

肠道微生物与茶及茶多酚的相互作用 在调节肥胖及并发症中的作用

刘冬敏^{1,2,3,4}, 黄建安^{1,2,3}, 刘仲华^{1,2,3*}

¹湖南农业大学茶学教育部重点实验室; ²国家植物功能成分利用工程技术研究中心

³植物功能成分利用协同创新中心,长沙 410128; ⁴湖南科技学院化学与生物工程学院,永州 425199

摘要:肠道微生物、茶及茶多酚与肥胖及并发症密切相关,它们之间的相互作用是食品、医疗、生物等领域的研究热点。本文就肠道微生物、茶及茶多酚以及它们之间的相互作用对肥胖及并发症的影响进行综述,阐明茶及茶多酚通过肠道微生物来调节肥胖及并发症的机理机制,以期为茶叶功能成分研究与产品开发提供依据。

关键词:肠道微生物;肥胖;茶;茶多酚;相互作用;调节机理

中图分类号:R965;Q935;TS272.5

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.9.028

The Regulation Effect of Interaction between Gut Microbiota and Tea and Tea Polyphenols in Obesity and Comorbidity

LIU Dong-min^{1,2,3,4}, HUANG Jian-an^{1,2,3}, LIU Zhong-hua^{1,2,3*}

¹Key Laboratory of Ministry of Education for Tea Science, Hunan Agricultural University;

²National Research Center of Engineering Technology for Utilization of Botanical Functional Ingredients;

³Collaborative Innovation Center of Utilization of Functional Ingredients from Botanicals, Changsha 410128, China,

⁴China Hunan University of Science and Engineering, Yongzhou, 425199, China

Abstract: Gut microbiota, tea and tea polyphenols are closely related to obesity and comorbidity, and the interaction between them is a hotspot in the field of food, medicine and biology. On one hand, the bioconversion of tea polyphenols and other ingredients by gut microbiota improves the bioavailability of tea and tea polyphenols, which is more conducive to the regulation of obesity and comorbidity. On the other hand, tea and tea polyphenols can affect the composition and function of gut microbiota and thus affect the development of obesity and comorbidity. This paper reviews the regulation effect of gut microbiota, tea and tea polyphenols and their interaction on obesity and comorbidity. Besides, the mechanism of tea and tea polyphenols for regulating obesity and comorbidity through gut microbiota is summarized, aiming to provide valuable references for study on active ingredients of tea and its product development.

Key words: gut microbiota; obesity; tea; tea polyphenols; interaction; regulatory mechanism

肥胖症由多种因素引起的慢性代谢性疾病,以体内脂肪细胞增多和体积增大,体脂数异常增高及局部脂肪沉积为特点。体脂的增加,肌肉和其他组织对葡萄糖的利用降低,易造成胰岛素抵抗和高胰岛素血症,进而引发心脑血管疾病、冠心病、糖尿病、脂肪肝、代谢综合征等多种肥胖并发症^[1]。全球约三分之一的人口受超重或肥胖问题的困扰。自1980年以来,肥胖居民人数快速增长,73个国家的

儿童和成人肥胖率翻了一番,中国肥胖率达到12%。美国《新英格兰医学杂志》的一项“全球疾病负担”调查数据显示,2015年全球约22亿人超重,其中约7.12亿人(占全球总人口的10%)是肥胖人群,肥胖已成为“一个日益严重、令人不安的全球公共卫生危机”^[2]。肥胖受遗传因素及饮食、生活方式、能量代谢失衡等多种因素的影响。2004年, Gordon教授首次提出“肠道微生物是调节脂肪存储的环境因素”^[3]。此后,他们通过动物间肠道菌群移植及人一鼠粪便菌群移植证实了肠道菌群与肥胖之间的关联^[4]。在此期间,研究者们逐渐认识到肠道微生物对宿主肥胖的贡献,并指出肠道微生物不仅

收稿日期:2018-06-07 接受日期:2018-07-02

基金项目:国家重大研发计划(2017YFD0400803);国家茶叶产业技术体系项目(CARS-19-09B)

*通信作者 Tel:86-731-84635304; E-mail:larkin-liu@163.com

影响宿主营养代谢及能量摄入,还会调节肠道通透性及免疫系统,甚至调节宿主基因的表达,最终调节宿主肥胖及心脑血管疾病、代谢综合症等并发症^[5]。

肥胖及并发症是肠道微生物、宿主基因、饮食间相互作用的结果。饮食能通过肠道微生物及其代谢来调节宿主肥胖表型^[5]。已有研究表明,绿茶及其提取物,红茶多酚等均能通过调节肠道菌群结构和功能来抑制肥胖^[6-9]。本文就肠道微生物、茶及茶多酚以及它们之间的相互作用对肥胖及并发症的影响进行综述,阐明茶及茶多酚通过调节肠道微生物来调节肥胖及并发症的机理机制,以期茶叶功能性研究及产品开发提供依据。

