

植物多酚和多糖经肠道微生物生态途径互作 调节糖脂代谢的研究进展

师英春^{1,2,3}, 廖森泰², 杨琼², 邹宇晓^{1,2*}, 李倩^{1,2*}

(1. 岭南现代农业科学与技术广东省实验室茂名分中心, 茂名 525000; 2. 广东省农科院蚕业与农产品加工研究所/农业农村部功能食品重点实验室/广东省农产品加工重点实验室, 广州 510507; 3. 仲恺农业工程学院轻工食品学院, 广州 510230)

摘要: 基于“多酚-多糖-肠道菌群”相互作用发挥机体健康效应已成为精准膳食干预策略和生物医学理论基础研究的热点和发展方向。植物多酚和多糖均具有调节机体健康的生物活性, 单一组分因自身结构、理化性质等因素导致其生物利用度较低, 不能较好的发挥功效。多酚多糖相互作用形成的复合结构能提高其功能特性, 从而更有效地发挥机体健康效应和预防疾病。本文主要从多酚多糖调节糖脂代谢的作用、多酚多糖经肠道微生物途径改善糖脂代谢、多酚多糖相互作用调节糖脂代谢机制等方面进行综述。大量前期研究均证实植物多酚和多糖具有糖脂代谢调节功效, 然而涉及两种成分相互作用共同发挥功效及其机制研究还非常有限, 本综述为后续研究二者相互作用及其功能特性变化等方面提供参考。

关键词: 多酚多糖相互作用; 肠道菌群; 糖脂代谢

Research progress on the interaction of plant polyphenols and polysaccharides to regulate glycolipid metabolism through intestinal microecological pathways

SHI Ying-Chun^{1,2,3}, LIAO Sen-Tai², YANG Qiong², ZOU Yu-Xiao^{1,2*}, LI Qian^{1,2*}

(1. Guangdong Laboratory for Lingnan Modern Agriculture, Maoming 525000, China; 2. Sericultural & Agri-food Research Institute, Guangdong Academy of Agricultural Sciences/Key Laboratory of Functional Foods, Ministry of Agricultural and Rural Affairs/Guangdong Key Laboratory of Agricultural Products Processing, Guangzhou 510507, China; 3. College of Light Industry and Food, Zhongkai University of Agriculture and Engineering, Guangzhou 510230, China)

ABSTRACT: The interaction of “polyphenols-polysaccharides-intestinal flora” to exert health effects has become a hotspot and development direction of precision diet intervention strategies and biomedical theoretical basic research. Both plant polyphenol and polysaccharides have the biological activity of regulating body health. Due to their structures, physical and chemical properties, the bioavailability of a single component is low, which can not play a

基金项目: 广东省自然科学基金项目(2022A1515010930)、广东省重点研发项目(2020B020225005)、广东省农业科学院科技创新战略资金-金额之星项目(R2020PY-JX-12)

Fund: Supported by the Natural Science Foundation of Guangdong Province (2022A1515010930), the Key Research and Development Project of Guangdong Province (2020B020225005), and the Scientific & Technological Innovation Strategy of GDAAS (R2020PY-JX012)

*通信作者: 邹宇晓, 研究员, 主要研究方向为功能食品方向的研究。E-mail: zouyuxiao@gdaas.cn

李倩, 副研究员, 主要研究方向为功能食品方向的研究。E-mail: liqian.hubei@163.com

*Corresponding author: ZOU Yu-Xiao, Professor, Sericultural & Agri-food Research Institute, Guangdong Academy of Agricultural Sciences, No.133, Yiheng Road, Tianhe District, Guangzhou 510610, China. Email: zouyuxiao@gdaas.cn

LI Qian, Associate Professor, Sericultural & Agri-food Research Institute, Guangdong Academy of Agricultural Sciences, No.133, Yiheng Road, Tianhe District, Guangzhou 510610, China. E-mail: liqian.hubei@163.com

good role. The complex structures formed by the interaction of polyphenols and polysaccharides can effectively improve its functional properties, so as to take the health effect and prevent diseases. This paper reviewed the effects of polyphenol/polysaccharides on the regulation of glycolipid metabolism, the improvement of glycolipid metabolism by polyphenol/polysaccharides through intestinal microbial pathway, and the glycolipid metabolism regulation mechanism based on the interaction of polyphenol and polysaccharides through the pathway of gut microbiota. The previous studies have confirmed that plant polyphenols and polysaccharides have the function of regulating glycolipid metabolism. However, studies on the interaction between the 2 components and their mechanism are limited. This review provides references for subsequent studies on their interaction and changes in their functional properties.

KEY WORDS: interaction of polyphenol and polysaccharide; gut microbiota; glycolipid metabolism

0 引言

糖脂代谢紊乱及其相关的肥胖、高脂血症、高血压等慢性疾病严重影响人类的健康。近年来,人类深受由糖脂代谢异常造成慢性疾病的困扰,据 2021 年国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)发布的最新数据显示,全球有 5.36 亿人患有糖尿病,其中 20~79 岁成人糖尿病患者数约 2.397 亿^[1]。此外,血脂异常、非酒精脂肪性肝病、超重、高血压等患病率也是居高不下,并逐年升高,共同威胁着人类的健康。

糖脂代谢是机体获取能量和物质的重要途径,糖脂代谢紊乱会引起机体代谢的酶或激素异常,造成机体组织、器官的病变,糖脂代谢的稳态平衡对于机体正常生命活动具有重要作用^[2]。药物治疗加膳食干预已成为糖脂代谢紊乱公认的防治策略^[3]。大量研究表明,植物多酚、多糖具有调节糖脂代谢紊乱的生物活性,是膳食干预的重要组分。当前,相关功能食品的研究与开发主要突出多酚或多糖单一组分的功效性,而忽略了不同组分之间的相互作用。当前,不同组分间的相互作用主要集中于对慢性疾病表观指标的影响,而内在的作用机制尚不明确,系统的生物学研究和多组学联合技术的应用有望为组分相互作用机制研究奠定基础。由于多糖与多酚共存于同一体系中,二者的摄入在体内不可避免地相互作用而影响各自的代谢,且基于复杂组分在体内的相互作用评价膳食对人体的综合健康效应成为当代营养组学、代谢组学等前沿交叉学科的研究热点。因此,本文论述植物多酚和多糖对糖脂代谢的调节作用及两者经肠道微生物途径互作发挥健康效应的研究进展,以期植物多酚和多糖互作调节糖脂代谢提供理论依据。

1 多酚、多糖调节糖脂代谢

1.1 多酚调节糖脂代谢

多酚是广泛存在于植物中的次生代谢产物,是具有特定倍数苯酚单元化合物的总称,其结构较为复杂,分类方式也较多,通常被分为黄酮类、酚酸类、木质素类、单

宁类、芪类等^[4]。膳食酚类的摄入可缓解由糖脂代谢紊乱造成的慢性疾病,这已被大量细胞实验、动物实验和临床实验的研究所证实。地中海沙棘叶多酚作用于高脂血症 HepG2 细胞时,可上调与脂质氧化相关的肉碱棕榈酰转移酶 1 基因的表达,并能显著降低细胞脂质水平且呈剂量依赖性^[5]; 玳玳果黄酮能够显著提高高脂血症大鼠腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路相关基因和蛋白表达水平,并且通过下调固醇调节元件结合蛋白、乙酰辅酶羧化酶等酶的表达来抑制脂质合成,从而发挥调节脂质代谢的作用^[6]; 在临床实验研究中,25 名(10 名女性)超重和肥胖志愿者摄入表没食子儿茶素和白藜芦醇多酚组合物,12 周后评估腹部皮下脂肪组织,与对照组相比,多酚组可显著下调与脂肪形成、细胞凋亡和能量代谢相关基因的表达^[7]。当前,植物多酚的糖脂代谢调节作用已被细胞实验、动物实验和临床实验所证实,多酚在调节糖脂代谢方面呈现出多途径、多环节、多靶点的特点,针对不同来源、不同种类多酚之间的功效对比和构效关系研究仍是多酚调节糖脂代谢方面的重要科学问题。此外,通过何种配伍手段能提高多酚的糖脂代谢调节作用相关研究仍然较少。

