

运动干预肥胖症肠道菌群的作用机制研究进展

金家辉, 苏美华

(集美大学体育学院, 福建 厦门 361021)

摘要:肠道菌群的稳态是机体健康的前提之一。若肠道菌群失调, 则会出现低度、慢性、系统性的炎症。在长期慢性炎症的作用下, 会导致机体出现各种代谢性疾病, 甚至发展为更严重的疾病。运动作为一种非药物性治疗, 从动物实验和人体实验中均可以得到有力的证据, 适度运动可以提高肠道菌群丰富度、改善肠道内在结构、减少促炎因子从而发挥菌群的积极调控作用。通过综述运动作为一种外界应激源对机体肠道菌群结构和多样性变化的影响, 以及菌群改善肥胖症的作用机制, 以期对肥胖的改善和治疗提供新的方法。

关键词:肠道菌群; 肥胖症; 运动

中图分类号: G 804.3

文献标识码: A

文章编号: 1007-7413(2023)06-0059-07

Research Progress on the Mechanism of Action of Exercise Intervention in Intestinal Flora in Obesity

JIN Jia-hui, SU Mei-hua

(College of Physical Education, Jimei University, Xiamen 361021, China)

Abstract: The homeostasis of the intestinal flora is one of the prerequisites for the health of the body, if the intestinal flora is imbalanced, it will lead to low-grade, chronic, systemic inflammation, under the action of long-term chronic inflammation, it will lead to various metabolic diseases in the body, and even develop into more serious diseases. As a non-drug treatment, exercise can obtain strong evidence from animal experimental models and human experiments, and appropriate exercise can improve the richness of intestinal flora, improve the intrinsic structure of the intestine, reduce pro-inflammatory factors and play a positive regulatory role in the flora. In this paper, the effects of exercise as an external stressor on the structure and diversity of intestinal flora and the mechanism of action of microbiota in improving obesity are reviewed to provide new methods for improving and treating obesity.

Key words: intestinal flora; obesity; exercise

近年来, 现代生活方式的改变导致慢性代谢性疾病呈快速上升趋势, 已严重影响到大众的身体健康和生活质量。目前医学界将肠道菌群微生态的平衡作为干预低度、慢性、系统代谢性疾病的新靶点之一。当肠道菌群出现失调时, 可诱发糖尿病、肥胖症、高血压、非酒精性脂肪肝等代谢性疾病。因此, 肠道菌群的失调才是导致机体产生低度内源性炎症的根本诱因^[1-3]。本文将从运动如何干预肠道菌群对肥胖症的改善与作用机制进行分析研究, 为运动干预肥胖症研究提供参考。

1 肠道菌群与健康

肠道菌群是定居在人体消化道中的微生物, 其数量巨大, 种类繁多。正常成年人的肠道中含有菌群的总量为1~2 kg, 是人体细胞总数的10倍, 其基因数量是整个人类基因的150倍^[4]。根据肠道菌群对宿主的作用可以分为三类: (1) 益生菌, 这类菌群主要以厌氧菌为主, 属于优势菌群, 对机体的代谢和免疫调控起到主要作用; (2) 中性菌, 主要由食物表面携带的外来菌, 可随粪便排出体外; (3) 条件致病菌, 在正常情况时, 与

收稿日期: 2022-11-17

基金项目: 福建省自然科学基金面上项目(2019J01754); 集美大学国自然培育基金项目(C520132)

作者简介: 金家辉(1999—), 男, 宁夏银川人, 在读硕士。研究方向: 运动医学与体育健康促进。

苏美华(1983—), 女, 福建泉州人, 教授, 博士, 硕士生导师。研究方向: 运动生理与体育健康促进。(通信作者)