1 茶及茶多酚对肥胖及并发症的调节作用

茶作为世界第二大消费饮料,对肥胖及并发症的影响越来越受关注。喝茶能减少体质指数(BMI)和腰围,并改善脂代谢、降低患心血管疾病的风险^[10]。动物实验证明,绿茶及表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechingallat, EGCG)可通过调节脂肪摄入及代谢,增加葡萄糖利用率,减少脂质新生,增强血管反应性及抗氧化等多条途径来减肥并改善代谢综合症^[11]。5%的绿茶和红茶煎煮茶汤能显著增加 Wistar 大鼠粪便脂肪的排泄量,降低肝脏和血浆甘油三酯(Triglyceride, TC)含量,减少脂肪沉积、瘦素含量和体重^[12]。400 mg/kg·bw 的普洱茶能有效降血糖^[13]。100 μg/mL 的茯茶“金花”*Eurotium cristatum* 水提物能显著抑制 3T3-L1 脂肪细胞和秀丽隐杆线虫的脂肪沉积^[14]。白茶和绿茶能预防 C57BL/6J 小鼠肥胖和脂肪肝的发生,增强 Wistar 大鼠的葡萄糖耐量和胰岛素敏感性,有效预防糖尿病前期诱发的心脏毒性^[15]。茶多酚可通过抑制脂肪酸合成酶的表达来减少脂质积累,且具有剂量依赖效应,它们与咖啡因还具有协同效应^[16]。最新研究表明,茶及其多酚还能通过活化蛋白激酶(Activated protein kinase, AMPK)信号通路促进机体能量消耗和脂肪氧化^[17]。0.5% 的儿茶素能使高脂饮食诱导的 SD 大鼠肩胛间棕色脂肪组织在 8 周内减少 15%^[18]。茶黄素和茶褐素也能通过减少饮食能量的吸收和 AMPK 信号通路的调节,改善糖类和脂肪酸代谢而表现出良好的减肥效果^[19]。

2 肠道微生物与肥胖密切相关

人类消化系统中含有高达 1 000 多种不同类型的细菌及其它微生物群落,很多疾病,如 2 型糖尿病、动脉硬化、肥胖症、骨质疏松、胃肠道疾病、自身免疫性疾病、肿瘤、神经系统疾病、呼吸系统疾病、精神疾病、癌症等,均和人类肠道微生物组之间存在着千丝万缕的关系^[20,21]。众多的动物实验和人体实验表明,肠道微生物的不良改变是造成肥胖及代谢综合症的重要原因^[22]。共同饲养或者抗生素处理小鼠改变肠道微生物后即可调节其肥胖及代谢表型^[22]。来自瑞士日内瓦大学的科学家 Nicolas Suárez-Zamorano 通过一项小鼠实验发现,在涉及到胰岛素敏感性和肥胖症上,通过抗生素处理减少肠道微生物可以促进腹沟皮下脂肪组织和生殖腺周围内脏脂肪组织中米色脂肪的生成,刺激机体产热,释放能量,最终使小鼠与无菌鼠一样,在高脂饮食诱导下表现出更好的葡萄糖耐受性和胰岛素敏感性,同时减轻脂肪重量和体重^[6]。将肥胖小鼠或者人的粪便微生物移植给无菌小鼠可以将其肥胖表型传递给无菌鼠^[4,24]。肠道微生物与宿主基因、饮食间存在复杂的相互作用^[5]。肠道微生物丰度较低(40%)的人群具有更高的胰岛素耐受性、血清 TC、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和炎症反应,肠道微生物的组成可以决定宿主饮食能量获取的有效性;反过来,饮食结构可以改变肠道微生物的组成。低能量饮食可以通过增加肠道菌群多样性来降低肥胖性疾病的风险^[5]。Siegfried Ussar 对 C57Bl/6J、129S1/SvImJ、129S6/SvEvTac 小鼠以及它们的衍生系进行为期 22 周的高脂饮食诱导,研究微生物、宿主基因、饮食、饲养环境、代谢表型间的相互作用。结果表明,高脂饮食或者饲养环境的改变会造成小鼠肠道微生物组成的重大变化,进而改变小鼠肥胖、肝脏及脂肪细胞变性坏死、胰岛素耐受和其它代谢综合症。在允许的基因背景下,肠道微生物的改变会导致代谢表型的变化。利用微生物移植技术可以重塑 129S6/SvEvTac 小鼠的肠道微生物,使其产生肥胖抵抗^[25]。2015 年刊登在国际期刊 *cell host & microbe* 的一项研究成果表明,肠道菌群受饮食的影响要比受基因型的影响更大,且肠道菌群的变化对饮食的应答呈现明显的剂量依赖关系,饮食的微妙变化会引起肠道菌群结构的改变^[26]。然而,截止到目前为止,研究者很难搞

