

哺乳动物肠道菌群及生物钟对代谢性疾病影响的研究进展

刘璇 陈安宁 罗晓静 李湛川

宁夏银川市兴庆区大新镇宁夏医科大学新校区, 中国·宁夏 中卫 750004

【摘要】代谢性疾病指的是脂肪、蛋白质及葡萄糖在体内发生异常代谢的疾病。肠道菌群与宿主生物钟之间相互平衡, 保持人体健康。一旦这种平衡状况被打破, 便会诱发代谢性疾病的发生。本文主要阐述生物钟、肠道菌群、生物钟与肠道菌群对代谢的影响等研究, 以期为进一步研究肠道菌群和生物钟对人体代谢性疾病的研究进展。

【关键词】哺乳动物; 肠道菌群; 生物钟; 代谢

生物钟是生物进化过程中形成的适应性机制, 以昼夜节律为最重要的部分, 对机体代谢产生影响。哺乳动物肠道菌群存在昼夜节律性, 且与宿主的生物钟达到平衡, 共同维持生物体的机体平衡, 如果任何一方发生紊乱, 则会导致机体代谢紊乱。

1 生物钟

1.1 生物钟的概念

生物钟是调节和产生生物体行为以及生理时重复出现生物特征的非外在机制, 即所谓的生物规律, 体现着生物体生命活动的内在节律性, 由生物体内的时间结构序所决定。哺乳动物的母钟(中枢钟)位于其下丘脑的视交叉上核, 对全身的节律性活动起调控作用, 而其子钟(外周钟)位于各组织结构中, 对各个效应器的节律起调控作用^[1]。生物钟的表现形式丰富多样, 如潮汐节律、月节律、昼夜节律等, 以昼夜节律最为常见。哺乳动物保持生物钟正常, 是调节机体内环境稳定以及适应外环境变化的重要机制。

1.2 生物钟与代谢性疾病

哺乳动物体内存在多种调控系统, 包括生物钟调控系统、体液调控系统、神经调控系统、免疫调控系统等, 这些调控系统共同维持哺乳动物生命体的特征, 任何一个发生紊乱都将对生命体的健康产生影响。生物钟紊乱可导致机体出现代谢性疾病, 如肥胖、高血脂、糖尿病等。哺乳动物昼夜节律的产生与内源性生物钟调控系统有些密不可分的关系, 它是由生物钟基因和钟控基因形成的反馈调控机制, 与机体代谢有着密不可分的关系, 参与体内脂肪、糖、营养物质的代谢过程。当外源性因素作用于机体时, 如睡眠障碍、饮食习惯、作息时间发生改变, 会引起昼夜节律发生改变, 引发代谢综合征的发生。研究显示, 生物钟对肝脏的各种生理功能都受生物钟控制, 一旦生物钟发生紊乱, 肝脏也会发生功能性紊乱, 继而引发一系列代谢性疾病。有学者研究发现, 睡眠障碍引起的生物钟紊乱会导致内分泌疾病以及癌症等疾病的发生。综上所述, 生物钟对人体的代谢起着一定的调控作用, 同时生物钟的紊乱也会导致人体代谢紊乱, 继而引发代谢性疾病的发生。

1.3 生物钟对肠道菌群的影响

外界环境改变会引起机体生物钟的紊乱, 生物钟紊乱会导致肠道菌群的稳态发生变化, 进而导致肠道菌群的种类、构成比例以及丰富度发生变化, 继而导致肠道菌群失调。另外, 生活习惯与睡眠习惯的不同也会导致肠道菌群的变化。肠道菌群与宿主生物钟之间的关系在不同的生物节律性活动中有着不同的表现且肠道菌群对宿主的代谢稳定性有节律性的控制, 这种控制在一定程度上是机体生物钟的表现形式之一, 如果肠道菌群丢失该节律性控制, 则会导致肥胖等代谢性疾病的发生。近年来, 许多证据都

显示肠道菌群和生物钟之间存在着某种密切联系, 然而其具体联系以及相互作用的机理尚未研究清楚, 有待进一步研究。

2 肠道菌群

2.1 肠道菌群的概念及组成

肠道菌群并非与生俱来, 母体内的胎儿以及出生时的婴儿的肠道都处于无菌状态, 出生3个月后, 婴儿通过呼吸、哺乳等过程将细菌引入体内, 这些细菌在肠道定植后逐渐形成肠道菌群, 首先定植的通常是兼性厌氧菌, 其次为厌氧菌。肠道菌群微生物群体种类繁多, 约5千种, 数量庞大, 约100万亿个, 绝大多数为细菌^[2]。它主要由有益菌、条件致病菌、病原菌3大类细菌组成, 有益菌即共生菌, 包括著名的乳杆菌、双歧杆菌等, 其在数量上占据显著优势, 约占肠道菌群的99%, 具有营养作用和免疫调节作用。条件致病菌如大肠杆菌在特殊条件下会对人体产生伤害, 而病原菌一旦达到一定的数量就会对人体产生伤害。