机体的其他菌群处于共生,一旦在数量上失控就会产生致病性因子,破坏免疫系统,造成宿主诱发疾病^[5]。肠道中益生菌与有害菌群处于动态平衡时,可更好地促进宿主健康。

运动作为一种健康的生活方式,适度的运动可以调节免疫系统,减少机体的慢性炎症与代谢废物;同时,运动可以优化宿主肠道菌群的结构,改善肠道微生态。李加鹏等研究提出,有氧运动可以改变肠道菌群的丰富度,增加有益菌群的数量^[6]。还有研究发现,运动可以刺激肠道菌群的结构和多样性发生相应改变,有利于肠道菌群参与机体调节各项生理功能,如降低炎症反应、调节能量代谢、降低氧化应激等^[7-9]。因存在个体差异性,不同人群之间的肠道菌群存在较大差异,但其结构是相对稳定的^[10]。故肠道菌群可以作为不同宿主之间反映健康与否的指标之一。运动干预肠道微生态有望成为慢性疾病治疗的新靶点、新方向。

2 肠道菌群与肥胖

肥胖作为一种多因素引起的慢性代谢性疾病,已严重影响到人们的身心健康与生活质量。流行病学调查表明,全球超重与肥胖的人群数量增加至 30%,且肥胖的患病率也呈现逐年上升趋势^[11]。目前国际公认造成肥胖的因素有:(1)家族遗传;(2)饮食热量过多摄入;(3)体力活动不足;(4)饮食结构不合理;(5)睡眠不足等。而肠道菌群在消化吸收和调节宿主代谢中扮演重要角色,多项研究指出肠道菌群的失调与肥胖存在密切联系^[12-13]。有研究表明,在相同的高脂、高能量饮食的小鼠中,与缺少肠道菌群的无菌小鼠相比较,具有肠道菌群的正常小鼠脂肪含量增加显著;将具有肠道菌群的正常小鼠体内的肠道菌群移植入无菌小鼠体内,给予相同条件继续饲养一段时间后,无菌小鼠的脂肪含量迅速上升,体脂率增加;进一步解剖实验发现,具有肠道菌群的正常小鼠,体内含有大量的酵解终产物,如乙酸、丁酸;在菌群实验中发现,拟杆菌门数量减少,而厚壁菌门数量增多^[14]。因此,肥胖的产生发展与肠道菌群失调密切相关。

3 肠道菌群影响肥胖的作用机制

3.1 肠道菌群失调减少短链脂肪酸的产生

正常成年人每日摄入的饮食中,大约有 60g 的碳水化合物难以消化,而肠道菌群中存在一些糖苷酶可

以将其分解为短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs),一部分作为能量消耗,另一部分对机体的能量代谢进行调节。Zuluaga 等对 441 人的大型队列人员进行体质指数、血液生化以及粪便菌群检测,结果发现,肥胖患者肠道菌群的多样性较正常人显著降低,肥胖患者粪便中的 SCFAs 含量也显著降低^[15]。另外还有研究发现,SCFAs 可能通过激活肠道上皮的信号通路,促进胃肠激素的释放,这是通过微生物-肠脑轴(microbiome-gut-brain axis, MGBA)发挥主要调节的形式^[16]。G 蛋白偶联受体 43(G-protein coupled receptor43, GPR43)和 GPR41 是 SCFAs 受体,也称为游离脂肪酸受体 2(free fatty acid receptor2, FFAR2)和 FFAR3^[17]。当 SCFAs 与 FFAR2 以及 FFAR3 结合之后,会促进 L 细胞合成与释放胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)、酪酪肽(peptide YY, PYY)以及胃泌酸调节素,起到减少食物摄入量、增加饱腹感以及降低体成分等作用。但肠道菌群失调时,肠道菌群合成的 SCFAs 会减少,致使 L 细胞合成释放的胃肠激素减少,进而导致机体对食物摄取增加,能量消耗减少,出现轻微的胰岛素抵抗,体脂率上升,体重增加,造成肥胖。因此,肥胖会导致肠道菌群失调,减少 SCFAs 的合成,进而加速脂肪堆积。