清楚饮食、肠道微生物、疾病这几个因素的因果关联。来自查尔姆斯理工大学的开发者开发了一个研究微生物与饮食、宿主相互作用关系的数学模型 (Community And Systems-level Interactive Optimization toolbox, CASINO), 首次揭示了机体代谢期间常见的肠道细菌相互作用的分子机制, 尝试着通过细菌的代谢机制来反映人体代谢机制, 通过人体肠道微生物组成预测疾病风险或指导饮食^[27]。上海交通大学赵立平教授经临床试验证实, 膳食纤维可改善糖尿病人的肠道菌群, 通过产短链脂肪酸细菌的富集, 驱动胃肠道激素和胰岛素对血糖的调节^[28]。

3 肠道微生物与茶及其多酚的相互作用在调节肥胖及并发症中的作用

3.1 肠道微生物将茶中多酚及其他成分转化成生物活性代谢物

3.1.1 肠道微生物对茶中多酚及其他成分的生物转化

肠道微生物对生物异源物质包括食物、工业化学品、污染物以及药物的化学转化直接影响到它们的生物活性、毒性或疗效^[29]。人体对膳食多酚的代谢吸收也主要依赖肠道微生物的生物转化。人体摄入的多酚一部分直接进入结肠, 另外一部分通过肝肠循环被转化成内酯、酚酸和芳香酸、简单酚类等 I 型代谢物和葡萄糖醛酸盐、硫酸盐、氧甲基衍生物等 II 型代谢物后再次通过小肠进入结肠。在结肠中, 多酚在细菌酶的作用下去糖基化, 然后被肠道微生物脱羟基、脱甲基转化成中间代谢产物, 并进一步转化成小分子化合物, 进入肝肠循环或者体循环以发挥各项生理功能^[30]。

茶多酚在肠道微生物的作用下转化成小分子酚酸后被甲基化、葡萄糖醛酸盐化、硫酸化或环核分裂进入血液^[31]。戊内酯经异构化开环变成戊酸, 在肝脏中继续氧化或甘氨酸化变成苯乙酸、苯甲酸、羟基丙酸、马尿酸^[31]。药代动力学研究结果显示, 人体摄入茶多酚后血浆中未变化的儿茶素只在 μM 或 nM 浓度级别, 而主要被代谢成葡萄糖醛酸或硫酸盐复合物及甲基化儿茶素^[31]。单体的 3-黄烷醇易被小肠直接吸收, 或在小肠中 II 型酶的作用下被转化成葡萄糖醛酸和氧甲基衍生物后再进入到体循环; 其低聚物或者高聚物则需要进入结肠经肠道微生物转化后才能被吸收入血。简单来讲, 3-黄烷醇聚合物在结肠微生物的作用下转化成羟苯基- γ -戊内酯、

酚酸、芳香酸和简单酚类, 如 5-(3', 4', 5'-三羟基)- γ -戊内酯, 5-(3', 4'-二羟基苯基)- γ -戊内酯、单羟基或双羟基苯丙酸或苯乙酸、马尿酸等。这些微生物代谢物入血后在肝脏中被进一步葡萄糖醛酸化、硫酸化或者甲基化, 进而表现出比它们本身更有效的生理活性^[32]。

红茶中多酚如茶黄素 (Theaflavin) 和茶红素 (Thearubigin) 因聚合度高、分子量大而难以被小肠直接吸收, 直接进入结肠中, 被肠道微生物转化成戊内酯、酚酸、马尿酸等小分子物质后再发挥一定的生理功能^[33]。巴拉圭茶多酚一部分被人体代谢成咖啡酸、阿魏酸、异阿魏酸、香豆酸及它们的硫酸盐后经小肠吸收入血, 大多数则直接进入结肠被肠道微生物代谢成二氢咖啡酸、二氢阿魏酸、二氢香豆酸以及阿魏酸基甘氨酸。微生物对多酚的代谢占到了近 81%^[34], 其中, 肠道 Clostridia 尤其是 *Eubacterium ramulus* 和 *Clostridium orbiscindens* (重新归类于 *Flavonifractor plautii*) 以及 *Actinobacteria* 在红茶多酚代谢成戊内酯的过程中起到重要作用^[6]。

3.1.2 肠道微生物酚类代谢物的生理活性

茶中多酚及其他成分被肠道微生物转化成小分子物质后生物利用率得以提高, 它们的微生物代谢物能在结肠中达到 μM 甚至 mM 浓度, 在体循环中达到 nM 甚至 μM 浓度^[33]。这些代谢物的抗氧化功能使其具有消炎、保护肠黏膜、减少肝脏脂肪氧化甚至脂肪变性、减少肝脂含量和循环谷丙转氨酶 (Alanine aminotransferase, ALT) 等功能^[9, 35]。Van 等^[30]通过研究红茶多酚与肠道微生物的相互作用时发现, 红茶多酚的微生物代谢物可减少 LDL 氧化, 提高 NO 生物利用率并舒张血管、增强内皮细胞功能, 减少炎症因子细胞间黏附分子-1 (Intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、白细胞介素 1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 的表达, 抑制血管紧张素转化酶的活性和血管紧张素-1 受体表达, 抑制 P-选择素表达的活化, 在肠道及心血管健康方面具有重要调节作用。经体外实验证实, 3, 4-二羟基-苯甲酸具有促进单核白细胞渗透的作用, 4-羟基-苯丙烯酸具有促进血小板聚集的作用, 3, 4-二羟基-苯烯酸具有抗炎、抗凝血、抑制血小板活化、降血压的功能。二羟苯丙酸和 3, 4-二羟基苯乙酸能减轻小鼠结肠炎症状, 醋酸盐和丙酸盐能帮助小鼠抵抗肠杆菌科细菌感染^[35]。羟苯基- γ -戊内酯具有抗氧化、抗癌、抗炎等功效, 酚酸类具有抗氧化、抗血栓、抗炎、抗细胞增生

