出现肥胖的体征。肠道菌群从食物获得的能量,促使宿主肥胖的产生。Gpr41缺乏的小鼠比同种的野生型小鼠更瘦,且Gpr41缺乏的小鼠与无菌小鼠的身体结构无差异^[32]。Gpr41基因缺陷小鼠PYY分泌减少,一则不利于肠道营养物质吸收;其次,小鼠肠道内菌群结构改变,产生的SCFAs减少,宿主获得的能量也将减少。

发表在《Nature》杂志上的一项新研究显示,给予大鼠高脂饮食后,食欲增强、食物摄入量增加、体重增加。肠道菌群会产生乙酸,从而出现肥胖。结果推测乙酸生成的增加是肠道菌群导致的,并且它们会激活副交感神经系统增加饥饿激素,并且增加由葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[32]。

可见,SCFAs不仅作为肠道菌群的能量来源,也可能是调节能量的一个信号分子^[33],影响着肥胖的发生、发展。

2.3 调节胆汁酸代谢

食物消化产生的胆汁酸,与甘氨酸结合后形成胆汁酸盐类。肠道菌群调节着胆汁酸的代谢,与胆汁酸及次胆汁酸的合成相关^[34,35]。胆汁酸由肝产生,从胆囊分泌到十二指肠。胆汁酸主要通过细胞表面的核受体FXR及TGR5受体结合,激活宿主的代谢信号。FXR作为胆汁酸的第一个受体,对宿主的脂代谢很重要。激活FXR后,基因转录调节胆汁酸合成、胆固醇生成及糖代谢等代谢通路。无菌大鼠FXR通路中的基因及涉及糖脂代谢的基因将会影响胆汁酸的变化。TGR5作为近期出现的胆汁酸受体,在胆汁酸预防肥胖及胰岛素抵抗的信号通路中起到重要作用。TGR5在结肠中高表达,通过增加GLP-1的分泌,以调节宿主代谢。敲除基因的动物实验证明,FXR及TGR5能够

改善肥胖小鼠的糖脂代谢^[35-36]。个体肠道菌群的变异能够产生特定的胆汁酸,以不同程度激活FXR及TGR5受体,达到调节宿主代谢的目的。

肠道菌群产生的胆盐水解酶(Bile Salt Hydrolases, BSH),将胆汁酸盐类解离成胆汁酸盐以作为信号分子,激活VitD、TGR5等受体及细胞信号通路,调节血糖水平,脂肪酸等的合成^[37,38]。不仅如此,胆汁酸盐能影响肠道菌群的结构,高脂饮食后胆汁酸盐增多,伴随着厚壁菌门与拟杆菌门比例增高,这与肥胖呈正相关^[39]。

2.4 禁食诱导脂肪细胞因子

禁食诱导脂肪细胞因子(Fasting-induced adipose factor, Fiaf),是一种血管生成素样蛋白,作为一种循环脂蛋白脂肪酶抑制剂,可促进由微生物引发的脂肪细胞中甘油三酯的沉积^[40]。研究发现,在正常动物体内,Fiaf可被肠道菌群调控,通过抑制Fiaf的表达,使得脂蛋白脂肪酶表达增多,导致脂质沉积减少^[41]。主要机理为肠道菌群抑制Fiaf,促进过氧化物酶体增殖活化受体 α 辅助活化因子1 α (PGC-1 α)和磷酸腺苷活化的蛋白激酶(AMPK)的活性,从而增加脂蛋白激酶活性,加快脂肪酸氧化应激,减少肝糖原储存,调控下游脂肪代谢靶点,抑制甘油三酯循环^[42,43]。而这些脂肪代谢靶点的增多都与肠道菌群相关^[59]。另一项研究中发现,与Fiaf基因剔除小鼠相比,正常小鼠肠道中的肠道微生物会抑制肠道Fiaf,导致脂肪细胞中脂蛋白酶活性增加,从而促进脂肪热量存储^[40]。

