

肠道菌群与肥胖的关系研究进展

蒋振江¹ 刘富强² 王军奎²

(1. 西安医学院, 陕西 西安 710068; 2. 陕西省人民医院心血管内科, 陕西 西安 710068)

【摘要】 肥胖是一个威胁人类健康的全球性问题,其发病率不断上升,会导致 2 型糖尿病、冠心病、高血压和癌症等。肥胖的形成机制尚不完全清楚,然而肠道菌群是导致肥胖的原因之一。肠道菌群种类多样、作用复杂,其与肥胖的关系被广泛研究,肠道菌群能通过各种机制促进肥胖的发展。现就近几年对肠道菌群与肥胖的关系及肠道菌群导致肥胖的机制做一综述,并对目前基于肠道菌群为干预靶点进行预防治疗肥胖的进展进行简单的梳理。

【关键词】 肠道菌群;肥胖症;短链脂肪酸;脂多糖;粪菌移植

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.03.017

The Relationship Between Intestinal Flora and Obesity

JIANG Zhenjiang¹, LIU Fuqiang², WANG Junkui²

(1. Xi'an Medical University, Xi'an 710068, Shaanxi, China; 2. Department of Cardiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi, China)

【Abstract】 Obesity is a global problem threatening human health. Its incidence rate is rising, which will lead to type 2 diabetes, coronary heart disease, hypertension and cancer. The formation mechanisms of obesity are not completely clear, however, intestinal flora is one of the causes of obesity. The relationship between intestinal flora and obesity has been widely studied because of its diversity and complexity. Intestinal flora can promote the development of obesity through various mechanisms. This article reviews the relationship between intestinal flora and obesity and mechanisms of intestinal flora leading to obesity in recent years, and briefly reviews the progress of prevention and treatment of obesity based on intestinal flora as the intervention target.

【Key words】 Intestinal flora; Obesity; Short-chain fatty acid; Lipopolysaccharide; Fecal microbiota transplantation

全球肥胖患病率继续以惊人的速度增加。根据世界卫生组织的数据,1975—2016 年全球肥胖患病率增加了 3 倍^[1]。据预测,到 2030 年全球肥胖人数将达到 11.2 亿。成人肥胖会导致诸多疾病,包括 2 型糖尿病、冠心病、高血压和癌症等^[2]。近年来,肠道微生物群与人类健康和疾病状况的关系备受关注。既往认为,遗传和环境因素(如高热量饮食和缺乏体育活动)之间的相互关系,被认为是肥胖的主要原因。然而,最近的科学研究^[3]表明,肠道微生物群已成为影响肥胖的主要内源性因素。肠道菌群与肥胖的关系尚未完全阐明。现就近几年肠道菌群与肥胖的关系及肠道菌群导致肥胖的机制做一综述,并对目前基于肠道菌群为干预靶点进行预防治疗肥胖的进展进行简单梳理。

1 肠道菌群概述

人类暴露在环境中的每一个表面都被微生物占据,这些与宿主共生的微生物集合称为微生物群,大

多数分布在厌氧且富有营养物质的环境中(如结肠)^[4],分布在胃肠道的微生物群通常被称为肠道菌群。据估计,肠道菌群中约有 100 万亿种微生物,包括数千种细菌、病毒、真菌和古生菌^[5]。随着宏基因组和 16S 核糖体 RNA 基因测序的应用,肠道生态系统的多样性得到了广泛的研究,有人提出健康受试者肠道微生物群中巨大的细菌多样性,根据表型可分为五门类,即拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门、变形菌门和疣微菌门^[4]。正常情况下,肠道菌群可改善肠黏膜的吸收表面,促进绒毛细胞更新,对肠道的解剖和生理功能起着重要作用^[4]。此外,这些微生物在肠道中构成了巨大的酶潜能,它们通过水解膳食成分(糖类、脂类和蛋白质)、提取必需营养素、合成维生素(维生素 K、维生素 B₁₂、生物素、叶酸和泛酸)参与消化和能量获取,并促进矿物质(钙、磷、镁和铁)的吸收^[6]。肠道菌群与免疫系统相互作用,有利于免疫细胞成熟,并有助于毒素和致癌物的破坏,还能防止肠道被致病菌