和细胞毒性、调节脂代谢的作用^[43]。

多酚的生理功能主要依赖于其生物利用度的提高,肠道菌群对其生物转化后形成更简单且易吸收的酚类物质进入人体循环系统,这不仅提高了体内酚类化合物的浓度,还能提高母体化合物的生物活性^[36]。由此可见,肠道微生物在茶及多酚的代谢中起到重要作用,通过对个体肠道微生物的调节来影响个体健康也将成为一项重要的饮食疗法。然而,在研究红茶多酚代谢物,如戊内酯以及一些共轭化合物时,往往由于得不到它们的纯品而受到限制。综合运用代谢组学、微生物组学及蛋白质组学技术研究肠道微生物对茶及其多酚的转化以及代谢物的生理活性,并具体到每一种微生物种类或代谢酶种类是探析此类问题最有效、最直接的方法。

3.2 茶及茶多酚通过肠道微生物来调节肥胖及并发症

3.2.1 茶及茶多酚调节肠道微生物多样性

动物肠道中的微生物代谢多酚,将其转化成宿主可直接吸收利用的营养物质,另一方面,多酚能反过来调节肠道微生物的构成,尤其能促进 *Bifidobacterium* 的生长,降低 *Firmicutes/Bacteroidetes* 的比例^[37]。多项研究表明,饮茶可增加肠道中 *Bifidobacterium* 的比例,促进肠道微生物向有益方向发展,改善健康^[7,37]。红茶及其富含茶红素和黄酮苷的提取物、以及纯儿茶素均能促进 *Bifidobacterium* 的生长^[36]。Dae-Bang Seo 通过动物实验发现,500 mg/kg · bw 的发酵绿茶提取物在帮助小鼠有效减肥的同时,能重塑小鼠肠道微生物菌群,改变小鼠肠道中 *Firmicutes/Bacteroidetes* 以及 *Bacteroides/Prevotella* 的比值^[8]。他提出可将此提取物作为一种饮食成分或者益生元来控制肥胖及其并发症。4% 的绿茶可与植物乳杆菌 *Lactobacillus plantarum* DSM15313 协同作用,选择性抑制 C57BL/6J 小鼠肠道有害菌群,增加小鼠肠道中 *Lactobacillus* 的比例,显著增加小鼠肠道微生物的多样性。经相关性分析得知,小鼠肠道中 *Akkermansia* 含量和微生物多样性与小鼠身体脂肪、肝脏甘油三酯 (Triglyceride, TG) 以及胆固醇含量呈负相关关系。*Akkermansia* 的丰度可作为预测 2 型糖尿病风险的标志性指标^[9]。

200 mg/kg · bw 的绿茶提取物和 1 g/kg 的麦芽低聚糖能协同抑制肥胖,同时提高肥胖小鼠肠道中 *Lactobacillus* sp.、*Bifidobacteria*、*Akkermansiamuciniphila* 及 *Roseburia* spp. 等有益菌群的丰度,重建

Firmicutes/Bacteroidetes 的比例,提高 *Prevotella/Bacteroides* 比例,改善高脂肪饮食引起的肠道菌群紊乱状态^[38]。3-*O*-甲基表没食子儿茶素没食子酸酯 (Epigallocatechin 3-*O*-(3-*O*-methyl) gallate, EGCG3" Me) 可以增加食源性肥胖小鼠肠道中 *Bacteroidetes* 的比例,降低 *Firmicutes* 的比例,通过维持肠道微生物稳态来抑制肥胖^[39]。Michelle T. Foster 用高饱和脂肪让成年 Wistar 大鼠产生脂肪肝,发现 200 mg/kg · bw 的茯砖茶在减轻肝脏和脂肪组织炎症以及血浆瘦素水平的同时,能增加肠道中 *Lactobacillus* spp. 近 3 倍,改善大鼠肠道功能^[40]。