1.2 多糖调节糖脂代谢

多糖是多羟基醛或多羟基酮及其缩聚物和衍生物的总称,广泛存在于动植物体中。因特殊的糖链结构使其能耐受机体消化液作用和胃肠道吸收,可作为能源物质促进肠道有益微生物的生长,同时改变肠道环境,抑制有害菌增殖,从而发挥多种健康效应^[8]。张易等^[9]将苦瓜多糖作用于胰岛素抵抗 HePG2 细胞,发现质量浓度为 250、500、750 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的苦瓜多糖组的胰岛素抵抗细胞葡萄糖消耗量分别为 14.79%、15.99%、18.49%,其中,质量浓度为 750 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的苦瓜多糖能显著增加糖原含量、降低甘油三酯(triglyceride, TG)含量。另有研究显示,枸杞多糖灌胃高脂诱导的肥胖大鼠 9 周后可显著改善动物体重,减少肝脏脂质积累^[10]; *Physalis pubescens* L. 多糖可提高糖尿病小鼠超氧化歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等水平,降低肝脏中脂质过氧化物丙二醛和血清中 TG、总胆固醇(total cholesterol, TC)

等水平, 从而改善糖尿病小鼠的糖脂代谢紊乱^[11]。在 60 例 2 型糖尿病患者的临床试验中, 经 3 个月枸杞多糖的干预, 患者血糖含量显著降低^[12]。综上, 大量体外体内实验均证实膳食多酚或功能性多糖的摄入可有效改善糖脂代谢紊乱水平, 但涉及两种成分相互作用共同发挥功能效应的研究还非常有限。事实上, 由于大部分多糖的结构表征主要集中在相对分子质量、单糖组成、官能团方面, 鲜有确切的分子结构报道, 因此针对多糖调节糖脂代谢功效缺乏深入的构效关系及分子机制探讨, 这将限制多糖糖脂代谢调节功效方面进一步的临床应用。

2 多酚、多糖经肠道微生物改善糖脂代谢

肠道微生物即寄生于肠道内复杂、庞大并处于动态平衡状态的微生物群体。肠道菌群包括细菌、古生菌和真核生物^[13], 其中细菌在肠道菌群中占主导地位, 主要包括拟杆菌、厚壁菌、放线菌、变形菌和疣微菌, 肠道细菌数目与人体细胞数目比例约为 1:1^[14]。随着生物信息学技术的发展, 肠道菌群的组成、结构及功能的分析研究逐渐深入, 肠道菌群参与机体营养成分代谢和调控机体健康效应越来越受到关注。肠道微生物与多种疾病如糖尿病、血脂异常、动脉粥样硬化、高血压密切相关^[15], 在机体多种疾病的发生发展中发挥重要的作用。肠道益生菌可对宿主生理功能产生多种积极的影响, 如产生大量有益的代谢物, 调节肠道内分泌功能和神经信号传导, 以及宿主免疫调控等^[16]。相较于正常人群, 肥胖人群肠道菌群中多形拟杆菌的丰度明显较低, 且多形拟杆菌的丰度与血清谷氨酸浓度呈反比^[17]; 与正常人群相比, 糖尿病患者肠道菌群中梭状芽孢杆菌的丰度相对较低, 萨特氏菌属和链球菌属的丰度显著增加, 而梭状芽孢杆菌、直肠真杆菌、罗斯氏菌和普氏粪杆菌等均具有抗血糖作用^[18-19]。综上, 广泛存在于自然界的天然活性产物多酚、多糖已被证实在调节肠道菌群缓解糖脂代谢紊乱引发的慢性疾病方面具有积极作用。

2.1 多酚经肠道微生物改善糖脂代谢

植物多酚因其特殊结构, 难以在机体的胃肠道中消化吸收, 但肠道微生物编码转录的酶可促进多酚的降解、消化与吸收通过梳理不同结构的多酚物质调节糖脂代谢与肥胖时肠道菌群的变化特征发现, 多酚缓解肥胖的潜在作用机制是通过调节肠道菌群代谢产物介导的^[20]。肠道菌群中厚壁菌门与拟杆菌门的比值和短链脂肪酸是糖脂代谢过程中重要参数^[21]。SUN 等^[22]模拟红茶多酚的体外发酵, 发现红茶多酚能有效抑制拟杆菌属-普雷沃氏菌的增殖, 同时, 茶多酚发酵代谢产物中短链脂肪酸的含量明显升高, 即红茶多酚能维持肠道菌群平衡、改善肠道菌群代谢产物, 肠道菌群及其代谢产物作为信号分子参与机体的糖脂代谢过程中, 从而发挥调节糖脂代谢功效。DONG 等^[23]对胡萝

卜多酚进行结肠发酵, 结果显示厚壁菌门在发酵过程中相对丰度持续下降, 拟杆菌门的相对丰度不断升高, 拟杆菌门及厚壁菌门的相对丰度与肥胖密切相关, 通过调控拟杆菌门及厚壁菌门的相对丰度改善糖脂代谢已成为预防和治疗肥胖症的新途径。在另一高脂诱导的肥胖小鼠模型研究中, 红茶和绿茶多酚干预组的小鼠肠道菌群中厚壁菌门丰度也出现减少, 而拟杆菌门菌群丰度增加, 其发挥降脂减肥的功效可能与代谢产物短链脂肪酸提高腺苷酸活化蛋白激酶的表达有关^[24]。

2.2 多糖经肠道微生物改善糖脂代谢

多糖对宿主健康的影响复杂多样, 包括免疫调节、抗炎、抗病毒、抗肿瘤和降血糖等作用^[25-27]。多糖可通过调节肠道菌群改善肠道功能、调节机体糖脂代谢。吴睿婷等^[28]研究黑灵芝多糖通过改善肠道菌群结构调节糖尿病大鼠血糖血脂水平的作用, 黑灵芝多糖可显著上调 *Cyanobacteria* 的相对丰度, 上调有益菌如 *Lactobacillus*、*Roseburia*、*Bifidobacterium* 和产酸菌 *Oscillospira*、*Ruminococcus*、*Coprococcus* 的相对丰度, 对血糖、血脂和胰岛素抵抗发挥积极的作用。在一项 12 周临床试验中, 饮食中添加菊粉类果糖的受试者粪便中双歧杆菌的相对丰度明显增加, 且与对照组相比, 摄食添加菊粉类果糖受试者的食欲、饥饿感和食物消耗都有明显的降低^[29]。BARCZYNSKA 等^[30]发现, 马铃薯糊精可显著提高高脂饮食诱导的肥胖大鼠肠道中乳酸杆菌、双歧杆菌、普雷沃氏菌 (*Prevotella*) 和拟杆菌丰度, 下调梭菌属 (*Clostridium*) 丰度, 对高脂大鼠的脂质代谢有显著的调节功效。另外, 在麦芽糖低聚糖的作用下, 肥胖大鼠柔膜菌门 (*Tenericutes*) 和疣微菌门的丰度增加, 且肝脏和肌肉中的脂质积聚得到有效抑制, 同时其空腹血糖、胰岛素、胰高血糖素和瘦素水平也得到改善^[31]。