定植^[7]。

2 肠道菌群与肥胖的关系

肠道菌群与肥胖的关系最先是在动物模型中被发现,当传统饲养的野生型小鼠的肠道微生物群被移植到无菌小鼠体内时,在不改变其食物消耗的情况下,观察到无菌小鼠体内脂肪迅速增加 60%,随后这一现象在临床研究中也观察到,当肥胖的成人肠道微生物群被移植到无菌小鼠体内时,小鼠体重也出现迅速增加^[8]。进一步的研究发现特定的肠道微生物与最佳的宿主代谢有关,例如嗜黏蛋白阿克曼氏菌的减少与小鼠的肥胖和 2 型糖尿病有关,相反饮食中补充嗜黏蛋白阿克曼氏菌或仅补充其外膜可防止高脂饮食诱导的代谢综合征的发展,并改善小鼠的葡萄糖耐量^[9]。临床研究发现肥胖人群表现为乳酸杆菌、大肠杆菌和粪杆菌以及其他细菌的过度生长,这种“肥胖的微生物群”显示出从饮食中提取热量的能力增强,与健康个体相比,肥胖人群的拟杆菌门数量下降和厚壁菌门数量增加^[10],导致厚壁菌/拟杆菌比值较高^[11]。除此之外,黏液分枝杆菌数量增多的人体重指数较低且表现出较强的新陈代谢能力,双歧杆菌水平的升高与短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA) 的升高、肠腔内脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的降低和肠道屏障功能改善有关,但肥胖者双歧杆菌的丰度较低^[12]。以上研究表明肠道菌群改变可引起肥胖的发生,其原因可能是特定的肠道细菌干扰了宿主的体内代谢。为了揭示这背后的机制,越来越多的研究者进行了深入探索,虽然肠道菌群引起肥胖的确切机制尚未阐明,但目前研究主要涉及以下几个方面。

3 肠道菌群引起肥胖的相关机制

3.1 扰乱能量平衡

肠道菌群使宿主能从其他难以消化的食物中提取能量^[13]。在肥胖小鼠中观察到,从营养物质中获取能量的能力更强,这似乎与基因编码酶的存在有关^[14],如糖苷酶、磷酸转移酶、 β -果糖苷酶和其他运输蛋白和发酵酶,这些酶能分解原本无法消化的膳食多糖,从而增加发酵终产物的产生^[15],主要有单糖和 SCFA,这反过来又为人类提供了 10% 的日常能量需求,其中乙酸和丙酸由拟杆菌门产生,丁酸由厚壁菌门产生^[10,13]。在人类志愿者身上进行的试验研究^[16]也表明,肠道微生物增加了 SCFA 的产量,为宿主的体重增加提供了额外的热量,见图 1。