现在已将多酚视为除益生元、益生菌外维护肠道健康的第三大调节因子^[41]。茶及茶多酚调节肠道微生物的机制包括:一方面为肠道微生物提供代谢底物,促进肠道有益菌群如 *Lactobacillus* sp.、*Bifidobacterium*、*Faecalibacteriumprausnitzii*、*Akkermansiamuciniphila*、*Roseburia* spp. 等的生长繁殖;另一方面,其抗菌活性使其能抑制肠道有害菌的生长,并减少致病菌的毒性。茶及其多酚能参与到细菌生长和新陈代谢中来,还能干扰细胞膜功能和能量代谢,进而影响肠道菌的生长、繁殖以及细菌毒性^[41]。多酚可与细菌细胞膜形成复合物,抑制生物膜的形成或使细胞膜受损。如 EGCG 能与 G⁺ 菌细胞表面的肽聚糖结合,儿茶素类可与细胞膜的磷脂双分子层相结合^[42]。EGCG 还可通过抑制 *K. pneumonia* 的 DNA 新陈代谢及生物合成蛋白的形成来干扰其生物膜的生成,同时下调其能量代谢。它还能增加 *Staphylococcus* 的细胞膜通透性^[25],这都直接影响到细菌的生长繁殖。除此之外,多酚还能通过抑制细菌群体感应机制限制膜形成相关功能^[43]。细胞膜受损后,一方面削弱其与宿主肠道细胞结合的能力,另一方面,受损细胞膜直接影响细菌的致病性和耐受性^[44],并抑制细菌毒素的释放,削弱细菌的毒力。除影响肠道微生物生物膜外,多酚还能影响它们的酶活性或毒性因子。如多酚可抑制细菌解旋酶或者脂肪酸合成酶的活性^[41],EGCG 可作为二氢叶酸还原酶的抑制因子,阻断二氢叶酸的合成,最终导致细菌 DNA 合成紊乱^[45],它还能减少 *E. faecalis* 毒性因子,如胶合酶、溶酶体和胶原结合蛋白的表达^[42]。黄烷酮类对细菌致病基因以及与鞭毛及运动相关基因的表达均有抑制作用。基于鞣酸沉淀蛋白的作用,它不仅可以抑制细菌胞外酶的活性,还可通过络合金属离子,竞争性地抢夺酶底物,进而影响细菌能

量代谢^[43]。红茶的微生物代谢产物如苯甲酸、苯乙酸、苯丙酸和尿胆素具有很强的抗菌活性,它们或能结合细菌膜蛋白,或能阻止葡萄糖向胞内转运,或能络合游离的离子,阻止细菌的生长或繁殖^[19]。多酚对肠道微生物的调节复杂而难以理解,其对有害菌群加以抑制从而使得有益菌群占优势,但它们促进有益菌群生长繁殖的机理尚待进一步研究。

3.2.2 肠道微生物调节肥胖及并发症的机制

3.2.2.1 影响宿主能量获取并调节食欲

肠道菌群具有大量人体缺乏的植物多糖代谢基因,能将宿主自身不能代谢的物质如植物多糖转化为短链脂肪酸(Short chain fatty acids, SCFA),如乙酸、丙酸和丁酸等,帮助宿主消化吸收的同时为宿主提供营养和能量,并参与维生素和微量元素的合成,促进肠道发育^[5,46]。不同的细菌对于特定的代谢物如 SCFA 和氨基酸有特殊的贡献,其中 *Bifidobacterium adolescentis*、*Bacteroides thetaiotaomicro* 和 *Ruminococcus bromii* 对醋酸盐, *Eubacterium rectale* 和 *Faecalibacterium prausnitzii* 对丁酸盐, *Bacteroides thetaiotaomicro* 对丙酸盐的产生具有突出贡献,且这些细菌能显著提高宿主缬氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、赖氨酸、苯丙氨酸这五种必需氨基酸的水平^[27]。

肠道微生物发酵宿主膳食营养产生代谢产物可作为信号分子介导中枢神经系统,进而调控宿主食欲。它们分解多糖产生的一些小分子糖类可通过影响肠道激素的分泌及血糖反应来影响宿主饱腹感和血糖稳定^[28]。肠道微生物分解多糖产生的代谢物如低聚果糖可通过刺激胰高血糖素样肽 1 (Glucagon-like peptide 1, GLP-1)、酪酪肽 (Cheese casein peptide, PYY) 等肠道肽类激素的分泌来降低胃饥饿素的水平,抑制能量的吸收,增强饱腹感进而抑制食欲^[47];产生的 SCFA 能参与肠内糖异生 (GNG, gluconeogenesis) 途径和随后的神经信号传导^[48],为空腹血糖提供来源,改善胰岛素敏感性^[49]。尤其是丁酸盐和丙酸盐,能显著上调肠内 GNG 基因的表达^[50]。给高脂饮食诱导小鼠补充丁酸盐后其葡萄糖耐量提高^[50]。肠道微生物分解膳食蛋白产生的多肽可进入到门静脉中作为门静脉血管壁上的 μ -阿片受体拮抗剂,促进肠内 GNG 并通过神经回路将信号传送到大脑来降低食欲^[50]。