2.5 参与5-HT的代谢

5-羟色胺(5-HT),又名血清素,广泛存在于哺乳动物组织中,主要由肠道黏膜上皮中的肠嗜铬细胞合成、分泌及释放,在大脑皮层及神经突触内含量很高。作为一种神经递质,它主要分布于松果体和下丘脑,参与多种生理功能的调节,主要是对心血管活动、体温、情绪活动的调节,与胃肠道功能等密切相关^[44]。5-HT由色氨酸羟化酶1(Tryptophan hydroxylase 1, Tph1)和色氨酸羟化酶2(Tryptophan hydroxylase 2, Tph2)调控^[45]。前期研究发现,5-HT可通过控制食欲,减少食物的摄入,增加能量的消耗,以起到减轻体重的作用^[46]。近期的一项研究发现,Tph1缺乏的小鼠喂以高脂饮食也不会出现肥胖、胰岛素抵抗等,提示5-HT对能量消耗的抑制作用属于细胞的自主活动。肥胖增加了周围5-HT,因此,通过抑制周围5-HT的信号及其在脂肪组织中的合成,可促进棕色脂肪的产热,以达到有效减轻肥胖及代谢功能障碍的可能^[47]。

近期一项无菌小鼠的实验研究表明,肠道菌群能够调节宿主血液及肠道中5-HT的合成。肠道中的固定细菌产生的微生物传递给肠道中的内分泌细胞,内分泌细胞增加了调节5-HT的Tph1,并促进5-HT的合成^[48]。这与前期O'Mahony等^[49]关于肠道中的特定菌群调节着海马中的5-HT水平,提示肠道菌群调节大脑中的5-HT系统研究一致。肠道作为5-HT重要的合成场所,寄居于肠道的微生物调节着结肠及血液中的5-HT水平,对宿主的能量摄入进行控制。肠道菌群的紊乱,导致宿主5-HT的合成障碍,机体的能量摄入增多,能量失衡,出现肥胖。

2.6 调节鞘脂代谢

鞘脂是细胞膜脂质双层的主要结构成分,广泛存在于真核细胞,调控细胞重要生理功能。细胞内鞘脂代谢以神经酰胺为中心,即神经酰胺的产生和分解以及由神经酰胺合成复杂鞘脂。近期研究^[50]发现机体内游离脂肪酸增多能够促进鞘脂尤其是神经酰胺的合成,实验表明神经酰胺可能是过度营养及炎症因子导致肥胖相关代谢性疾病的重要介导分子。2015年,在《Cell Metabolism》上发表的最新研究,脂肪代谢产物-神经酰胺的积累会影响脂肪组织的正常功能,出现肥胖的同时更易出现2型糖尿病倾向。动物实验证实^[51],在敲除了饱和脂肪酸变成神经酰胺的关键基因Sptlc后发现,降低其水平会减少糖尿病的风险。而在以往的研究中发现,肠道中的拟杆菌能产生鞘脂,在宿主的免疫反应中有重要作用。近期的研究发现^[52],人体肠道菌群中的拟杆菌产物(α -半乳酸基神经酰胺)在免疫反应中的作用。随着肠道菌群研究成为关注的热点,其与肥胖的研究越来越多。关于肥胖的多数研究中发现^[53],肥胖与拟杆菌有重要作用。

肥胖及相关代谢疾病的个体肠道内有炎症反应相关的微生物,这些微生物丁酸盐生产潜力较低、菌群多样性小和基因丰度低。尽管肥胖的主要原因在于热量摄入多于支出,肠道微生物的分布及结构等的差异可能成为未来肥胖,甚至相关代谢疾病的治疗目标或一项预测的生物标志物。

3 干预肠道菌群对肥胖的影响

现代医学则认为^[54],肥胖与宿主的基因、饮食习惯及肠道菌群的交互作用相关。针对肥胖的治疗有许多,通过饮食的调节,运动锻炼,情绪的调整,口服药物、益生菌的使用及外科减肥手术等都能改善机体肠

道菌群紊乱的情况,从而起到一定的减肥作用^[55,56]。

研究显示^[57],二甲双胍显著改善高脂膳食的肥胖大鼠血糖紊乱与肠道菌群相关。服用二甲双胍的小鼠肠道内粘液降解 Akkermansia 菌比高脂膳食小鼠明显增多,且产生粘液的杯状细胞数量也明显增加。与此同时,口服 Akkermansia 菌而没有服用二甲双胍的高脂膳食小鼠糖耐量显著改善。提示肠道菌群的调节(增加 Akkermansia spp 细菌)可能是二甲双胍作用于糖尿病的新机制。同时赵立平等^[58]的研究中也发现,二甲双胍在改善高脂诱导的肥胖大鼠体重及肥胖指数的同时可逆转高脂肪饮食引起的小鼠肠道菌群的改变,显著降低肠道菌群多样性。