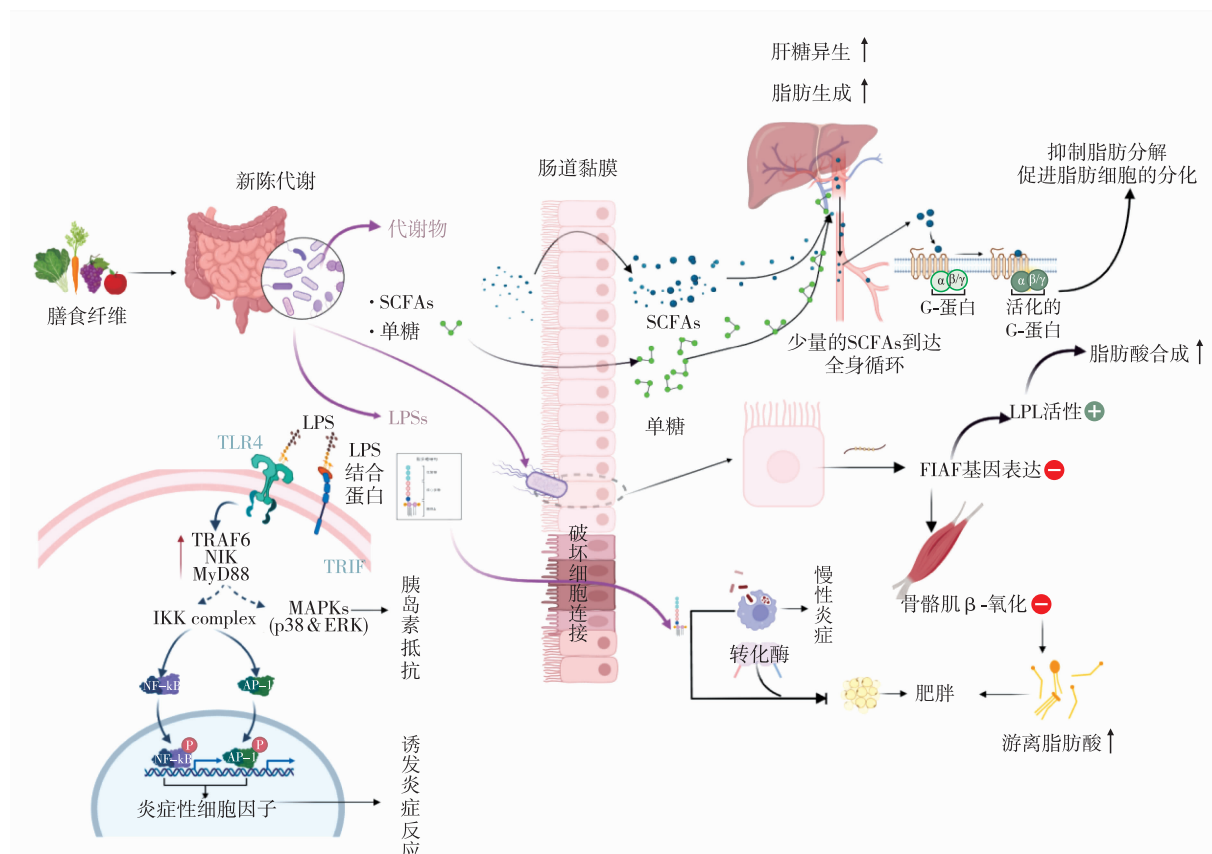
3.2 调节脂肪存储

肠道菌群可增加脂肪储存。第一,微生物发酵产

生的 SCFA,95% 被肠腔吸收入血液循环中,为宿主提供额外的能量来源,促进了肝脏脂肪的重新合成^[17]。SCFA 还可作为 G 蛋白耦联受体的信号分子刺激 G 蛋白耦联受体 43,增加过氧化物酶体增殖物激活受体的分化,减少脂肪分解,导致脂肪组织堆积^[17]。第二,禁食诱导脂肪因子 (fasting-induced adipose factor, FIAF) 是一种循环脂蛋白脂酶抑制剂^[18],对微生物诱导的脂肪细胞甘油三酯的沉积至关重要。肠道菌群能抑制 FIAF 基因表达而增加白色脂肪组织的脂质储存^[19]。与常规小鼠相比,无菌小鼠肠道和白色脂肪组织中 FIAF 的表达增加,当对无菌小鼠常规化处理后,FIAF 减少,脂蛋白脂酶的活性增强,导致脂质储存增加^[19]。第三,引起脂肪存储增加的另一机制涉及一种重要的细胞能量传感器——AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK),它在调节全身能量平衡中起关键作用^[20]。AMPK 被乙酰辅酶 A 羧化酶磷酸化可刺激外周组织中的脂肪酸氧化分解。有研究表明,肠道菌群结构的改变可能会降低肝脏和肌肉中的 AMPK 水平,从而抑制 AMPK 依赖的脂肪酸氧化^[21],导致脂肪堆积,见图 1。