3.2.2.2 影响宿主胆固醇及胆碱代谢

食物中的胆固醇及胆碱等的代谢以及脂溶性维生素的合成都是通过肠肝循环由宿主和肠道菌群共

同协作完成的^[51]。已有研究证明,肠道中的有益菌群包括 *Streptococcus*、*Lactobacillus*、*Enterococcus* 和 *Bifidobacterium* 等均参与了胆固醇代谢,它们能通过共沉淀或者吸收作用降低血胆固醇水平,并能促进胆固醇随粪便排泄,从而减少宿主对胆固醇的吸收^[51]。肠道厌氧菌属包括 *Bacteroides*、*Eubacterium* 和 *Clostridium* 还能通过胆盐水解酶使牛磺酸和甘氨酸与胆汁酸盐去结合化,形成游离的胆汁酸,进而通过改变胆汁酸库的容量和组成对法尼酯 X 受体 (Farnesoid X receptor, FXR; Nuclear receptor subfamily 1, group H, member 4, NR1H4) 和 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) 信号进行调控,影响到机体脂代谢和糖代谢并最终调节肥胖^[52]。肠道微生物产生的三甲胺裂解酶能将胆碱、卵磷脂、肉碱等分解产生三甲胺 (Trimethylamine, TMA), 随即在肝脏中氧化成氧化三甲胺 (Trimethylamine oxide, TMAO), 它们与肥胖、心血管疾病的发生及心肌梗死、卒中等不良心血管事件直接相关,甚至可将肠道微生物组成作为人体 TMAO 水平的预测性指标,用于心脑血管疾病高危人群筛选中^[53]。肠道中 *Proteus mirabilis* 就是与 TMA、TMAO 和动脉硬化相关的特定细菌^[54], 3,3-二甲基丁醇 (3,3-dimethyl-1-butanol, DMB) 能通过抑制 *Proteus mirabilis* 的丰度来降低小鼠 TMA 及 TMAO 的水平,减少胆碱饮食诱导产生的巨噬细胞源性泡沫细胞,抑制小鼠动脉斑块的形成。

3.2.2.3 调节宿主自身基因表达

肠道菌群可通过调控一种肠道表皮蛋白基因 FIAF (Fasting induced adipose factor), 又称过氧化物酶体增殖物激活受体 Y (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ), 的表达来调节能量的消耗与贮存,从而抑制肥胖^[55]。

Kusumoto Y 等^[56]发现,在高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中, *Bacteroides* 的降低和 *Clostridium* 的增加与小鼠肠表皮细胞 FIAF 的表达呈正相关。高水平的 FIAF 能诱导 PPAR- γ 辅助激活因子 (Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , Pgc-1 α) 刺激脂肪酸氧化酶转录从而加速脂肪酸 β 氧化,降低饮食诱导的肥胖^[56]。FIAF 还可通过抑制小鼠下丘脑 AMPK 活性,增加其能量消耗来抑制高脂饮食造成的体重增加^[56]。另外,肠道微生物还能通过调节再生胰岛衍生蛋白 3 γ (Regenerating islet derived protein 3 gamma, Reg3 γ)、碳水化合物反应结

合元件蛋白(Carbohydrate response element binding protein, ChREBP)及固醇反应元件结合蛋白(Sterol reaction element binding protein 1, SREBP-1)等的表达来控制机体代谢和肥胖^[55]。小鼠肠道中 *Firmicutes* /*Bacteroidetes* 的降低, *Bacteroidetes*、*Tenericutes*、*Cyanobacteria* 和 *Verrucomicrobia phyla* 的增加与其肠上皮细胞 Reg3 γ 的表达上调有关,这些肠道菌群的变化有利于改善小鼠组织炎症及代谢紊乱^[56]。肠道中的 *Bacteroides thetaiotaomicron* 也能上调宿主 Reg3 γ 的表达^[57]。*Lactobacillus rhamnosus GG*、*Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* F19、*Lactobacillus gasseri* SBT2055 等益生菌还能通过增加 ChREBP 和 SREBP-1 的表达,减少脂肪酸的生物合成,抑制成熟脂肪细胞的脂肪生成^[58,59]。

3.2.2.4 调节肠道通透性和免疫系统

肠道微生物与肠道通透性、免疫系统间的相互作用可作为饮食和肥胖及其并发症的一种关联机制^[59]。一方面,肠道微生物的组成和改变会影响肠道通透性,影响循环中细菌脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)的浓度,进而通过 Toll 样受体 4(toll-like receptor4, TLR4)、细胞表面分子(Cell surface molecule, CD14)和核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等经典的免疫信号通路介导的炎症和代谢来调控肥胖及并发症^[60,61];另一方面,肠道微生物通过其代谢产物如 SCFA 来激活 G-蛋白耦联受体(G-protein-coupled receptor, GPR)信号通路^[62],介导抗炎反应。炎症与肥胖及其并发症密切相关^[63]。高脂饮食会引起循环中 LPS 浓度升高,激活免疫信号通路,并导致持续、低度的炎症反应^[5],并最终引起肥胖,如此便导致肥胖——LPS——炎症——肥胖的恶性循环^[62]。然而,人们尚未完全明确肥胖、炎症及疾病风险之间的因果关系。