近来出现的外科减肥手术也证实了肠道菌群在肥胖中的作用。无论是人还是动物实验都证明^[59,60],外科减肥术后,肠道菌群改变-厚壁菌丰度减少,变形菌丰度增加;当将这些肠道菌群移植到无菌小鼠,代谢相关的指数明显改善。

Roux-en-Y 胃旁路术诱导能量代谢及肠道菌群代谢物(甲苯酚硫酸盐、苯乙酸,胆碱降解物)的改变。手术后,肠道菌群结构也发生了改变,从以厚壁菌门、拟杆菌门占主导地位,变为变形菌占显著优势^[61]。术后 Faecalibacterium 菌丰度增加,其丰度水平与炎症标志物,如C反应蛋白、白介素6呈负相关。此外,外科减肥手术后胆汁酸也发生了改变,其可能通过改变GLP-1及FGF-19下调信号的传递达到减肥的目的。^[62]

中医认为,肥胖的病因病机为禀赋不足,情志失调,加之饮食不节,脾胃运化失调,痰湿内热,加之气机郁结,膏脂堆积。《内经》中认为肥胖的病因主要与禀赋异常、饮食不节、过度安逸和情志失调有关。《景岳全书》明确指出禀赋和饮食是肥胖发病的基本病因。肥胖的病机则主要是“多痰”和“少气”。陈修园在《医学实在易》中指出“大抵素禀之盛,从无所苦,惟是痰湿颇多”。汪昂在《本草备要》中指出“肥人多痰而经阻,气不运也”,“肥人形盛而气虚”^[63]。

随着肠道菌群在肥胖中的深入研究,越来越多的人将干预肥胖的措施与调节肠道菌群结合起来。马建等^[64]给予肥胖大鼠灌喂佩连麻黄方后发现,大鼠的血脂、炎症指标显著下降,肠道菌群的结构也发生了改变,肠道内的益生菌增多。推测佩连麻黄方可能通过调节肠道菌群分布,减少机体慢性低水平炎症的发生,改善机体代谢紊乱以达到减肥的目的。

大量研究表明^[65,66],益生菌对改善肥胖有显著作

用,机制在于改变肠道菌群比例,降低血中LPS水平,以改善机体代谢紊乱,对肥胖起到积极作用。而补益类中药就存在许多益生元成分充当益生菌的作用。其主要成分为多糖类,相当于益生元的作用,其进入肠道后可促进益生菌的生长。四君子汤为补益剂的基础代表方,动物实验发现加减应用后均能对恢复肠道菌群的失调,增加菌群代谢产物乙酸,增强肠道免疫产生较好的疗效。刘吉华等^[67]通过建立头孢曲松钠所致人肠道菌群紊乱体外模型,给予生脉散各剂量后,发现生脉散低、中、高剂量组均对一些肠道有益菌(如乳酸杆菌)有一定的促进增殖作用;不同剂量组均能显著性的增加短链脂肪酸的含量,提示生脉散对失衡的人肠道菌群的正向调节作用以及对SCFAs代谢的调节。

孙博喻等^[68]在前期研究发现菊苣具有治疗肥胖的作用的基础上,通过大鼠造模肥胖实验得出,菊苣提取物能显著降低甘油三酯水平,降低大鼠肠道内大肠杆菌及乳酸菌的数量、增加双歧杆菌的数量,其药效机制可能与条件致病菌大肠杆菌的减少双歧杆菌的增加有关。

Seo等^[69]的动物实验结果显示,给予绿茶饮食的小鼠体重、TG和血糖水平均明显低于高脂饮食的小鼠。且发现绿茶可纠正高脂饮食所引起的肠道菌群厚壁菌门/拟杆菌门比值增大的情况,提示绿茶可能通过改善肠道菌群减轻体重。

赵立平等^[70]通过动物实验发现黄连素可能通过肠道菌群改善机体肥胖,提高胰岛素敏感性,预防胰岛素抵抗。实验中,给予高脂诱导大鼠出现肥胖模型的同时,喂以从黄连中提取的黄连素,结果发现喂以黄连素的大鼠体重、胰岛素抵抗、炎症都有明显改善,同时肠道菌群的结构及短链脂肪酸的水平都有所改变。

李吉伟等^[71]通过临床观察49例肥胖患者服用温

阳益气活血方加减后,肠道菌群和脂质代谢的变化。结果发现温阳益气活血方可明显改善肥胖患者症状,有效减轻胰岛素抵抗,调节血脂代谢,而且一定程度上可调整肠道菌群失调(双歧杆菌、拟杆菌、乳杆菌数量升高,肠杆菌、肠球菌、酵母菌)数量降低。