3.2 肠道菌群失调导致慢性炎症的产生

从病理上分析,肥胖作为一种慢性累积的炎症,可能会影响到肠道微生态的平衡,进而加重炎症的累积。早期一项研究对肥胖小鼠进行脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)注射,结果表明,高糖高脂饮食组中的小鼠肠道菌群中,含有 LPS 的微生物群的比例显著增加^[18];另一项研究对高脂饮食的小鼠长期口服抗生素,结果发现抗生素干预肠道菌群,减少了肠道和全身炎症的累积以及改善胰岛素抵抗^[19]。当肠道菌群的失调会导致肠道内壁通透性增加的时候,其通过下调胰高血糖素样肽-2(glucagon like peptide-2, GLP-2)的表达,增加上皮细胞凋亡和降低肠上皮细胞增殖,从而导致肠道的通透性增加,诱发内源性炎症的产生;同时下调大麻素 2 型受体(cannabinoid receptor 2, CB2R)的表达,增加炎症反应和诱导胰腺 β 细胞死亡,产生轻微胰岛素抵抗,增加机体炎症的累积,增加食物的摄入量,进而导致肥胖^[20]。因此,肠道菌群的失调会导致低度、慢性的全身炎症。

3.3 肠道菌群失调可能导致机体内分泌功能紊乱

肠道菌群失调会抑制肠道上皮细胞生成的血管素样蛋白 4,而这种蛋白是一种可以抑制脂肪酶的蛋

白;血管素样蛋白4 的缺失可导致血液中的甘油三脂加速储存至脂肪细胞中,进而导致肥胖^[21]。胆汁酸是胆汁的重要成分,在脂肪代谢中起着重要作用,而肠道中多种微生物在分泌胆汁酸过程中起到最终修饰的作用。正常情况下,胆汁酸的分泌可以降低磷酸烯醇式丙酮酸激酶、葡萄糖-6-磷酸酶、1,6-二磷酸果糖酶的活性,降低糖异生反应,促进脂肪的乳化和吸收;肠道菌群通过激活 TGR5/UCP1 途径,促进线粒体氧化磷酸化和钙内流,诱导肠道 L 细胞分泌 GLP-1,促进胰岛素的释放并抑制胰高血糖素的分泌,可以降低血糖、降低食欲、减轻体重、改善糖耐量^[22]。但肥胖人群的胆汁酸处于代谢紊乱的状态^[23]。有研究表明,肠道菌群的失调会导致肠道微生物多样性的改变,尤其是特殊菌株的数目与丰度显著降低,导致初级胆汁酸无法被修饰,影响次级胆汁酸的产生^[24]。因此,肠道菌群的失调会导致机体内分泌紊乱,影响能量代谢,导致肥胖发生。

3.4 肠道菌群失调可能影响脂肪组织褐变

人体内有三种不同类型的脂肪组织,分别为白色、米色及棕色。其中白色脂肪组织以甘油三酯的形式储存多余的能量,导致肥胖的发生;棕色脂肪组织通过适应性产热增加能量消耗、加速脂肪分解,减少肥胖的发生;米色脂肪组织即为褐色化的白色脂肪组

织,在改善肥胖个体起到积极作用^[25]。肠道菌群可以影响棕色脂肪组织氧化代谢或者将白色脂肪组织褐变。肠道内的益生菌可以增加短链脂肪酸的产生,SCFAs 通过激活 G 蛋白偶联受体 43,可促进白色脂肪组织褐变,加强机体代谢能力。Moreno 等对 34 名肥胖患者的皮下脂肪和内脏脂肪组织中分析肠微生物群组成和褐变的基因标记,结果发现厚壁菌门与棕色脂肪细胞的标志物呈正相关,且肥胖患者显示拟杆菌门和变形杆菌的相对丰度增加,而厚壁菌门丰度降低^[26]。因此,肥胖会导致肠道菌群的丰度改变,进而影响脂肪褐变,增加白色脂肪的存储,加重肥胖的风险。

3.5 肠道菌群失调致使肥胖的其他因素

肠道菌群失调还可以通过其他途径促进肥胖的产生,如参与免疫调节^[27]、胰岛素抵抗^[28]等方式。

4 运动干预肥胖患者的可能机制

4.1 运动增加短链脂肪酸含量,改善能量代谢

近年来,大量的研究证实了不同运动干预模式可以改变宿主肠道菌群的结构和组成,适度锻炼可以增加肠道菌群的多样性和有益菌群的丰富度^[29-32],主要相关研究报道见表 1。