上述的研究均证实植物多酚和多糖可促进肠道益生菌的增殖和抑制肠道有害菌的生长, 但由于肠道自身组织、肠道菌群结构和免疫系统的复杂性, 使得探究肠道微生物改善机体糖脂代谢机制面临巨大挑战。植物多酚、多糖调节肠道菌群的分子机制尚不清楚, 是否是通过影响菌群生物代谢和细胞合成相关基因、蛋白和酶的表达来实现尚需要进一步验证, 且植物多酚、多糖通过肠道菌群如何调节机体糖脂代谢的分子机制尚不明确。

3 多酚和多糖基于肠道菌群互作的健康效应

3.1 多酚和多糖的生物活性与其结构的相关性

植物多酚多糖的功能效应取决于其特异的化学结构特征。植物多酚具有 C6—C3—C6 基本碳骨架, 其活性与酚羟基取代数目及位置、C2=C3、C4=O 双键、羟基成苷等结构有关^[32]; 而多糖的功能活性与其硫酸化、乙酰化等化学修饰和改性基团有关^[33]。存在于植物中的多酚多糖通

常以共价和非共价键发生相互作用,目前大多数的研究主要集中于非共价相互作用^[32]。非共价相互作用主要由氢键、疏水相互作用和离子相互作用产生。在氢键的作用下糖类表面的羟基与水形成刚性结构导致其内部呈疏水结构或空隙,难溶或不溶性多酚可进入内部空隙与多糖结合。RENARD 等^[34]证实酚类与葡聚糖结合形成低聚物的过程是单纯由氢键等非共价相互作用引起的。多酚多糖在这种相互作用下,多酚位于多糖的内部,进行结肠发酵时,由于多酚的功能性基团与多糖结合,如环糊精通过分子间的氢键对乙酰氨基酚进行包埋^[32],其到达结肠处对部分肠道菌群的抑制作用减弱,从而增加了肠道菌群对多糖多酚结合体的发酵作用;这种结合结构也可干预肠道微生物基因和蛋白的表达,呈现不同于单个组分作用时产生的代谢通路,从而拓宽调节糖脂代谢的作用靶点。还有研究显示,Maydis 多糖和黄酮在氢键作用下对 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶的抑制作用显著高于单独组分^[35]。多糖与单宁共存时,多糖的存在并不会阻止单宁聚集,但会导致单宁粒径变化^[36],从而引起生物活性的改变;多酚与多糖的相互作用使得多糖黏度降低^[37],从而对肠道菌群的定植分布和肠道环境产生影响。

3.2 多酚和多糖相互作用的健康效应

植物多酚多糖协同增效发挥降糖降脂、抗氧化、抗菌、抗病毒等健康效应已被现代科学研究所证实。姚莉等^[38]研究乌龙茶多酚、多糖单一组分与两者复配组对肝癌细胞增殖的抑制作用,发现复配组抑制率显著升高,两者起到了协同抑制的效果; β -葡聚糖和原花青素调节营养性肥胖大鼠脂质代谢紊乱的研究表明,二者单独组和复配组均能显著抑制大鼠腹腔内脂肪积累,降低血脂和肝脏水平,且在降低肾周脂肪指数、肝脏指数、血清、肝脏 TC 和 TG 方面,二者具有显著协同相互作用^[39]。NEYRINCK 等^[40]研究几丁质葡聚糖和石榴皮多酚提取物对心血管疾病小鼠的影响发现,二者协同降低了内脏脂肪组织中的炎症标志物,同时降低了肝脏甘油三酯。进一步分析肠道菌群发现,二者复配组小鼠盲肠中乳酸杆菌含量显著增加,而乳酸杆菌可能与抑制心血管疾病相关的炎症有关。PIRVU 等^[41]探究矢车菊多糖和多酚协同作用对应激性溃疡模型大鼠的胃保护作用,发现矢车菊多糖和多酚结合组对大鼠胃溃疡有较强的保护作用,且效果优于阳性药物雷尼替丁组,在矢车菊多糖和阿魏酸相互作用的研究中发现两者之间存在静电相互作用^[42]。上述研究通过细胞、动物实验探究不同来源多酚多糖复配后对慢性疾病的防治作用,且都证实多酚多糖复配组功效优于单独组分,这些研究以慢性疾病相关的表观指标为评价标准,未对多酚多糖间的结构表征,对其构效关系未进行深入研究。随着质谱法、核磁共振法、电泳法、光谱法等在外多酚多糖相互作用研究中的应用,多酚多糖复配物构效关系的研究将取得新的突破。

3.3 多酚多糖互作的健康效应主要通过肠道微生态途径实现

肠道微生物将活性酚类、糖类转化成生物活性代谢物,活性酚类、糖类及其代谢物又进一步影响肠道微生物菌群。多酚多糖活性物质对肠道菌群的调节作用主要表现为肠道微生物菌群结构、肠道微生物酶活性和调节宿主基因的表达。多酚多糖等活性成分可增加肠道菌群的多样性、激活有益菌群,并能抑制致病菌株^[43]。诸多研究证实多酚多糖的生物学效应不仅归因于其本身,还与其在结肠中作为共生微生物群的可发酵底物,被转化为易于吸收的代谢物而发挥健康功效有关。在三者的互作体系中,功能性糖类可通过多种作用机制影响肠道微生物对膳食酚类的分解代谢。其一,糖类可能在肠腔中截留酚类(通过黏性环境的物理隔离或植物细胞基质中的物理化学结合),减少各自在小肠中的吸收,从而增加其在结肠被肠道菌群分解代谢的利用度^[44],多酚多糖在胃和小肠中进行低水平的水解和吸收为二者相互作用被肠道菌群利用提供基础。多酚易受到肠上皮 P 糖蛋白外排效应的影响,多糖与其物理化学的结合有助于提高生物学效应;其二,糖类本身经过发酵后可以选择性地增加菌群的活性,从而对酚类分解代谢产生积极或消极的影响^[45];其三,糖类发酵后的代谢产物可改变共存体系环境,从而抑制或者提高负责酚类代谢活动的菌群,影响酚酸的产生和吸收。与此同时,酚类因其对特定菌群的抑制和益生作用,反过来影响肠道菌群对糖类的发酵分解代谢^[46]。“多酚-多糖-肠道菌群”相互作用在预防和改善炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)^[47]、I 型糖尿病^[48]中均表现出了较好的效果,为促进机体健康提供新思路。