冯怡等^[72]通过麦冬多糖对膳食诱导肥胖小鼠肠道益生菌群多样性观察发现,不同给药剂量的麦冬多糖可在一定程度上增加小鼠肠道益生菌的数量,尤其是台湾乳杆菌和鼠乳杆菌,同时改善肠道菌群多样性,促进肠道益生菌的增殖。

台湾长庚大学的研究人员^[73]发表了一项最新研究进展,他们通过实验首次发现灵芝水提取物(WEGL)能够调节小鼠肠道菌群以改善肥胖。研究人员将WEGL添加到高脂饮食诱导的肥胖小鼠食物中,发现肥胖小鼠体重、炎症、胰岛素敏感性等改善的同时,肠道菌群紊乱情况得以改变,代谢性内毒素血症的水平下降。其后,研究人员通过粪便移植将食用添加了WEGL小鼠肠道内的粪便转移到高脂饮食诱导的肥胖小鼠体内,结果,肥胖小鼠肠道内菌群有所改变,体重下降。

除此外,针灸、气功等疗法也对肥胖的肠道菌群有影响。如丁维俊等^[74]对针灸减肥前后个体粪便进行培养分析发现,肥胖改善的同时肠球菌和类杆菌数量有差异。孔月晴等^[75]通过运用拔罐合耳穴贴压治疗肥胖个体,观察治疗前后粪便中肠道菌群的变化发现,拔罐合耳穴贴压疗法对单纯性肥胖症有较好的治疗作用,且对肥胖者肠道菌群有一定的调节作用。

综上所述,肠道菌群的改变与肥胖的发生、发展密切相关,通过干预肠道菌群调控肥胖将成为肥胖治疗的新手段。中医药可通过干预肠道菌群结构在一定程度上改善肥胖,但具体作用机制尚不清楚,需在今后进一步完善。

参考文献

- 1 Kitzinger H B, Karle B. The epidemiology of obesity. *Eur Surg.*, 2013, 39 (2): 1-7.
- 2 Swinburn B A, Sacks G, Hall K D, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*, 2011, 378 (9793): 804-814.
- 3 Ley R E, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(31): 11070-11075.
- 4 Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 101(44): 15718-15723.
- 5 Xu J, Gordon J I. Honor Thy Symbionts. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(18): 10452-10459.
- 6 Gill S R, Pop M, Deboy R T, et al. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. *Science*, 2006, 312(5778): 1355-1359.
- 7 Vandana Nehra, Jacob M, Allen, et al. Gut Microbiota: Modulation of Host Physiology in Obesity. *Physiology*, 2016, 31: 327-335.
- 8 Lozupone C A, Stombaugh J I, Gordon J I, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 2012, 489(7415): 220-