表 1 不同运动干预对肠道菌群的影响

作者	实验对象	运动类型	干预时间	实验结果	应用/意义
Motiani	久坐不动者	HIIT 训练与持续中等强度训练	2 周 3 次/周	运动训练均降低了厚壁菌/拟杆菌的比例,增加了拟杆菌门的丰富度。	有利于改善肠道炎症,调节全身性的胰岛素抵抗。
Verheggen	肥胖人群	功率自行车	8 周 2~4 次/周	运动训练改变了瘤胃球菌属、毛螺菌科和无属菌门的丰富度显著升高。	运动可以改变三种菌群,均为厚壁菌门。
Resende AS	健康成年男性	有氧耐力训练	10 周 3 次/周	运动训练改变了肠道菌群的 β 多样性,链球菌门与梭状芽胞杆菌门的丰富度增加。	运动可以改变健康人群肠道菌群的多样性以及丰富其菌种。
Li	肥胖小鼠	自由轮转训练	4 周 7 次/周	小鼠肠道中厚壁菌门和变形菌门丰富度降低,而拟杆菌门,双歧杆菌,普氏菌科丰富度增加。	该菌群变化有利于降低脂多糖分泌,减少炎症产生。

SCFAs 是肠道菌群代谢的终产物之一,主要包括 乙酸盐,丙酸盐和丁酸盐;丁酸盐不仅可以调节肠道

粘膜细胞的增值、分化、参与能量代谢,而且可以通过激活细胞的 NF- κ B 通路减少肠道炎症的发生^[33]。在一项人体实验中,Allen 等对 32 名志愿者(分为正常组和肥胖组)进行为期 6 周的耐力性运动训练,随后 32 名志愿者恢复到原来久坐不动的生活方式;在进行运动训练时,肥胖组的 Shannon 多样性指数有所提升,而正常组的粪便中 SCFAs 的含量增加^[34]。此外,SCFAs 可以通过 FFAR2 抑制 IL-6、IL-1 β 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的表达,以发挥抗炎作用^[35]。因此,运动可以调节肠道微生态,改善有益菌群的丰富度,增加短链脂肪酸的含量,缓解宿主的炎症累积,减少肥胖的发生。

4.2 运动降低脂多糖水平,改善机体慢性炎症

细菌表面的 LPS 会对机体产生低度、慢性的内源性炎症,其 LPS 通过激活骨骼肌细胞表面的 Toll 样受体(toll-like receptors,TLRS),导致编码促炎细胞因子、趋化因子和共刺激分子等,介导炎症反应。Mahdiah 等对肥胖成年女性进行 10 周的运动干预,先为中等强度后增至高强度,结果发现运动训练可以改变肥胖女性肠道菌群中双歧杆菌的丰富度,白介素-6 分泌量增加;而白介素-6 可介导抗炎因子的释放和抑制肿瘤坏死因子,从而改善机体炎症^[36];此外运动对肠道菌群具有较强的重塑性,González 等对 49 名超重肥胖者进行肠道菌群与运动干预,结果发现拟杆菌、粪杆菌、丁酸球菌、奥多菌和丁酸菌的丰富度显著上升,血浆 LPS 的含量减少与粪杆菌和奥多细菌增加以及小巴维单胞菌减少显著相关^[37]。有研究表明,运动可能改变厚壁杆/拟杆菌的比值以及增加普雷波托菌门的丰度,介导抑制 LPS-TLR4-NF- κ B 轴,增加调节肠道微生物群以减轻全身炎症的累积^[38]。Guevara 等人在 1 065 名的大型队列研究中,对受试者的体力活动、饮食结构以及生活方式上进行干预,结果发现,体力活动和生活方式显著降低了肥胖的发生率,且受试者抗炎因子释放显著增加,这与普雷波泰拉/拟杆菌比率的降低以及嗜粘杆菌的丰度增加有密切联系^[39]。因此,运动使肠道内的菌群处于动态平衡,减少革兰氏阴性菌的生成,进而降低脂多糖对肠道管壁造成的内源性炎症,从而降低肥胖的风险。

4.3 运动改变肠道菌群,调控白色脂肪棕化

肠道菌群在促进白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)棕色化及产热脂肪[棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)和米色脂肪组织(beige or brite adipose tissue, BeAT)]活化中起到关键作用。micro