4 多酚和多糖基于肠道菌群互作调节糖脂代谢

4.1 “多酚-多糖-肠道菌群”相互作用调节糖脂代谢

植物多酚多糖因其结构特性导致各自在机体小肠的生物利用率低,而肠道菌群复杂庞大的酶系可完成膳食酚类和功能性糖类在机体的转化利用。例如,绿原酸可调节糖脂代谢,且大部分在结肠中被肠道菌群代谢吸收,大多数多糖是良好的碳源,亦可被肠道菌群代谢吸收。植物多酚与多糖结合形成的复配物结构各异,使得其与肠道菌群相互作用存在差异,进而在调节糖脂代谢方面存在多种调控途径。绿原酸-果胶通过氢键形成稳定的三维结构,具有明显的孔状、蜂窝状结构,能有效减缓由高脂饮食诱导的肠壁破坏,对维持机体健康,预防肥胖具有积极作用^[49];在花色苷和果胶基于肠道菌群对肥胖小鼠的干预研究中发现,花色苷、果胶通过氢键、疏水相互作用的结合,可以防止水溶性环境下花色苷的色素沉淀,减少在小肠中的损耗,到达结肠中促进降脂相关肠道微生物的增殖及其代谢产物的产生,小鼠体重增量显著被降低,高脂饮食诱导的

肝脏脂质蓄积和肝脏损伤得到缓解^[50]; 多酚与多糖复配后可改变多酚的疏水性, 复配物疏水性的改变使得其与细菌细胞膜磷脂双分子层、脂多糖界面相互作用时, 导致膜结构的重组^[51], 降低了有害菌的致病性; 通过多酚修饰的硫化多糖可调节免疫系统, 进而对糖脂代谢产生积极影响^[52]。上述研究显示, 结构不同的植物多酚多糖复配物通过肠道微生物作用调控糖脂代谢的作用机制不尽同。因此, 植物多酚多糖复配物结构的表征、不同结构复配物与肠道菌群相互作用的差异亟待明晰, 以期阐明“多酚-多糖-肠道菌群”相互作用调节糖脂代谢提供依据。

4.2 多酚和多糖基于肠道菌群互作调节糖脂代谢的机制

肠道作为机体消化吸收的器官, 主要通过肠道上皮细胞、肠道微生物及肠道免疫细胞三者相互作用接收来自营养物质、共生细菌及病毒等的相关信号。多酚和多糖基于肠道微生物影响机体糖脂代谢机制复杂, 呈现出多维度、多层次及时空延续性等特点, 可通过肠道微生物及其功能代谢产物介导, 调控糖脂代谢相关基因和蛋白的表达来实现^[53]。多酚多糖复配后因一些功能基团发生改变, 与肠道微生物作用时对特定微生物的调节作用、产生的代谢产物种类及产量、细胞因子异于单独组分。当前, 基于肠道菌群揭示多酚多糖互作调节糖脂代谢的机制研究较少, 本文对其中可能的机制途径进行梳理, 分为代谢产物调控途径、肠道屏障功能调控途径和信号通路调控途径。针对特定种类的多酚多糖, 通过以下哪些途径发挥作用, 有待进一步实验论证。

4.2.1 代谢产物调控途径

短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)途径: 短链脂肪酸是特定结肠厌氧菌发酵膳食纤维或抗性淀粉产生的主要代谢产物^[16,54], 在结肠中主要的产生 SCFAs 的菌有厌氧类杆菌、双歧杆菌、真细菌、链球菌和乳酸杆菌^[55]。SCFAs 是介导饮食、肠道微生物和宿主间相互作用的信号分子, 在机体的代谢和免疫方面有重要的作用^[56], 越来越多的证据表明 SCFAs 作为饮食、肠道微生物和宿主间相互作用的信号分子在预防和抵抗糖脂代谢紊乱及其相关疾病有营养靶点的潜力。

SCFAs 对糖脂代谢的调控主要表现在对食欲和能量平衡的调节、SCFAs 和肠道微生物对糖脂代谢的双重调控^[55]。SCFAs 对食欲和能量平衡的调节是通过脑-肠轴和外周激素参与进行, 脑-肠轴是胃肠道和中枢神经系统之间的双向信号传导机制, 可充分感应机体的营养状况^[57], 同时释放的脑肠-肽及相关神经递质共同参与对食物摄取的调节, SCFAs 可以刺激参与控制食欲调节的肠道肽的分泌, 近端结肠 L 细胞选择性的表达 SCFAs 受体游离脂肪酸受体 41 和游离脂肪酸受体 43, 并分泌胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)^[58]。

SCFAs 对糖脂代谢的调控还可通过直接参与宿主能量代谢、脂肪生成、胆固醇合成来实现。外源补充 SCFAs 可调控动物脂肪的堆积^[59], 同时有研究表明可溶性膳食纤维果胶在通过肠道微生物发酵后, 产生的丁酸可降低小鼠的血清低密度脂蛋白胆固醇^[60]。

胆汁酸途径: 原发性胆汁酸是在肝脏细胞中与牛磺酸或甘氨酸结合的胆固醇片段, 通过胆总管分泌进入十二指肠, 有助于脂肪的乳化^[61]。肠道微生物转化在调节胆汁酸方面起重要作用, 可通过脱氢、脱羟基和差向异构化作用增加胆汁酸的多样性。细菌胆盐水解酶(bacterial bile salt hydrolase, BSH)通过切割糖基或牛磺酸偶联胆汁酸的氨基酸侧链生成未偶联的胆汁酸(去氧胆酸和胆石酸), 编码 BSH 酶系的肠道微生物群包括厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门等菌属^[62]。将 BSH 基因通过大肠杆菌定植到无菌小鼠肠道并表达, 结果发现, 显著降低了高脂肪饮食的小鼠的体重增加, 也降低了低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和肝脏 TG^[63], 这提示肠道微生物中胆汁酸水解酶活性的高低 D 能显著影响宿主脂代谢过程和脂肪沉积。此外, 胆汁酸还可作为信号分子调节机体脂质代谢。胆汁酸作为信号分子结合肠道肠 L 细胞的法尼酯衍生物 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 (takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5)^[64]; FXR 信号通路的激活可引起小鼠脂肪变性、脂肪沉积及体重增加^[65], 而 TGR5 信号通路的激活可增加棕色脂肪组织和鸡肉中的能量消耗和诱导肠内分泌 L 细胞释放 GLP-1, 从而改善肥胖小鼠的肝和胰腺功能^[19]。

氨基酸途径: 肠道微生物可将胃部未吸收的氨基酸代谢生成短链脂肪酸、支链脂肪酸、氨、酚类、有机酸等化合物^[66]。支链氨基酸和芳香族氨基酸是肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病和脂肪肝等疾病脂质代谢紊乱的关键因素^[67], 其中色氨酸经由肠道微生物代谢的途径包括犬尿氨酸途径、5-羟色胺途径。研究发现, 血清犬尿氨酸水平升高、犬尿氨酸与色氨酸比值与肥胖、代谢综合征、体重指数和甘油三酯相关^[68]; 代谢综合征患者循环 5-羟色胺水平下降, 与体重指数和体脂呈负相关。肠道微生物通过色氨酸转化产生的吲哚及其衍生物在代谢综合征的发病机制中起作用, 肠源性 5-羟色胺能够诱导饱腹感^[69], 其水平在禁食期间增加, 并促进脂肪组织中的脂解和肝细胞内的糖异生, 有利于控制血糖水平。

4.2.2 肠道屏障功能调控途径

肠道上皮是肠道上皮细胞及其分泌物有机构成的粘膜界面, 在人体的代谢、免疫和神经调节等过程中发挥重要作用^[70], 和相关疾病如肥胖、II 型糖尿病的关联也得到验证^[71], 并开始用于临床防治。糖脂代谢失衡的治病特征之一是肠道通透性增加和长期慢性低水平炎症, 引起肠上