3.3 细菌内毒素作用

LPS 是由脂质和多糖通过共价键连接而成,存在于革兰氏阴性菌的外膜中,起内毒素的作用,能引起强烈的免疫反应,也是宿主识别侵入革兰氏阴性菌的主要标志^[14]。健康人体内的 LPS 含量通常较低。有研究^[22]表明,肥胖个体或饮食诱导肥胖的试验模型与循环中高水平的 LPS 引起内毒素血症有关。Cani 等^[23]发现 C57 black 6 小鼠饲喂高脂饮食 (72% 脂肪) 4 周后,血浆中 LPS 浓度较高,提示高脂饮食有利于更多产生 LPS 的革兰氏阴性菌的生长。革兰氏阴性菌减少紧密连接蛋白 1 和闭合蛋白的表达,增加肠道黏膜通透性,从而引起代谢性内毒素血症^[22]。LPS 通过结合其受体复合物 (白细胞分化抗原 14/Toll 样受体 4/髓样分化蛋白 2) 激活免疫系统,促进促炎细胞因子的分泌,导致慢性低度炎症。而肥胖的部分特征是低度炎症,有研究^[22]表明这种低度炎症可能是由于宿主对 LPS 的先天免疫反应引起的。LPS 与免疫细胞和靶器官如肝脏或脂肪组织的 Toll 样受体 4 相互作用,诱导其构象改变,促进髓样分化因子 88、白细胞介素-1 受体相关激酶、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 和核因子- κ B 诱导激酶等中间分子募集到细胞内的结构域,从而激活促分裂原活化蛋白激酶、细胞外调节蛋白激酶和 P38 蛋白等信号通路,诱导胰岛素抵抗导致肥胖^[3],见图 1。



注:TLR4,Toll 样受体 4;TRAF6,肿瘤坏死因子受体相关因子 6;NIK,核因子- κ B 诱导激酶;MyD88,髓样分化因子 88;IKK complex,I κ B 激酶复合物;MAPKs,促分裂原活化蛋白激酶;p38,P38 蛋白;ERK,细胞外调节蛋白激酶;NF- κ B,核因子- κ B;AP-1,活化蛋白-1;TRIF, β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白;LPL,脂蛋白脂肪酶。

图 1 肠道微生物群影响宿主肥胖的机制

3.4 调节中枢食欲

微生物群和大脑通过各种途径相互交流,包括内分泌、免疫和神经途径^[24]。肠道菌群通过调节肠内分泌细胞分泌的肠道激素参与肠-脑轴。肽 YY、胰多肽和胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是脑-肠肽,在肠-脑轴的信息交流中起重要作用。肽 YY 和胰多肽是肠道分泌的厌食症激素。GLP-1 降低胰高血糖素水平,减缓胃排空,刺激胰岛素合成,减少食物摄入^[25-26]。有研究^[27]发现肥胖患者的肽 YY 和 GLP-1 水平明显下降。肠道菌群及其代谢产物已被证明能刺激肠道饱腹感。这种与细菌生长有关的肠道饱腹感的短期调节,可与下丘脑神经肽能量回路控制的长期食欲调节相结合^[28]。

3.5 对昼夜节律的影响

组蛋白修饰剂对染色质的招募是产生节律性的关键机制。最近的研究^[29]表明,肠道微生物通过肠上皮细胞中组蛋白去乙酰化酶 3 的表达调控组蛋白的节律性乙酰化,使 CD36 (脂质转运蛋白基因) 的转录变得具有节律性,从而促进脂质的吸收和肥胖。此外,进食节律也被认为是昼夜节律和肠道菌群的潜在调