RNAs 是一类进化上保守的非编码小分子 RNA,具有在翻译水平调控基因影响脂肪棕色化的功能。肠道菌群通过调控 micro RNAs 来增加白色脂肪褐变,减少肥胖的产生;下丘脑是中枢神经系统中调节能量稳态的最重要区域之一,已经证明交感神经系统(SNS)通过肠道菌群促进 WAT 褐变中起着关键作用^[40]。最新研究发现,另一个重要因素在肠道菌群促进 WAT 褐变中有所体现,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)依赖性组蛋白脱乙酰酶或简称 sirtuin 1 (SIRT1),其在许多组织中广泛表达,包括下丘脑;当增加的下丘脑 miR-204,则会靶向并下调 SIRT1,导致交感神经活动(SNS)降低,色氨酸羟化酶 1 的生物活性下降,使得外周 5-羟色胺含量的增加,可减少肥胖并促进脂肪组织褐变^[41]。运动训练可以增加下丘脑促肾上腺皮质激素(POMC)神经元中 β -内啡肽(β -END)和 12S rRNA-c (MOTS-c)的表达,并介导 WAT 褐变;同时,POMC 神经元可以刺激 SNS 介导 WAT 的褐变^[42]。由此可见,运动训练通过改善肠道菌群可能会增加 miR-204 的表达,进而调节脂肪褐变。成纤维细胞生长因子 21 (FGF21)参与调节肝脂代谢、血糖和胰腺 β 细胞功能;在脂肪细胞中,FGF21 通过激活 p38 / MAPK 途径,刺激解偶联蛋白 1 (UCP-1) 的表达,增加棕色脂肪活性和白色脂肪褐变。Tanimura 等对小鼠进行为期 4 周的运动训练(高强度与低强度)发现,高强度组小鼠 WAT 中氧化磷酸化蛋白的表达显著增加,增加了骨骼肌中 FGF21 的蛋白表达水平^[43]。因此,运动训练会上调脂肪褐变,改善肠道菌群的丰富度,减少肥胖的发生。

4.4 运动改变肠道菌群,增加胆汁酸的产生

胆汁酸(Bile acids, BA)是由胆固醇在肝脏中合成的两性分子,其储存在胆囊中并在食物摄入后释放到小肠中。胆汁酸可促进膳食脂肪的乳化,并协助肠道吸收脂质和亲脂性维生素。有相关研究指出,胆汁酸的产生与肠道菌群的关系密切,拟变原体副杆菌的丰度增加以及与蓝花属、粪球菌属、肠霉菌属、乳球菌属、玫瑰花尿属和鲁米诺球菌的丰富度增加有关,使肥胖小鼠的次级胆汁酸增加^[44-45]。G 蛋白偶联胆汁酸受体(TGR5)则在肠内分泌细胞、胆囊及胆管上皮细胞中高度表达。BAs 激活 TGR5 可促进肠 L 细胞分泌胰高血糖素样肽-1 (GLP-1),GLP-1 作用于胰腺 β 细胞,调节葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[46]。相关研究发现,运动会增加胃肠道中初级胆汁酸的排泄,胆汁酸会刺激肠道中杆菌的生长,尤其是梭菌和丹毒类

细菌^[47]。此外,肠道菌群可以将初级胆汁酸转化为次级胆汁酸;次级胆汁酸则通过法尼醇 X 受体 (FXR)、G 蛋白偶联受体 5 (TGR5) 与线粒体相互作用,调节脂肪的摄取和相关蛋白的氧化^[47]。因此,运动训练可能会改变肠道菌群的丰富度,进而增加胆汁酸的产生,调节脂肪代谢,改善机体的肥胖。

综上所述,运动干预作为一种非药物、非手术的有效方法,可通过改善机体肠道菌群稳态,从而达到治疗和改善肥胖的症状。而目前有关运动干预肥胖症肠道菌群的作用机制主要有 4 条途径,如图 1 所示:(1)运动干预会增加厚壁杆菌/拟杆菌门的丰度,