皮细胞细胞间紧密连接蛋白功能减退,影响肠道微生物选择性定植与分布,导致细胞内毒素入血引发炎症,造成胰岛素抵抗和血糖血脂异常增高,增加糖尿病和高脂血症的风险。肠道微生物是维持肠道生态平衡和肠道粘膜屏障完整性的重要因素^[72],肠道微生物作用于肠道上皮能够改变肠道黏液层、上皮细胞层结构与组成,对肠道屏障功能产生影响^[73]。如植物乳杆菌 MTCC5690 和发酵乳杆菌 MTCC5689 可上调高糖高脂下属肠道紧密连接蛋白的表达水平,同时降低高糖高脂小鼠血糖血脂水平,改善其糖耐量,同时减少体重的增加^[74];清酒 OK67 通过减少炎症和增加小鼠结肠紧密连接蛋白的表达来改善高血糖和肥胖^[75]。

4.2.3 信号通路调控途径

白介素 3 介导核因子(nuclear factor, interleukin 3 regulated, Nfil3)、组蛋白脱乙酰化 3 (histone deacetylase, HDAC3)途径(图 1): Nfil3 是一种由生物钟控制的转录因子,调节参与肠上皮细胞脂质摄取、加工和储存的基因的节律表达^[76], Nfil3 中的节律振荡是由肠道微生物通过激活先天免疫细胞反应驱动的^[77]。通过 Nfil3 途径实现对糖脂代谢的调控中,首先细菌激活树突状细胞中的 TLR-MyD88 (toll-likereceptor, myeloid differentiation factor 88)信号,细菌信号通过细胞因子白细胞介素-23 从树 C 细胞传递到第 3 组先天淋巴样细胞(group 3 innate lymphoid cells, ILC3)^[78]。然后, ILC3 通过白细胞介素-22 的产生向上皮细胞发出信号,激活 Nfil3 转录因子的表达,从而影响跨膜运输蛋白(transmembrane depsiptide, CD36)、脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)、脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding protein 4, FABP4)等脂质代谢相关基因的表达实现对脂质代谢的调控。控制宿主昼夜节律脂质摄取的另一因素是组蛋白去乙酰化酶 3^[79],该转

录因子也由肠道微生物激活免疫细胞刺激节律表达和 HDAC3 募集到染色质中导致肠上皮中组蛋白乙酰化的同步昼夜节律振荡,进而调节营养转运蛋白的基因表达,从而影响营养摄取和脂质吸收。

ANGPTL4、免疫细胞途径(图 2): 血管生成素样蛋白 4 (angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4)是一种普遍表达的糖蛋白。肠道上皮细胞中 ANGPTL4 的表达取决于肠道微生物群组成^[80],也有研究显示,肠道微生物代谢产物影响 ANGPTL4 的表达,肠道微生物对 ANGPTL4 表达的调控机制可能是通过配体激活转录因子,如过氧化物酶体增殖物激活受体^[81]。ANGPTL4 被肠道微生物激活后通过抑制 LPL 的活性从而控制脂肪和氧化组织中脂肪酸的摄取^[82]。ANGPTL4 (fANGPTL4)被蛋白水解裂解成两种功能不同的亚型 N 末端结构域(nANGPTL4)和 C 末端结构域(cANGPTL4),N 末端结构域(nANGPTL4)可抑制 LPL 并直接调节能量稳态^[83],据报道 nANGPTL4 可抑制 LPL 受体高密度脂蛋白结合蛋白 1 而降低 LPL 活性^[84],亦有报道提出 ANGPTL4 可通过形成抑制性复合物可逆的抑制胰脂肪酶而减少脂肪的吸收^[85],而非二聚体解离机制。机体免疫系统受到肠道微生物定植的影响,肠道微生物促使肠上皮细胞产生细胞因子和趋化因子等介质以诱导 T 细胞免疫反应,活化的 T 细胞产生多种细胞因子^[86],如白介素-17 (interleukin-17, IL-17),以调节肠道健康。肠道微生物可调控肠道固有层中辅助性 T 细胞 17 表达分泌 IL-17^[87],而 IL-17 可抑制肠道上皮细胞中 CD36 的表达减少肠道对脂质的吸收。此外,肠道微生物通过调控肠道固有层免疫细胞产生的细胞因子对维护肠道生态平衡具有重要作用,间接地对机体糖脂代谢产生影响,但联系肠道微生物与肠道固有层免疫细胞间的介质尚不明确,仍需深入研究。

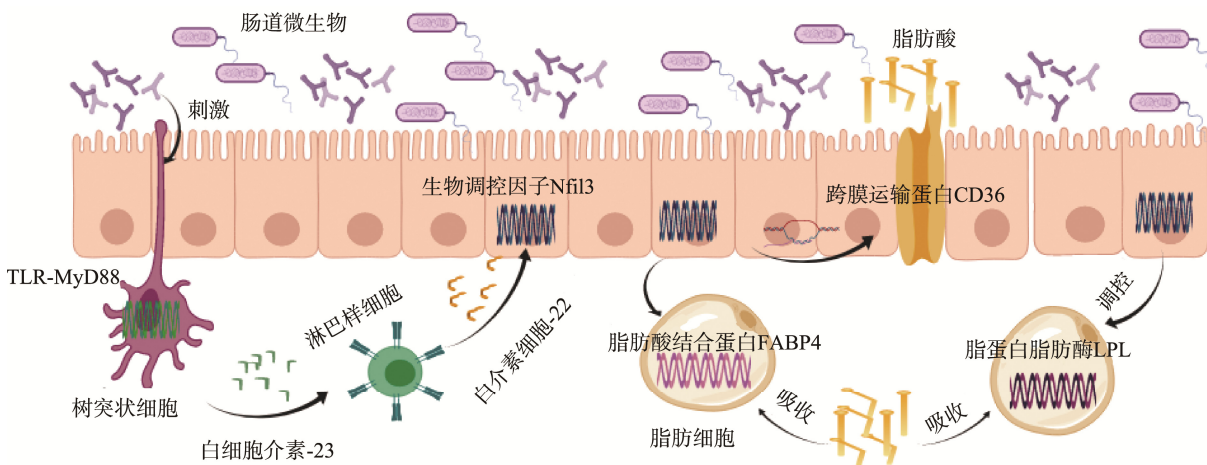
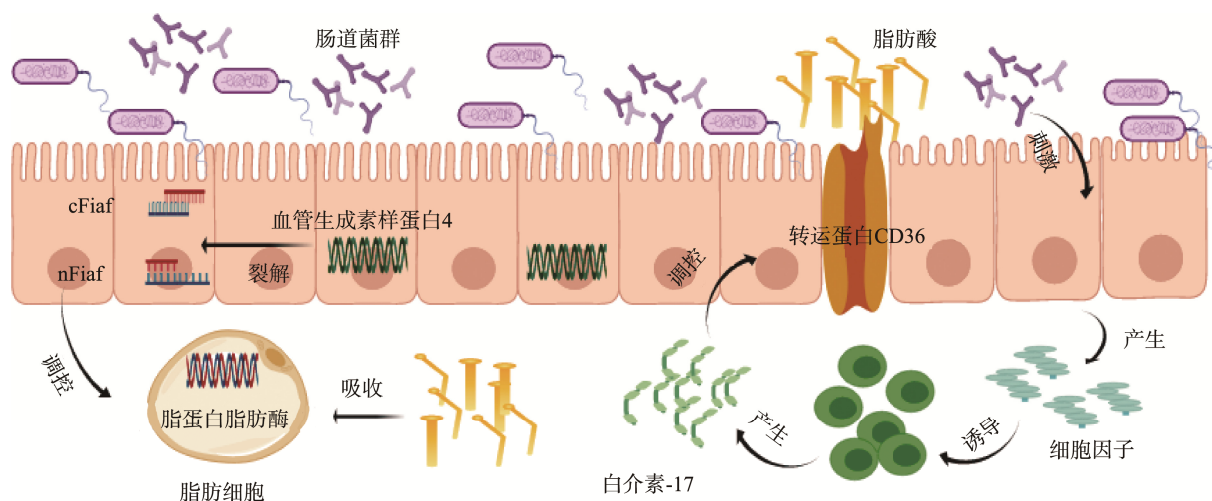