不同的肠道细菌对肠道通透性的影响不同。机会致病菌 *Escherichia coli*、*Klebsiellapneumoniae* 和 *Streptococcus viridans* 能显著增加肠上皮通透性,而益生菌 *Lactobacillus brevis* 则具有相反的作用^[5]。长期抗生素治疗易造成肠道菌群结构失衡,增加机会致病菌 *Clostridium difficile* Colitis 的相对比例,最终改变肠上皮通透性导致患病^[63]。肥胖及某些慢性代谢性疾病的发生与肠道菌群失调介导的肠通透性改变及慢性轻度炎症有关^[63]。肠道微生物如 *Lactobacillus*、*Bifidobacterium*,可代谢宿主膳食中的营养物质产生 SCFA^[64],促进肠道上皮细胞的增殖和分化,

或者通过启动树突状细胞(Dendritic cells, CD)的成熟、B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的分化,促进肠道相关淋巴组织的生长,维持肠黏膜的完整性,降低肠道通透性和氧化应激,通过被动扩散进入循环中的 LPS 减少^[64]。肠道中 *Clostridia* 包含了许多丁酸盐产生菌,它们能分解膳食纤维产生丁酸盐,通过关键的 PPAR- γ 通路抑制肠杆菌科细菌利用硝酸盐进行有氧呼吸,生长繁殖收到限制^[64],这不仅有利于肠道有益菌群的增殖,维持肠道菌群稳态,还大大缩减了宿主脂多糖储存库,减少循环细菌 LPS,降低肥胖和相关疾病的风险。

肠道微生物代谢宿主膳食营养产生的 SCFA 还可通过 GPR 介导抗炎反应。现已证实 SCFA 是表达于肠上皮细胞、脂肪组织和免疫细胞表面的一系列 GPR 的配体,其中丙酸对 GPR41 和 GPR43、醋酸对 GPR43、丁酸对 GPR41 和 GPR109A 分别表现出高亲和力,它们结合后激活下游信号通路参与免疫及炎症反应调节^[65]。

4 总结与展望

肠道微生物、饮食、宿主间的相互作用构成了肥胖及并发症的生物网络基础。肠道微生物与茶及茶多酚的相互作用在调节肥胖及并发症方面具有重要作用。一方面,肠道微生物可将茶中多酚及其他成分转化成短链脂肪酸、 γ -戊内酯、酚酸等代谢物,进而发挥肥胖调节作用;另一方面,茶、茶多酚及其代谢物可调节肠道微生物结构,间接性参与宿主能量吸收和食物代谢,甚至基因的表达和免疫性应答,最终发挥其调节肥胖及相关疾病的作用。图 1 展示了茶及茶多酚通过肠道微生物调节肥胖及并发症的基本路径。

肠道菌群移植直接证明了共生微生物对健康和疾病的重大作用,也充分说明了靶向微生物治疗疾病的有效性^[34]。虽然现在已有多项数据表明茶及茶多酚具有调节肥胖及并发症的作用,也有不少研究涉及到肠道微生物与茶、茶多酚及宿主间的重要关联,然而目前的研究基本只停留在茶及茶多酚调节肠道微生物多样性,或者微生物对茶中多酚及其他成分的生物转化层面,且大多着重在多种微生物代谢物对肥胖患者的生理活性方面。目前很少有研究从分子层面分析组织、微生物基因和酶对茶中多酚及其他成分的转化上,且目前的宏组学研究也只能从宏观上预测肠道微生物对它们的代谢途径,不