节因子,限时喂食可通过调节肠道菌群的昼夜节律来减少高脂肪饮食的有害影响,将有时差反应的个体和规律作息个体的粪菌移植到无菌小鼠体内,结果是经历了时差反应的移植小鼠出现了肥胖和胰岛素抵抗^[30-31]。另外,肠道微生物的代谢物也可影响宿主的节律系统,微生物胆盐水解酶与调节生物钟和脂质代谢相关基因有关^[32],肝脏分泌胆汁酸,促进膳食脂肪和脂溶性维生素的酯化和吸收,胆盐的肠肝循环有明确的每日节律,肠道细菌如拉氏螺菌科、梭状芽孢杆菌科、反刍球菌科、乳酸杆菌、拟杆菌和双歧杆菌在胆盐的生物转化中起作用^[33]。也有研究^[34]表明,微生物来源的 SCFA 或乳酸盐在体内调控肝细胞中时钟基因的表达。

4 肠道菌群作为干预靶点的肥胖治疗

目前,饮食干预和药物(益生菌、益生元、抗生素)是平衡肠道菌群组成的主要干预策略。饮食和膳食成分对肠道微生物群的组成具有深远的影响^[35],限制碳水化合物或限制脂肪的低热量饮食所诱导的体重减轻与增加肠道细菌的基因丰富度和减少全身慢性炎症有关^[36]。

另一种治疗策略是使用益生菌或益生元,改变肠道微生物群组成。益生菌通过调节肠道菌群、降低胰岛素抵抗和改善饱腹感来表现抗肥胖作用^[37]。最近的嗜黏蛋白阿克曼氏菌临床试验^[38]显示,与接受安慰剂的患者相比,接受嗜黏蛋白阿克曼氏菌补充剂的肥胖患者体重减轻更多,这种变化与血浆 LPS 水平的降低有关。乳杆菌和双歧杆菌已被应用于肥胖动物模型,并在不同程度上导致体重和脂肪积累减少^[39]。在人类研究^[40]中,乳杆菌和双歧杆菌可显著降低体重、体重指数、腰围和脂肪含量。大量动物模型研究^[41]表明,在饮食中添加低聚果糖和低聚半乳糖可改变肠道微生物组成并促进双歧杆菌和乳杆菌的生长,这种微生物群落调节可改善肠道屏障功能,显著降低体重和总脂肪含量。此外,抗生素在预防和治疗肥胖方面具有巨大潜力。在肥胖小鼠中,万古霉素治疗被证明可改善与肥胖相关的代谢异常。使用万古霉素治疗饮食诱导的肥胖小鼠,其血浆肿瘤坏死因子- α 水平低于对照组^[42]。

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是一种通过重建肠道菌群来治疗某些疾病的方法,包括将健康人的粪菌移植到接受治疗的患者的肠道中^[41]。例如,从瘦男性供体到代谢综合征男性患者的 FMT 可显著改善胰岛素敏感性和增加肠道微生物的多样性^[43]。FMT 干预肥胖的另一个探索是自体 FMT,即从体重下降最明显时留存自身粪菌,并在体重增加时进行自体 FMT^[44]。Rinott 等^[45]进行了相关研究,结果表明与服用安慰剂胶囊组相比,服用自体粪菌样本处理后的胶囊参与者维持了在减肥阶段达到的瘦素和胆固醇水平的降低,并且也保持了肠道微生物群的整体组成。因此,FMT 可能成为未来治疗肥胖及相关代谢紊乱的一种新方法。

其他潜在的肥胖治疗剂也可能针对肠道微生物作用的相关途径。例如使用胆汁酸螯合剂降低结肠内胆汁酸水平可能对法尼酯 X 受体具有下游抑制活性,并且与 GLP-1 分泌和改善血糖控制有关^[46]。另外,肠道微生物通过靶向抑制三甲胺 N-氧化物途径,保护小鼠免受与饮食诱导肥胖相关的代谢紊乱或瘦素缺乏^[47]。总之,对微生物代谢物及其复杂途径的调节为肥胖治疗提供了相当多的机会,这需进一步研究。