- 230.
- 9 Turnbaugh P J, Ley R E, Mahowald M A, *et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006, 444(7122): 1027–1031.
 - 10 Bäckhed F, Manchester J K, Semenkovich C F, *et al.* Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(3): 979–984.
 - 11 Geurts L, Everard A, Matthias V H, *et al.* Adipose tissue NAPE-PLD controls fat mass development by altering the browning process and gut microbiota. *Nature Communications*, 2015, 6: 6495–6509.
 - 12 Qin J, Li R, Raes J, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, 464(7285): 59–65.
 - 13 苏兰, 高萍. Chemerin在肥胖和2型糖尿病中的作用机制. *医学研究生学报*, 2013, 26(6): 646–649.
 - 14 Cani P D, Amar J, Iglesias M A, *et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761–1772.
 - 15 Cani P D, 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. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1470–1481.
 - 16 Schneeberger M, Everard A, Gómezvaladés A G, *et al.* Akkermansia muciniphila inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. *Sci Rep*, 2015, 5: 16643.
 - 17 Cb D L S, Ellis C L, Lee J, *et al.* Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299(2): G440–448.
 - 18 Tsukumo D M, Carvalhofilho M A, Carvalheira J B, *et al.* Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 2007, 56(8): 1986–1998.
 - 19 Carvalho B M, Guadagnini D, Tsukumo D M, *et al.* Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice. *Diabetologia*, 2012, 55(10): 2823–2834.
 - 20 Devaraj S, Tobias P, Kasinath B S, *et al.* Knockout of toll-like receptor-2 attenuates both the pro-inflammatory state of diabetes and incipient diabetic nephropathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(8): 1796–1804.
 - 21 Cani P D, Delzenne N M. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Current Opinion in Pharmacology*, 2009, 9(6): 737–743.
 - 22 Muccioli G G, Naslain D, Bäckhed F, *et al.* The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol*, 2010, 6(1): 392.
 - 23 Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, *et al.* Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*, 2005, 54(10): 2838–2843.
 - 24 Geurts L, Lazarevic V, Derrien M, *et al.* Altered Gut Microbiota and Endocannabinoid System Tone in Obese and Diabetic Leptin-Resistant Mice: Impact on Apelin Regulation in Adipose Tissue. *Front Microbiol*, 2011, 2(2): 149.
 - 25 Muccioli G G, Naslain D, Bäckhed F, *et al.* The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol*, 2010, 6(1): 392.
 - 26 Engeli S, Böhnke J, Feldpausch M, *et al.* Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*, 2005, 54(10): 2838–2843.
 - 27 Cani P D, Possemiers S, Lambert D M, *et al.* Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*, 2009, 58(8): 1091–1103.
 - 28 Muccioli G G, Naslain D, Bäckhed F, *et al.* The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol*, 2010, 6(1): 392.
 - 29 Uribe A, Alam M, Johansson O, *et al.* Microflora modulates endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the rat. *Gastroenterology*, 1994, 107(5): 1259–1269.
 - 30 Karra E, Chandarana K, Batterham R L. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *J Physiol*, 2009, 587(1): 19–25.
 - 31 Samuel B S, 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. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(43): 16767–16772.
 - 32 Perry R J, Peng L, Barry N A, *et al.* Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*, 2016, 534(7606): 213–217.
 - 33 Greiner T, Bäckhed F. Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*, 2011, 22(4): 117–123.
 - 34 Joyce S A, MacSharry J, Casey P G, *et al.* Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014, 111: 7421–7416.
 - 35 Islam K B, Fukiya S, Hagio M, *et al.* Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1773–1781.
 - 36 Swann J R, Klaenhammer T R. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 108 (Suppl 1): 4523–4530.
 - 37 Begley M, Gahan C G, Hill C. The interaction between bacteria and bile. *FEMS Microbiol Rev*, 2005, 29(4): 625–651.
 - 38 Hylemon P B, Zhou H, Pandak W M, *et al.* Bile acids as regulatory molecules. *J Lipid Res*, 2009, 50(8): 1509–1520.
 - 39 Yokota A, Fukiya S, Islam K B, *et al.* Is bile acid a determinant of the gut microbiota on a high-fat diet? *Gut Microbes*, 2012, 3(5): 455–459.
 - 40 Tennyson CA, Friedman G. Microecology, obesity, and probiotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2008, 15(5): 422–427.
 - 41 Camp J G, Jazwa A L, Trent C M, *et al.* Intronic, cis-regulatory modules mediate tissue-specific and microbial control of, angptl4/fiaf, transcription. *PLoS Genet*, 2012, 8(3): e1002585.
 - 42 Tilg H, Moschen A R. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*, 2014, 63(9): 1513.