SCFAs 的产生量也增加,SCFAs 通过刺激 GPR41/GPR43 受体,产生 GLP-1、PYY 以及胃肠激素,让机体产生饱腹感和调节能量代谢,进而减少脂肪的储存;(2)运动干预会改变相关特殊菌群的丰富度,增加次级胆汁酸的转化,BA 通过刺激 TGR5 受体,使 L 细胞产生 GLP-1,减少脂肪组织的储存;(3)运动干预会改善革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的比例,减少脂多糖造成的内源性炎症,进而改善肥胖;(4)运动干预会改善特殊菌门的丰度,通过介导下丘脑产生 FGF21 以及 POMC,使得增加棕色脂肪活性和白色脂肪褐变,改善肥胖。

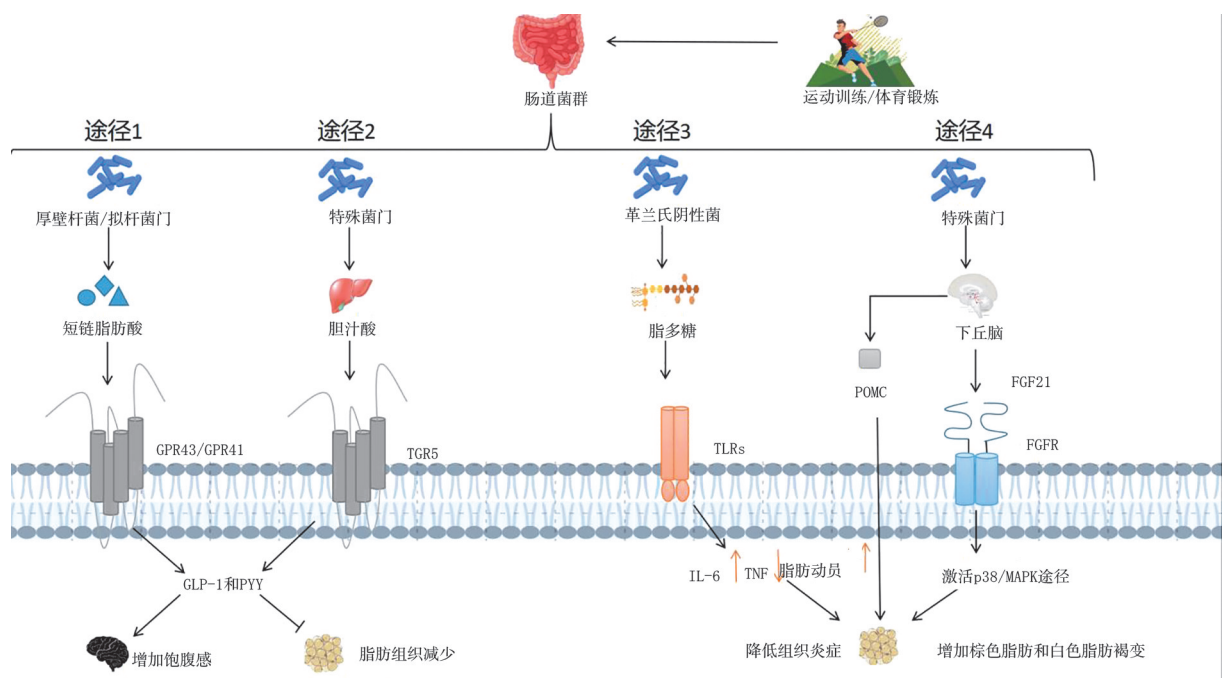


图1 运动干预肠道菌群对肥胖症的改善与机制

5 总结与展望

随着高通量多组学的兴起与发展,学者们对运动干预肠道菌群改善机体肥胖的研究不断增加,运动干预对菌群的丰富度、结构、多样性等有显著改善,并调控肠道微生态的平衡。目前,肥胖症的肠道菌群干预已有粪便菌群移植,但对重度肥胖患者仍无明显改善。因此,对于不同程度肥胖的菌群干预可以从补充短链脂肪酸、设计个性化运动处方、改变饮食结构、个性化的肠道菌群移植以及特异性菌株的靶向运输入手,这些手段有望成为利用肠道菌群调控宿主肥胖症