图 1 肠道微生物通过 Nfil3、HDAC3 途径对糖脂代谢的调控机制

Fig.1 Regulation mechanism of intestinal microorganisms on glucose and lipid metabolism through Nfil3 and HDAC3 pathways



注: nFiaf、cFiaf 分别为 ANGPTL4 (fANGPTL4)被蛋白水解后,裂解成的两种功能不同的亚型 N 末端结构域 (nANGPTL4)和 C 末端结构域(cANGPTL4)。

图 2 肠道微生物通过 ANGPTL4、免疫细胞途径对糖脂代谢的调控机制

Fig.2 Regulation mechanism of intestinal microorganisms on glycolipid metabolism through ANGPTL4 and immune cell pathway

5 结束语

多组分联合互作发挥健康效应已成为当前研究的热点, 研究证明多酚多糖复合物在调节机体健康方面有增效的作用。然而, 针对多酚多糖相互作用形成复合物的结构研究不够全面, 生物功效和机制研究不够深入。多酚多糖单组分调节糖脂代谢机制的研究主要集中在增加胰岛素的敏感性、改善胰岛素抵抗、调节糖脂代谢酶的活性、提高抗氧化能力等, 两者复配后结构发生相互作用, 引起生物活性的差异变化, 其作用机制是否异于单一组分仍有待深入研究。肠道菌群可通过多种途径发挥调节糖脂代谢的功效, 然而当前, 多酚、多糖以及多酚多糖相互作用通过其中哪些途径发挥作用相关的机制研究较少。肠道微生物介导多酚多糖协同发挥健康效应的机制尚不明确, 多层次全面探索多酚多糖协同发挥健康效应的机制, 有助于提高人们对微生物和宿主健康互作的认识, 通过靶向调控肠道微生物组成和代谢改善宿主健康, 为预防和治疗代谢综合症提供理论依据。

参考文献

- [1] OGURTSOVA K, GUARIGUATA L, BARENGO NC, *et al.* IDF diabetes atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109118.
- [2] CHEN X, SHI C, WANG Y, *et al.* The mechanisms of glycolipid metabolism disorder on vascular injury in type 2 diabetes [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 952445.
- [3] 丁孟汝, 王国栋, 袁平川, 等. 多糖调控糖脂代谢的作用及其机制研究进展[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(3): 471-474.

DING MR, WANG GD, YUAN PC, *et al.* Research progress in the role

and mechanism of polysaccharides in regulating glucose and lipid metabolism [J]. *J South Med Univ*, 2021, 41(3): 471-474.

- [4] 黄修晴, 初众, 房一明, 等. 植物多酚降血糖机制的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2021, 42(18): 461-469.
- [5] TACHERFIOUT M, PETROV PD, MATTONAI M, *et al.* Antihyperlipidemic effect of a *Rhamnus alaternus* leaf extract in Triton-induced hyperlipidemic rats and human HepG2 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 501-509.
- [6] 马国萍, 陈丹, 陈红, 等. 基于 AMPK/SREBP-1c 及 PPAR α 信号通路的玳玳果黄酮调控脂质代谢作用机制研究[J]. *中草药*, 2021, 52(21): 6598-6608.
- [7] MOST J, WARNKE I, BOEKSCHOTEN MV, *et al.* The effects of polyphenol supplementation on adipose tissue morphology and gene expression in overweight and obese humans [J]. *Adipocyte*, 2018, 7(3): 190-196.
- [8] YANG Z, XU M, LI Q, *et al.* The beneficial effects of polysaccharide obtained from persimmon (*Diospyros kaki* L.) on the proliferation of *Lactobacillus* and gut microbiota [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 182: 1874-1882.
- [9] 张易, 董英, 祝棠, 等. 苦瓜碱提多糖调节 HepG2 细胞胰岛素抵抗的途径[J]. *中国食品学报*, 2016, 16(12): 10-6.
- [10] XIAO J, XING F, HUO J, *et al.* *Lyciumbarbarum* polysaccharides