- 43 Everard A, Cani P D. Gut microbiota and GLP-1. *Rev in Endocr & Metab Disord*, 2014, 15(3): 189-196.
- 44 李陕区, 杨博, 许昌泰. 神经递质5-羟色胺研究现状. *临床医学工程*. 2010, 17(5): 145-147.
- 45 Berger M, Gray J A, Roth B L. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med*, 2009, 60(1): 355-366.
- 46 Halford J C, Harrold J A, Lawton C L, et al. Serotonin (5-HT) drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Curr Drug Targets*, 2005, 6(2): 201-213.
- 47 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. *Nat Med*, 2014, 21(2): 166-172.
- 48 Yano J M, Yu K, Donaldson G P, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 2015, 161(2): 264-276.
- 49 O'Mahony S M, Clarke G, Borre Y E, et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*, 2015, 277: 32-48.
- 50 Samad F, Hester K D, Yang G, et al. Altered adipose and plasma sphingolipid metabolism in obesity: a potential mechanism for cardiovascular and metabolic risk. *Diabetes*, 2006, 55(9): 2579-2587.
- 51 Chaurasia B, Kaddai V A, Lancaster G I, et al. Adipocyte ceramides regulate subcutaneous adipose browning, inflammation, and metabolism. *Cell Metab*, 2016, 24(6): 1-15.
- 52 Wieland Brown L C, Penaranda C, Kashyap P C, et al. Production of α -Galactosylceramide by a prominent member of the human gut microbiota. *PLoS One*, 2013, 11(7): 1-9.
- 53 Turnbaugh P J, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 2008, 457(7228): 480-484.
- 54 Ussar S, Griffin N W, Bezy O, et al. Interactions between Gut Microbiota, Host genetics and diet modulate the Predisposition to obesity and metabolic syndrome. *Cell Metab*, 2015, 22(3): 516-530.
- 55 Kang S S, Jeraldo P R, Kurti A, et al. Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. *Mol Neurodegener*, 2014, 9(1): 36.
- 56 Bindels L B, Delzenne N M, Cani P D, et al. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(5): 303-310.
- 57 Shin N R, Lee J C, Lee H Y, et al. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*, 2014, 63(5): 727-735.
- 58 Zhang X, Zhao Y, Xu J, et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats. *Sci Rep*, 2015, 5(6): 14405.
- 59 Zhang H, Dibaise J K, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(7): 2365-2370.
- 60 Liou A P, Paziuk M, Jr L J, et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med*, 2013, 5(178): 178ra41.
- 61 Holmes E, Li J V, Athanasiou T, et al. Understanding the role of gut microbiome - host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends Microbiol*, 2011, 19(7): 349-359.
- 62 Sweeney T E, Morton J M. Metabolic surgery: action via hormonal milieu changes, changes in bile acids or gut microbiota? A summary of the literature. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28(4): 727-740.
- 63 李松, 邹旭, 邓铁涛. 肥胖机制及中医药防治肥胖症的研究进展. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2004, 2(11): 657-659.
- 64 马建, 孙丹, 赵娜. 佩连麻黄方对单纯性肥胖大鼠减肥作用的实验研究. *中国中医药科技*, 2014, 21(2): 132-134.
- 65 张燕, 罗予. 加味四君子汤对小鼠肠道免疫功能调整作用的研究. *时珍国医国药*, 2010, 21(5): 1181-1183.
- 66 杨利桃, 李悦山, 周毅. 加味四君子汤对脾虚泄泻大鼠肠道菌群及 sIgA 的影响. *上海中医药杂志*, 2011, 45(12): 85-87.
- 67 花海莹, 李雪晴, 刘吉华. 生脉散对人肠道菌群失衡的调节作用. *中国药科大学学报*, 2016, 47(1): 95-100.
- 68 孙博喻, 张冰, 林志健, 等. 菊苣提取物对腹型肥胖大鼠肠道菌群的影响. *中国中药杂志*, 2014, 29(11): 2081-2085.
- 69 Seo D B, Jeong H W, Cho D, et al. Fermented green tea extract alleviates obesity and related complications and alters gut microbiota composition in diet-induced obese mice. *J Med Food*, 2015, 18(5): 549-556.
- 70 Zhang X, Zhao Y, Zhang M, et al. Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats. *Plos One*, 2012, 7(8): e42529.
- 71 李吉武, 唐爱华, 赵伟. 温阳益气活血方对肥胖2型糖尿病患者肠道菌群变化及脂质代谢的影响. *中医杂志*, 2015, 56(5): 409-413.
- 72 石林林, 王源, 冯怡. 麦冬多糖 MDG-1 对膳食诱导肥胖模型小鼠肠道益生菌多样性影响的研究. *中国中药杂志*, 2015, 40(4): 716-721.
- 73 Chang C J, Lin C S, Lu C C, et al. Ganoderma lucidum reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota. *Nat Commun*, 2015, 6: 7489-7503.
- 74 周莉萍, 胡玲香, 邓雪梅, 等. 针灸减肥进程中患者肠道菌群的变化规律探讨. *四川中医*, 2011, 29(9): 124-126.
- 75 孔月晴, 赵振宇. 拔罐合耳穴贴压疗法对单纯性肥胖患者肠道菌群的影响. *中国临床研究*, 2016, 29(2): 257-259.

The Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Obesity

Wu Lijuan¹, Liu Tonghua^{2*}

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, ChengDu, 610075, China; 2. BeiJing University of Chinese Medicine, BeiJing 100029, China)

Abstract: Obesity has become a threat to the public health problem in the world. As a complex diseases with genetic factor, environmental factor and gut microbiota, gut microbiota plays an important role in the occurrence and development of obesity. This paper focuses on the study of the relationship between gut microbiota and obesity, and the effect of Chinese medicine on gut microbiota in obesity.

Keywords: Obesity, Gut microbiota, Traditional Chinese Medicine

(责任编辑:陈 宁,责任译审:王 晶)