的新治疗靶点。然而,运动干预肠道微生物调控肥胖的机制还需进一步探索,有关运动干预肥胖症肠道菌群的人体实验仍需加大样本深入研究。

参考文献

- [1] MA Q, LI Y, LI P, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117: 109138.
- [2] MA MJ, WU J. Association between intestinal flora imbalance and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2017, 25(10): 789-793.
- [3] CHEN Y, ZHOU J, WANG L. Role and Mechanism of Gut

- Microbiota in Human Disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 625913.
- [4] SEBASTIÁN DOMINGO JJ, SÁNCHEZ SÁNCHEZ C. From the intestinal flora to the microbiome[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2018, 110(1): 51-56.
- [5] WU GD, LEWIS JD. Analysis of the human gut microbiome and association with disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(7): 774-777.
- [6] 李加鹏, 谢秋容, 文颖, 等. 游泳对大肠癌移植瘤小鼠肠道菌群及炎症的影响[J]. *康复学报*, 2022, 32(3): 232-242.
- [7] QUIROGA R, NISTAL E, ESTÉBANEZ B, et al. Exercise training modulates the gut microbiota profile and impairs inflammatory signaling pathways in obese children[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(7): 1048-1061.
- [8] FAN Y, PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(1): 55-71.
- [9] LUCA M, DI MAURO M, DI MAURO M, et al. Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 17: 4730539.
- [10] 梁家琪, 刘恒旭, 阳金鑫, 等. 运动与肠道菌健康效益的关系[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 27(8): 1292-1299.
- [11] 崔丽梅, 吕纳强. 肥胖的疾病特征[J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(10): 22-25 + 111.
- [12] ZENG Q, LI D, HE Y, et al. Discrepant gut microbiota markers for the classification of obesity-related metabolic abnormalities[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13424.
- [13] SERENA C, CEPERUELO-MALLAFRÉ V, KEIRAN N, et al. Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota[J]. *ISME J*, 2018, 12(7): 1642-1657.
- [14] YANG W, LIU Y, YANG G, et al. Moderate-Intensity Physical Exercise Affects the Exercise Performance and Gut Microbiota of Mice[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 712381.
- [15] DE LA CUESTA-ZULUAGA J, MUELLER NT, ÁLVAREZ-QUINTERO R, et al. Higher fecal short-chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiometabolic disease risk factors[J]. *Nutrients*, 2018, 11(1): 51.
- [16] 冯莉娟, 李子纯, 刘小伟. 肠道菌群-肠-脑轴的研究进展[J]. *中华消化杂志*, 2022, 42(2): 134-136.
- [17] 杨艳青, 李灿委, 杨自忠, 等. 肠道菌群代谢物——短链脂肪酸的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(14): 1834-1837.
- [18] CANI PD, AMAR J, IGLESIAS MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [19] CANI PD, 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[J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1470-1481.
- [20] ENDALIFER ML, DIRESS G. Epidemiology, predisposing factors, biomarkers, and prevention mechanism of obesity: A systematic review[J]. *J Obes*, 2020, 31: 6134362.
- [21] 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.
- [22] VELAZQUEZ-VILLEGAS LA, PERINO A, LEMOS V, et al. TGR5 signalling promotes mitochondrial fission and beige remodelling of white adipose tissue[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 245.
- [23] SHAPIRO H, KOŁODZIEJCZYK AA, HALSTUCH D, et al. Bile acids in glucose metabolism in health and disease[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(2): 383-396.
- [24] WANG Q, HAO C, YAO W, et al. Intestinal flora imbalance affects bile acid metabolism and is associated with gallstone formation[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 59.
- [25] 徐樱溪, 孔瑞琴, 孔娟. 脂肪组织棕色化及产热相关机制的研究进展[J]. *中国医科大学学报*, 2022, 51(7): 648-651 + 655.
- [26] MORENO-NAVARRETE JM, SERINO M, BLASCO-BAQUE V, et al. Gut microbiota interacts with markers of adipose tissue browning, insulin action and plasma acetate in morbid obesity[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(3): 85.
- [27] HAGAN T, CORTESE M, ROUPHAEL N, et al. Antibiotics-driven gut microbiome perturbation alters immunity to vaccines in humans[J]. *Cell*, 2019, 178(6): 1313-1328.
- [28] 张新艳, 付超, 安琦, 等. 益生菌补充剂对饮食控制型妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗的影响[J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(6): 609-612.
- [29] MOTIANI KK, COLLADO MC, ESKELINEN JJ, et al. Exercise training modulates gut microbiota profile and improves endotoxemia[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2020, 52(1): 94-104.
- [30] VERHEGGEN RJHM, KONSTANTI P, SMIDT H, et al. Eight-week exercise training in humans with obesity: Marked improvements in insulin sensitivity and modest changes in gut microbiome[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2021, 29(10): 1615-1624.
- [31] RESENDE AS, LEITE GSF, LANCHÁ JUNIOR AH. Changes in the gut bacteria composition of healthy men with the same nutritional profile undergoing 10-week aerobic exercise training: A randomized controlled trial[J]. *Nutrients*, 2021,