- therapeutically improve hepatic functions in non-alcoholic steatohepatitis rats and cellular steatosis model [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5587.
- [11] CHEN XY, LI X, ZHANG XB, *et al.* Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activities of a polysaccharide from *Physalis pubescens* L. in streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice [J]. *Food Funct*, 2019, 10(8): 4868–4876.
- [12] CAI HZ, LIU FK, ZUO PG, *et al.* Practical application of antidiabetic efficacy of *Lyciumbarbarum* polysaccharide in patients with type 2 diabetes [J]. *Med Chem*, 2015, 11(4): 383–390.
- [13] KIM JY, WHON TW, LIM MY, *et al.* The human gut archaeome: Identification of diverse haloarchaea in Korean subjects [J]. *Microbiome*, 2022, 8(1): 114.
- [14] SENDER R, FUCHS S, MILO R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body [J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(8): e1002533.
- [15] FAN Y, PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(1): 55–71.
- [16] KRAUTKRAMER KA, FAN J, BÄCKHED F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(2): 77–94.
- [17] WANG C, ZHAO J, ZHANG H, *et al.* Roles of intestinal bacteroides in human health and diseases [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 61(21): 3518–3536.
- [18] LI X, LI M, HAN J, *et al.* Correlation between fat accumulation and fecal microbiota in crossbred pigs [J]. *J Microbiol*. 2022, 60(11): 1077–1085.
- [19] VOSSEN EWJ, GOFFAU MC, LEVIN E, *et al.* Recent insights into the role of microbiome in the pathogenesis of obesity [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2022, 15: 17562848221115320.
- [20] DUARTE L, GASALY N, POBLETE-ARO C, *et al.* Polyphenols and their anti-obesity role mediated by the gut microbiota: A comprehensive review [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021, 22(2):367–388.
- [21] HOUTMAN TA, ECKERMANN HA, SMIDT H, *et al.* Gut microbiota and BMI throughout childhood: The role of firmicutes, bacteroidetes, and short-chain fatty acid producers [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 3140.
- [22] SUN H, CHEN Y, CHENG M, *et al.* The modulatory effect of polyphenols from green tea, oolong tea and black tea on human intestinal microbiota *in vitro* [J]. *J Food Sci Technol* 2018, 55(1): 399–407.
- [23] DONG R, LIU S, XIE J, *et al.* The recovery, catabolism and potential bioactivity of polyphenols from carrot subjected to *in vitro* simulated digestion and colonic fermentation [J]. *Food Res Int*, 2021, 143: 110263.
- [24] HENNING SM, YANG JP, HSU M, *et al.* Decaffeinated green and black tea polyphenols decrease weight gain and alter microbiome populations and function in diet-induced obese mice [J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(8): 2759–2769.
- [25] KIDDANE AT, KIM GD. Anticancer and immunomodulatory effects of polysaccharides [J]. *Nutr Cancer*, 2021, 73(11–12): 2219–2231.
- [26] LIU S, ZHAO M, ZHOU Y, *et al.* A self-assembling peptide hydrogel-based drug co-delivery platform to improve tissue repair after ischemia-reperfusion injury [J]. *Acta Biomater*, 2020, 103: 102–114.
- [27] 陈嘉骏, 王颖, 桑婷婷, 等. 灵芝多糖在糖尿病及其并发症防治中的研究进展[J]. *中草药*, 2022, 53(3): 937–947.
- CHEN JJ, WANG Y, SANG TT, *et al.* Research progress on *Ganoderma* polysaccharide in prevention and treatment of diabetes and its complications [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2022, 53(3): 937–947.
- [28] 吴睿婷, 付王威, 万敏, 等. 黑灵芝多糖对糖尿病大鼠血糖血脂调节及肠道菌群的影响[J]. *食品科学*, 2022, 43(5): 91–102.
- WU RT, FU WW, WAN M, *et al.* Effect of polysaccharide from *Ganoderma atrum* on hyperglycemia, blood lipid and gut microbiota of diabetic rats [J]. *Food Sci*, 2022, 43(5): 91–102.
- [29] REIMER RA, WILLIS HJ, TUNNICLIFFE JM, *et al.* Inulin-type fructans and whey protein both modulate appetite but only fructans alter gut microbiota in adults with overweight/obesity: A randomized controlled trial [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017. DOI: 10.1002/mnfr.201700484
- [30] BARCZYNSKA R, JURGOŃSKI A, SLIZEWSKA K, *et al.* Effects of potato dextrin on the composition and metabolism of the gut microbiota in rats fed standard and high-fat diets [J]. *J Funct Foods*, 2017, 34: 398–407.
- [31] SINGH DP, SINGH J, BOPARAI RK, *et al.* Isomalto-oligosaccharides, a prebiotic, functionally augment green tea effects against high fat diet-induced metabolic alterations via preventing gut dysbacteriosis in mice [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 123: 103–113.
- [32] 王丽颖, 李福香, 杨雅轩, 等. 多糖与多酚相互作用机制及其对多酚特性的影响研究进展[J]. *食品科学*, 2017, 38(11): 276–282.
- WANG LY, LI FX, YANG YX, *et al.* Interaction mechanism between polyphenols and polysaccharides and effect on polyphenolic properties: A review [J]. *Food Sci*, 2017, 38(11): 276–282.
- [33] HUANG S, CHEN F, CHENG H, *et al.* Modification and application of polysaccharide from traditional Chinese medicine such as *Dendrobium officinale* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 157: 385–393.
- [34] RENARD C M G C, BARON A, GUYOT S, *et al.* Interactions between apple cell walls and native apple polyphenols: Quantification and some consequences [J]. *Int J Biol Macromol*, 2001, 29(2): 115–125.
- [35] GUO Q, MA Q, XUE Z, *et al.* Studies on the binding characteristics of three polysaccharides with different molecular weight and flavonoids from corn silk (*Maydis stigma*) [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 198: 581–588.
- [36] MAMET T, GE ZZ, ZHANG Y. Interactions between highly galloylated persimmon tannins and pectins [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 106: 410–417.
- [37] TUDORACHE M, BORDENAVE N. Phenolic compounds mediate aggregation of water-soluble polysaccharides and change their rheological properties: Effect of different phenolic compounds [J]. *Food Hydrocoll*, 2019, 97: 1–6.
- [38] 姚莉, 蒋爱民, 杨承鸿, 等. 乌龙茶多糖和多酚对肝癌细胞 HepG2 的协同抑制作用[J]. *动物医学进展*, 2018, 39(7): 55–58.
- YAO L, JIANG AIM, YANG CH, *et al.* Synergistic inhibitory effects of Oolong polysaccharide and polyphenol on HepG2 cell [J]. *Prog Vet Med*, 2018, 39(7): 55–58.
- [39] 隋勇. 燕麦 β -葡聚糖提高荔枝果皮原花青素生物利用率和调节高脂大鼠脂代谢及其机制[D]. 武汉: 华中农业大学, 2016.
- SUI Y. The improving effect and mechanism of oat beta-glucan on bioavailability and lipid metabolism regulation of litchi pericarp procyanidins in high-fat-diet rats [J]. Wuhan: Huazhong University, 2016.
- [40] NEYRINCK AM, CATRY E, TAMINIAU B, *et al.* Chitin-glucan and pomegranate polyphenols improve endothelial dysfunction [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14150.
- [41] PIRVU L, BUBUEANU C, PANTELI M, *et al.* *Centaurea cyanus* L. polysaccharides and polyphenols cooperation in achieving strong rat gastric ulcer protection [J]. *Open Chem*, 2015, 13(1): 910–921.