5 总结

肥胖是一个全球性问题,高热量饮食和久坐的生活方式无疑是非常重要的因素,但非唯一因素。肠道微生物群已成为影响肥胖的主要内源性因素,其与肥胖的关系已被大量的动物研究和人类研究所证明。肠道菌群可通过扰乱能量平衡、调节脂肪储存、引发

慢性炎症、调节中枢食欲以及影响昼夜节律导致肥胖。当前已有很多基于肠道菌群为干预靶点的肥胖治疗方法,包括控制饮食、补充益生菌或益生元、FMT,甚至是针对肠道微生物作用的相关途径等。通过对肠道菌群诱导肥胖的机制以及基于肠道菌群作为干预靶点的肥胖治疗方法进行综述,期望为预防和治疗肥胖提供理论依据。但目前对肥胖的认识还远远不够,未来针对肠道菌群的研究和调控干预必将成为包括肥胖在内的许多疾病治疗的新手段。

参考文献

- [1] Sehgal K, Khanna S. Gut microbiota: a target for intervention in obesity [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(10): 1169-1179.
- [2] GBD 2015 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] Sivamaruthi BS, Kesika P, Suganthi N, et al. A review on role of microbiome in obesity and antiobesity properties of probiotic supplements [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 3291367.
- [4] Cornejo-Pareja I, Muñoz-Garach A, Clemente-Postigo M, et al. Importance of gut microbiota in obesity [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2019, 72(suppl 1): 26-37.
- [5] Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases [J]. *Microorganisms*, 2019, 7(1): 14.
- [6] Bik EM. Composition and function of the human-associated microbiota [J]. *Nutr Rev*, 2009, 67(suppl 2): S164-S171.
- [7] Chow J, Lee SM, Shen Y, et al. Host-bacterial symbiosis in health and disease [J]. *Adv Immunol*, 2010, 107: 243-274.
- [8] Pinat M, Dötsch A, Schlicht K, et al. Gut microbiome composition in obese and non-obese persons: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2021, 14(1): 12.
- [9] Plovier H, Everard A, Druart C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice [J]. *Nat Med*, 2017, 23(1): 107-113.
- [10] Gutiérrez-Cuevas J, Sandoval-Rodríguez A, Meza-Ríos A, et al. Molecular mechanisms of obesity-linked cardiac dysfunction: an up-date on current knowledge [J]. *Cells*, 2021, 10(3): 629.
- [11] Gasmi A, Mujawdiya PK, Pivina L, et al. Relationship between gut microbiota, gut hyperpermeability and obesity [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(4): 827-839.
- [12] Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity [J]. *Gut*, 2014, 63(12): 1913-1920.
- [13] Lee CJ, Sears CL, Maruthur N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1461(1): 37-52.
- [14] Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk [J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(6): 817-844.
- [15] 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.
- [16] Delzenne NM, Cani PD. Gut microbiota and the pathogenesis of insulin resistance [J]. *Curr Diab Rep*, 2011, 11(3): 154-159.
- [17] Moszak M, Szulińska M, Bogdański P. You are what you eat—The relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders—A review [J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1096.
- [18] Yoshida K, Shimizugawa T, Ono M, et al. Angiopoietin-like protein 4 is a potent