- 13(8):2839.
- [32] LI K, LIU A, ZONG W, et al. Moderate exercise ameliorates osteoarthritis by reducing lipopolysaccharides from gut microbiota in mice [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(1): 40-49.
- [33] 刘洋. 高脂膳食和运动调控小鼠肠道菌群及 LPS-TLR4/NF- κ B 信号通路在肥胖性骨性关节炎中的作用[D]. 上海:上海体育学院, 2019.
- [34] ALLEN JM, MAILING LJ, NIEMIRO GM, et al. Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2018, 50(4): 747-757.
- [35] HE J, ZHANG P, SHEN L, et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6356.
- [36] MAHDIEH MS, MARYAM J, BITA B, et al. A pilot study on the relationship between lactobacillus, bifidobacterium counts and inflammatory factors following exercise training [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2021, 16: 1-10.
- [37] ONZÁLEZ-SARRÍAS A, ROMO-VAQUERO M, GARCÍA-VILLALBA R, et al. The endotoxemia marker lipopolysaccharide-binding protein is reduced in overweight-obese subjects consuming pomegranate extract by modulating the gut microbiota: A randomized clinical trial [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(11): e1800160.
- [38] QU Y, LI X, XU F, et al. Kaempferol alleviates murine experimental colitis by restoring gut microbiota and inhibiting the LPS-TLR4-NF- κ B axis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 679897.
- [39] GUEVARA-CRUZ M, FLORES-LÓPEZ AG, AGUILAR-LÓPEZ M, et al. Improvement of lipoprotein profile and metabolic endotoxemia by a lifestyle intervention that modifies the gut microbiota in subjects with metabolic syndrome [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(17): e012401.
- [40] CAO Q, JING J, CUI X, et al. Sympathetic nerve innervation is required for beigeing in white fat [J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(15): e14031.
- [41] KASSAN A, AIT-AISSA K, KASSAN M. Gut microbiota regulates the sympathetic nerve activity and peripheral serotonin through hypothalamic microRNA-204 in order to increase the browning of white adipose tissue in obesity [J]. *Cureus*, 2022, 14(2): e21913.
- [42] KANG GM, MIN SH, LEE CH, et al. Mitohormesis in hypothalamic POMC neurons mediates regular exercise-induced high-turnover metabolism [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(2): 334-349.
- [43] TANIMURA R, KOBAYASHI L, SHIRAI T, et al. Effects of exercise intensity on white adipose tissue browning and its regulatory signals in mice [J]. *Physiol Rep*, 2022, 10(5): e15205.
- [44] WANG K, LIAO M, ZHOU N, et al. Parabacteroides distasonis alleviates obesity and metabolic dysfunctions via production of succinate and secondary bile acids [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(1): 222-235.
- [45] LIN H, AN Y, TANG H, et al. Alterations of bile acids and gut microbiota in obesity induced by high fat diet in rat model [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(13): 3624-3632.
- [46] 牟荣菲, 王绵, 刘瑞红, 等. 肠道菌群与 2 型糖尿病相关性的研究进展 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(8): 636-640.
- [47] 潘凤伟, 张磊, 张晨虹, 等. 不同运动强度对女游泳运动员肠道菌群的影响 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(4): 1837-1846.

[责任编辑 江国平]