2.2 肠道菌群的昼夜节律

真菌和蓝藻菌的代谢水平节律与光照时间的相关性研究证实细菌群体存在昼夜节律性, 随后研究表明, 肠道菌群的群体功能和活动有明显的昼夜节律性, 这种节律由宿主的饮食时间和饮食结构决定, 即与宿主的生物钟有一定关系, 同时对宿主昼夜节律的转录、表观、代谢组都产生影响, 主要体现在菌群的数量与比例, 功能活动和定植位置。

2.3 肠道菌群对生物钟的影响

肠道菌群与宿主生物钟之间相互影响, 任何一方发生紊乱都会对另一方产生不利影响。人研究发现肠道菌群的变化会对宿主基因的表达产生直接影响。研究发现, 小鼠肠道菌群对宿主的生物钟产生影响的主要作用物质是HDAC3, Leone^[3]等学者研究发现肠道菌群的数量及组成对宿主生物钟基因的表达具有平衡作用。

2.4 肠道菌群与代谢性疾病

肠道菌群的组成、数量、定植部位等都有昼夜节律性, 而肠道菌群的组成、数量、定植部位又会对宿主的基因表达产生影响, 因此会对宿主的代谢水平产生影响, 当这种影响较大时, 就会引起宿主代谢紊乱, 引起肥胖、糖尿病等疾病的发生。

2.4.1 肠道菌群与肥胖

肠道菌群发生紊乱会诱发肥胖的发生, 其具体机制如下: 肠道菌群抑制禁食诱导因子的表达, 从而提高脂蛋白酯酶含量, 使人体脂肪成分增多。另外肠道菌群产生的脂多糖会促进肥胖的发生, 同时可促进炎症因子的产生, 使人体处于低度炎症状态, 也会诱发肥胖。肠道菌群介导的肠-脑轴会提高促进食欲的基因的表达, 如促进提高生长激素释放肽的表达, 从而增加肥胖的发生概

率。经研究发现, 阴沟肠杆菌与肥胖及胰岛素抵抗呈正相关, 体内 *A. muciniphila* 丰度与肥胖、糖尿病具有显著的负相关性, 即肥胖和糖尿病患者体内 *A. muciniphila* 丰度存在显著降低现象, 而喂食 *A. muciniphila* 可抵制小鼠的高脂膳食诱导性肥胖, 显著改善肠道屏障的功能。此外, 一些有益菌群以及有害菌都与肥胖的发生存在密切联系。但特定菌群与肥胖等代谢性疾病的关联仍需研究。

2.4.2 肠道菌群与二型糖尿病

和正常相比, 2型糖尿病患者的肠道菌群发生明显变化, 患者部分条件致病菌和病原菌数量增加, 等学者研究发现, 健康人的宏基因组菌种均源自产丁酸盐细菌, 如柔嫩梭菌属、直肠真细菌属等, 而2型糖尿病患者则来自条件致病菌。最近研究发现, 2型糖尿病患者体内的肠杆菌科比健康人多, 而肠杆菌科细菌对于炎症等的发生具有诱导作用。肠道菌群引起糖尿病的发病机理主要有短链脂肪酸学说、胆汁酸学说、内毒素学说等^[4], 其具体机理有待进一步研究。

2.4.3 肠道菌群与非酒精性脂肪肝 (NAFLD)

非酒精性脂肪肝是一种除饮酒以及其他肝损害因素外所致的以肝实质细胞脂肪变性及贮积为特征的临床病理综合征。肝脏和肠道起源于同一胚层, 通常认为这两者可相互影响。肝脏通过门静脉血液循环, 是肠道吸收营养物的首道防线。反过来, 肝脏也是肠道菌群代谢产物的首次过滤器。有研究显示非酒精性脂肪肝与肠道菌群有一定的相关性。肠道菌群可通过调节胆汁酸代谢和 FXR/TGR5 信号传导, 进一步促进非酒精性脂肪肝的进程。肠道菌群紊乱导致肠黏膜通透性上升, 肠黏膜通透性与肝脏脂肪变的严重情况成正相关。NAFLD 患者体内可因肠道菌群结构改变而导致内源性乙醇产生过多, 诱导及加重 NAFLD 的发生发展。肠道菌群与非酒精性脂肪肝密切相关。因此, 以肠道菌群为靶点寻找防治 NAFLD 的药物具有重要意义。