- [42] PHAN ADT, FLANAGAN BM, D'ARCY BR, *et al.* Binding selectivity of dietary polyphenols to different plant cell wall components: Quantification and mechanism [J]. *Food Chem*, 2017, 233: 216–227.
- [43] LI H, CHRISTMAN LM, LI R, *et al.* Synergic interactions between polyphenols and gut microbiota in mitigating inflammatory bowel diseases [J]. *Food Funct*, 2020, 11(6): 4878–4891.
- [44] RENARD CMGC, WATRELOT AA, LE BOURVELLEC C. Interactions between polyphenols and polysaccharides: Mechanisms and consequences in food processing and digestion [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2017, 60: 43–51.
- [45] TZOUNIS X, VULEVIC J, KUHNLE GGC, *et al.* Flavanol monomer-induced changes to the human faecal microflora [J]. *Brit J Nutr*, 2008, 99(4): 782–792.
- [46] EDWARDS CA, HAVLÍK J, CONG WJ, *et al.* Polyphenols and health: Interactions between fibre, plant polyphenols and the gut microbiota [J]. *Nutr Bull*, 2017, 42: 356–360.
- [47] TIE S, TAN M. Current advances in multifunctional nanocarriers based on marine polysaccharides for colon delivery of food polyphenols [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(4): 903–915.
- [48] LI B, PAN LL, PAN X, *et al.* Opportunities and challenges of polyphenols and polysaccharides for type 1 diabetes intervention [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 28: 1–13.
- [49] 王雪. 苹果绿原酸—果胶缀合物对高脂小鼠的降脂作用及机制[D]. 西安: 陕西师范大学, 2020.
- WANG X. Lipid-lowering effects and mechanism of apple chlorogenic acid-low methylesterified pectin conjugate on high-fat diet-induced obese mice [D]. Xi'an: Shaanxi Normal University, 2020.
- [50] 李萍. 花色苷和果胶基于肠道菌群对肥胖小鼠的协同干预研究[D]. 广州: 暨南大学, 2021.
- LI P. Synergistic effects of anthocyanins and pectin on obese mice based on regulation of microbiota [D]. Guangzhou: Jinan University, 2021.
- [51] PRADEEP SN. Plant extracts for the control of bacterial growth: Efficacy, stability and safety issues for food application [J]. *Int J Food Microbiol*, 2012, 156(1): 7–17.
- [52] 焦中高. 红枣多糖的分子修饰与生物活性研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2012.
- JIAO ZG. Molecular modification and biological activities of ziziphus jujuba fruit polysaccharide [D]. Yangling: Northwest Agriculture & Forestry University, 2012.
- [53] AGUS A, PLANCHAIS J, SOKOL H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease [J]. *Cell Host Microb*, 2018, 23(6): 716–724.
- [54] BLAAK EE, CANFORA EE, THEIS S, *et al.* Short chain fatty acids in human gut and metabolic health [J]. *Benef Microbes*, 2020, 11(5): 411–455.
- [55] AKHTAR M, CHEN Y, MA Z, *et al.* Gut microbiota-derived short chain fatty acids are potential mediators in gut inflammation [J]. *Anim Nutr*, 2022, 8: 350–360.
- [56] 李焱, 林泳峰, 刘文美, 等. 食药同源植物多糖调控肠道稳态的研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2023, 14(2): 25–33.
- LI Y, LIN YF, LIU WM, *et al.* Research progress on regulating intestinal steady-state of polysaccharides from food-medicine homologous plants [J]. *J Food Saf Qual*, 2023, 14(2): 25–33.
- [57] DALILE B, VAN-OUDEHNOVE L, VERVLLET B, *et al.* The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(8): 461–478.
- [58] SCHOELER M, CAESAR R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(4): 461–472.
- [59] NICOLUCCI AC, HUME MP, MARTÍNEZ I, *et al.* Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(3): 711–722.
- [60] CHEN Y, XU C, HUANG R, *et al.* Butyrate from pectin fermentation inhibits intestinal cholesterol absorption and attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 56: 175–182.
- [61] 马青山, 张瑞涛, 王长法, 等. 肠道菌群及其功能代谢物对脂肪代谢及肌肉脂肪沉积影响的研究进展[J]. *畜牧兽医学报*, 2020, 51(12): 2921–2933.
- MA QS, ZHANG RT, WANG CF, *et al.* Research progress on the effects of gut microbiota and its functional metabolites on fat metabolism and intramuscular fat deposition [J]. *Chin J Anim Vet Sci*, 2020, 51(12): 2921–2933.
- [62] PUSHPASS RG, ALZOUFAIRI S, JACKSON KG, *et al.* Circulating bile acids as a link between the gut microbiota and cardiovascular health: Impact of prebiotics, probiotics and polyphenol-rich foods [J]. *Nutr Res Rev*, 2022, 35(2): 161–180.
- [63] 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]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(33): 9124–9138.
- [64] 杜雪儿, 王菁, 姚军虎, 等. 胆汁酸肠肝循环转运蛋白及 FXR 对其的调控机制[J]. *畜牧兽医学报*, 2021, 52(10): 2721–2739.
- DU XER, WANG J, YAO JH, *et al.* Bile acid enterohepatic circulation transporter and its regulatory mechanism by FXR [J]. *Acta Vet Zootechn Sin*, 2021, 52(10): 2721–2739.
- [65] PARSÉUS A, SOMMER N, SOMMER F, *et al.* Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor [J]. *Gut*, 2017, 66(3): 429–437.
- [66] ABDALLAH A, ELEMBA E, ZHONG Q, *et al.* Gastrointestinal interaction between dietary amino acids and gut microbiota: With special emphasis on host nutrition [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2020, 21(8): 785–798.
- [67] EJTAHED HS, ANGOORANI P, SOROUGH AR, *et al.* Gut microbiota-derived metabolites in obesity: A systematic review [J]. *Biosci Microb Food Health*, 2020, 39(3): 65–76.
- [68] GALLIGAN JJ. Beneficial actions of microbiota-derived tryptophan metabolites [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(2): e13283.
- [69] ARON-WISNEWSKY 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.
- [70] 赵零, 武树奇, 许宁宁, 等. 肠道上皮与肠道微生物相互作用的研究现状[J]. *微生物学通报*, 2022, 49(8): 3508–3519.
- ZHAO L, WU SQ, XU NN, *et al.* Interaction between intestinal epithelium and microbiome [J]. *Microbiol China*, 2022, 49(8): 3508–3519.
- [71] KÖNIG J, WELLS J, CANI PD, *et al.* Human intestinal barrier function in health and disease [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2016, 7(10): e196.
- [72] CORREALE J, HOHLFELD R, BARANZINI SE. The role of the gut

- microbiota in multiple sclerosis [J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(9): 544–558.
- [73] LIU Q, YU Z, TIAN F, *et al.* Surface components and metabolites of probiotics for regulation of intestinal epithelial barrier [J]. *Microb Cell Fact*, 2020, 19(1): 23.
- [74] BALAKUMAR M, PRABHU D, SATHISHKUMAR C, *et al.* Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL/6J mice [J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(1): 279–295.
- [75] LIM SM, JEONG JJ, WOO KH, *et al.* *Lactobacillus sakei* OK67 ameliorates high-fat diet-induced blood glucose intolerance and obesity in mice by inhibiting gut microbiota lipopolysaccharide production and inducing colon tight junction protein expression [J]. *Nutr Res*, 2016, 36(4): 337–348.
- [76] WANG YH, KUANG Z, YU XF, *et al.* The intestinal microbiota regulates body composition through NFIL3 and the circadian clock [J]. *Science*, 2017, 357(6354): 912–916.
- [77] RATINER K, SHAPIRO H, GOLDENBERG K, *et al.* Time-limited diets and the gut microbiota in cardiometabolic disease [J]. *J Diabetes*, 2022, 14(6): 377–393.
- [78] BLANDER JM, LONGMAN S, ILIEV ID, *et al.* Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(8): 851–860.
- [79] KUANG Z, WANG YH, LI Y, *et al.* The intestinal microbiota programs diurnal rhythms in host metabolism through histone deacetylase 3 [J]. *Science*, 2019, 365(6460): 1428–1434.
- [80] MORRIS A. ANGPTL4-The link binding obesity and glucose intolerance [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 251.
- [81] KORECKA A, WOUTERS T, CULTRONE A, *et al.* ANGPTL4 expression induced by butyrate and rosiglitazone in human intestinal epithelial cells utilizes independent pathways [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 304(11): G1025–G1037.
- [82] ZSÁLIG D, BERTA A, TÓTH V, *et al.* A review of the relationship between gut microbiome and obesity [J]. *Science*, 2023, 13(1): 610.
- [83] PHUA T, SNG MK, TAN EHP, *et al.* Angiopoietin-like 4 mediates colonic inflammation by regulating chemokine transcript stability via tristetraprolin [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 44351.
- [84] 王萌, 王宇浩. 肠道菌群与脂质吸收及其调控[J]. *生理科学进展*, 2022, 53(6): 403–408.
- WANG M, WANG YH. Roles of gut microbiota in regulating intestinal lipid absorption [J]. *Prog Physiol Sci*, 2022, 53(6): 403–408.
- [85] LAFFERTY MJ, BRADFORD KC, ERIE DA, *et al.* Angiopoietin-like protein 4 inhibition of lipoprotein lipase [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(40): 28524–34.
- [86] OKUMURA R, TAKEDA K. Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis [J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(5): e338.
- [87] 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.

(责任编辑: 郑丽 韩晓红)

作者简介



师英春, 硕士, 主要研究方向为食品加工与安全。

E-mail: 3145875940@qq.com

邹宇晓, 研究员, 主要研究方向为功能食品方向的研究。

E-mail: zouyuxiao@gdaas.cn



李倩, 副研究员 主要研究方向为功能食品方向的研究。

E-mail: liqian.hubei@163.com