- hyperlipidemia-inducing factor in mice and inhibitor of lipoprotein lipase[J]. *J Lipid Res*, 2002, 43(11):1770-1772.
- [19] Aron-wisniewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, et al. Metabolism and metabolic disorders and the microbiome; the intestinal microbiota associated with obesity, lipid metabolism, and metabolic health-pathophysiology and therapeutic strategies[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(2):573-599.
- [20] Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4):251-262.
- [21] Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(3):979-984.
- [22] Islam MR, Arthur S, Haynes J, et al. The role of gut microbiota and metabolites in obesity-associated chronic gastrointestinal disorders[J]. *Nutrients*, 2022, 14(3):624.
- [23] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2007, 56(7):1761-1772.
- [24] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4):1877-2013.
- [25] Wu Y, He H, Cheng Z, et al. The role of neuropeptide Y and peptide YY in the development of obesity via gut-brain axis[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2019, 20(7):750-758.
- [26] Salehi M, Purnell JQ. The role of glucagon-like peptide-1 in energy homeostasis[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2019, 17(4):183-191.
- [27] Federico A, Dallio M, Tolone S, et al. Gastrointestinal hormones, intestinal microbiota and metabolic homeostasis in obese patients; effect of bariatric surgery[J]. *In Vivo*, 2016, 30(3):321-330.
- [28] Fetissov SO. Role of the gut microbiota in host appetite control; bacterial growth to animal feeding behaviour[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(1):11-25.
- [29] Kuang Z, Wang Y, Li Y, et al. The intestinal microbiota programs diurnal rhythms in host metabolism through histone deacetylase 3[J]. *Science*, 2019, 365(6460):1428-1434.
- [30] Ye Y, Xu H, Xie Z, et al. Time-restricted feeding reduces the detrimental effects of a high-fat diet, possibly by modulating the circadian rhythm of hepatic lipid metabolism and gut microbiota[J]. *Front Nutr*, 2020, 7:596285.
- [31] Zeb F, Wu X, Chen L, et al. Effect of time-restricted feeding on metabolic risk and circadian rhythm associated with gut microbiome in healthy males[J]. *Br J Nutr*, 2020, 123(11):1216-1226.
- [32] Joyce SA, MacSharry J, Casey PG, et al. Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(20):7421-7426.
- [33] Parker SG, Kalsbeek A, Cheeseman JF. Potential role for the gut microbiota in modulating host circadian rhythms and metabolic health[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(2):41.
- [34] Tahara Y, Yamazaki M, Sukigara H, et al. Gut microbiota-derived short chain fatty acids induce circadian clock entrainment in mouse peripheral tissue[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):1395.
- [35] Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8):2795.
- [36] Bouter KE, van Raalte DH, Groen AK, et al. Role of the gut microbiome in the pathogenesis of obesity and obesity-related metabolic dysfunction[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(7):1671-1678.
- [37] Li HY, Zhou DD, Gan RY, et al. Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics on metabolic diseases targeting gut microbiota; a narrative review[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9):3211.
- [38] Depommier C, Everard A, Druart C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study[J]. *Nat Med*, 2019, 25(7):1096-1103.
- [39] Cerdó T, García-Santos JA, G Bermúdez M, et al. The role of probiotics and prebiotics in the prevention and treatment of obesity[J]. *Nutrients*, 2019, 11(3):635.
- [40] Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, et al. Gut microbiota and obesity; a role for probiotics[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11):2690.
- [41] Geng J, Ni Q, Sun W, et al. The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 147:112678.
- [42] Murphy EF, Cotter PD, Hogan A, et al. Divergent metabolic outcomes arising from targeted manipulation of the gut microbiota in diet-induced obesity[J]. *Gut*, 2013, 62(2):220-226.
- [43] de Groot P, Scheithauer T, Bakker GJ, et al. Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time[J]. *Gut*, 2020, 69(3):502-512.
- [44] Biazzo M, Deidda G. Fecal microbiota transplantation as new therapeutic avenue for human diseases[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(14):4119.
- [45] Rinott E, Youngster I, Yaskolka Meir A, et al. Effects of diet-modulated autologous fecal microbiota transplantation on weight regain[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1):158-173. e10.
- [46] Trabelsi MS, Daoudi M, Prawitt J, et al. Farnesoid X receptor inhibits glucagon-like peptide-1 production by enteroendocrine L cells[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:7629.
- [47] Schugar RC, Gliniak CM, Osborn LJ, et al. Gut microbe-targeted choline trimethylamine lyase inhibition improves obesity via rewiring of host circadian rhythms[J]. *Elife*, 2022, 11:e63998.

收稿日期:2022-05-28