3 生物钟与肠道菌群对代谢的影响

3.1 免疫应答

作为最大的免疫系统, 肠道对人或者动物的免疫功能有重要作用。生物钟紊乱会导致肠道菌群紊乱, 生物钟基因突变会导致肠道的通透性增高, 进而导致肠道菌群失调, 引起代谢性疾病的发生。肠道微生物与机体免疫系统的相互作用主要是通过 Toll 样受体介导的, 正常情况下胃肠道黏膜固有层的巨噬细胞和树突状细胞的 Toll 样受体激活后, 移行到肠道 Peyer's 集合淋巴结, 激活 T 细胞, 促进调节性 T 淋巴细胞的激活和分化, 并产生白介素-10、转化生长因子- β 等抑制性细胞因子, 诱导机体对肠道菌群的免疫耐受性, 称为黏膜耐受或口服耐受。肠道菌群失调导致侵袭性细菌过增长, 产生大量抗原引起病理性的免疫反应和肠道黏膜通透性的增加。肠道的抗原提呈细胞及黏膜上皮细胞因免疫反应失控而产生大量的免疫活性细胞因子, 导致 Th1 和 Th17 细胞分化、激活和增殖, 而 Treg 细胞功能降低, 导致肠道炎症的发生。肠道菌群发生紊乱还可导致宿主生物钟基因发生破坏、丧失, 进而导致机体向致炎表型转化。肠道产丁酸菌与炎症性肠病也密切相关。产丁酸菌能通过产生丁酸及丁酸盐提高肠道的免疫屏障作用, 促进 Treg 的增殖分化, 激活 GPRs, 以及抑制炎症通路如 NF- κ B、JAK-STAT 来控制炎症的发生和发展, 进而发挥其抗炎性肠病的作用^[5]。综上所述, 肠道菌群的节律性与宿主的生物钟均对机

体的免疫作用产生影响。

3.2 养分代谢

营养物质的摄入与消化对机体产生的影响非常重大, 当肠道菌群与宿主生物钟之间的平衡发生紊乱时, 会导致机体的养分代谢发生紊乱。研究发现, 肠道菌群通过脂多糖和鞭毛蛋白释放白介素 23 和白介素 22, 继而激活蛋白 3, 起到对宿主的生物钟的调节作用, 进而对实现对肠道菌群的调节, 从而实现机体对脂肪的储存和摄入, 影响机体的营养代谢。

另外, 营养代谢的改变也会对肠道菌群的节律性发生改变。综上所述, 宿主生物节律与肠道菌群对机体的营养代谢均起作用。

4 以肠道菌群为靶点治疗代谢性疾病

肠道菌群的节律性紊乱会引起代谢性疾病的发生, 这不仅揭示疾病的发生机制, 同时也为疾病的治疗提供依据。高热量饮食是菌群失调的主要因素。越来越多的证据表明, 肠道菌群结构的变化与饮食结构的改变密切相关。间歇性进食实现了肥胖个体从以葡萄糖代谢为主到以脂肪代谢为主的周期性转换。各种方案均表现出对代谢及免疫有益的积极影响, 通过调节糖脂代谢相关基因的表达、免疫细胞的重新分布及促进 WAT 褐变, 减轻体质量和肥胖诱导的慢性低度炎症状态。事实上, 目前该实验对于个体化差异并无相同作用。故仍需研究以期对代谢性疾病有更多的治疗方法。益生菌和降低 2 型糖尿病大鼠的血糖水平。Ahn 等学者研究发现, 合生菌可使机体脂肪含量和体重指数下降。因此, 可从改变患者肠道菌群的组成出发, 治疗代谢性疾病。另外, 还可通过粪菌移植等法, 促进肠道菌群的恢复, 进而治疗疾病。

5 展望

较多研究数据都显示生物钟与肠道菌群关系密切, 同时各项研究结果也都指示肠道菌群与生物钟对代谢性疾病具有一定的诱导作用, 这将为代谢性疾病的治疗提供一个新思路。但是关于肠道菌群怎样参与机体全身性昼夜节律的调控工作, 肠道菌群与宿主之间的节律性震荡如何达到协调等问题有待进一步研究。在今后的研究中, 如果能将肠道菌群对宿主的基因表达、器官功能维持等的作用机理以及宿主生物钟对肠道菌群的调控作用的反馈机理研究清楚, 对于治疗由于肠道菌群和生物钟紊乱引起的代谢性疾病将意义深远。

参考文献:

- [1]李文琪, 曹济民. 肠道菌群与昼夜节律的关系[J]. 医学研究杂志, 2017, 第 46 卷 (11):4-6, 71.
- [2]牛晓丹, 郭静波, 王惠琳等. 肠道菌群与衰弱关系的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2020, 41(1):108-111.
- [3]LEONE V, GIBBONS S M, MARTINEZ K, et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism[J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(5):681-689.
- [4]郝兆虎, 方涛, 邵海琳. 肠道菌群与糖尿病、MicroRNAs 关系综述[J]. 继续医学教育, 2020, 第 34 卷 (4):82-84.
- [5]陈映宇, 毛联智, 刘华缓等. 肠道产丁酸菌防治炎症性肠病的机制研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(14): 907-912.

作者简介: 刘璇、陈安宁、罗晓静、李湛川、贯籍: 宁夏中卫市海原县、民族: 汉、学历: 本科、研究方向: 肠道菌群与肥、邮编: 750004。