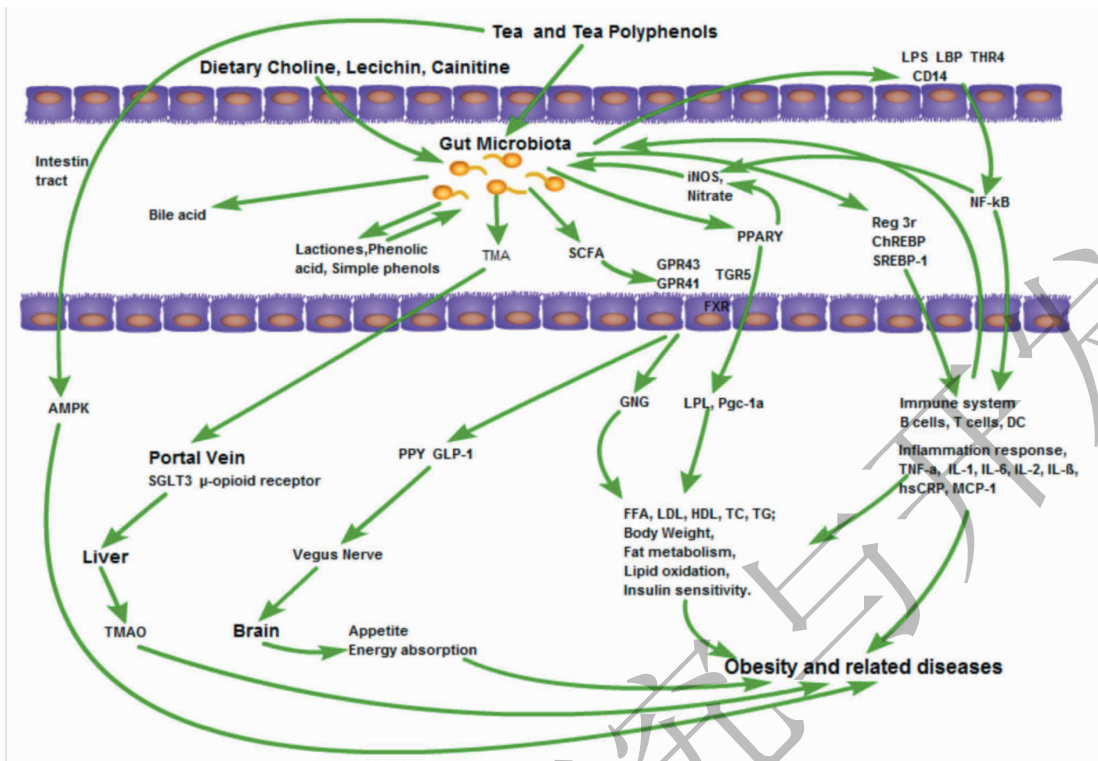


图1 茶及茶多酚通过肠道微生物调节肥胖及并发症

Fig. 1 Tea and tea polyphenols regulate obesity and comorbidity through gut microbiota

能具体到某一种微生物对物质的体内转化途径,也不能具体到特定的微生物代谢物对肥胖及并发症的影响。而这恰好是研究肠道微生物对茶中多酚及其他成分的转化进而影响肥胖及相关疾病所必须了解的。所以,未来的研究必须结合传统和现代的研究手段如稳定同位素探测技术、荧光原位杂交技术、质谱成像技术、比较基因组学,从分子层面剖析具体种类的肠道微生物对茶中多酚及其他成分的转化,从微生物结构和功能层面以及微生物代谢物层面研究它们对相关疾病的调节,并将动物实验结果尽快转化到临床研究上,从而运用于人类饮食指导和疾病治疗,以便更好地服务于人类健康。

参考文献

- 1 Yu QH (于秋红), *et al.* Mitigation effect of Jerusalem artichoke inulin on obese mice [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2017, 29: 141-146.
- 2 Richard D, *et al.* Overcoming obesity: an initial economic analysis [R]. McKinsey Global Institute, 2014.
- 3 Bäckhed F, *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 15718-15723.
- 4 Ridaura VK, *et al.* Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice [J]. *Science*, 2013, 341: 1069-1070.
- 5 Wolf KJ. Gut Microbiota and Obesity [J]. *Dig Dis*, 2012, 30: 196-200.
- 6 Suárez ZN, *et al.* Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity [J]. *Nat Med*, 2015, 21: 1497-1501.
- 7 Jin J, *et al.* Effects of green tea consumption on human fecal microbiota with special reference to Bifidobacterium, species [J]. *Microbiol Immunol*, 2012, 56: 729-39.
- 8 Seo DB, *et al.* Fermented green tea extract alleviates obesity and related complications and alters gut microbiota composition in diet-induced obese mice [J]. *J Med Food*, 2015, 18: 549-556.
- 9 Axling U, *et al.* Green tea powder and Lactobacillus plantarum, affect gut microbiota, lipid metabolism and inflammation in high-fat fed C57BL/6J mice [J]. *Nutr Metab*, 2011, 9 (1): 1-18.
- 10 Senger AEV, *et al.* Effect of green tea (*Camellia sinensis*) consumption on the components of metabolic syndrome in elderly [J]. *J Nutr Health Aging*, 2012, 16: 738-742.
- 11 Sae TS, *et al.* Weight control and prevention of metabolic syndrome by green tea [J]. *Pharmacol Res*, 2011, 64: 146-154.

- 12 Hamdaoui MH, *et al.* Tea decoctions prevent body weight gain in rats fed high-fat diet; black tea being more efficient than green tea[J]. *Nutr Metab*, 2016, 6:33-40.
- 13 Du W, *et al.* Hypoglycemic effect of the water extract of pu-erh tea[J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60:10126-10132.
- 14 Peng Y, *et al.* Water extract of the fungi from Fuzhuan brick tea improves the beneficial function on inhibiting fat deposition[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2014, 65:610-614.
- 15 Alves MG, *et al.* White tea consumption improves cardiac glycolytic and oxidative profile of prediabetic rats[J]. *J Funct Foods*, 2015, 14:102-110.
- 16 Amiot MJ, *et al.* Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans; a systematic review[J]. *Obes Rev*, 2016, 17:573-587.
- 17 Rains TM, *et al.* Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review[J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(1):1-7.
- 18 Nomura S, *et al.* Teacatechins enhance the mRNA expression of uncoupling protein 1 in rat brown adipose tissue[J]. *J Nutr Biochem*, 2008, 19:840-847.
- 19 Yang CS, *et al.* Mechanisms of body weight reduction and metabolic syndrome alleviation by tea[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 60:160-174.
- 20 Yano JM, *et al.* Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis[J]. *Cell*, 2015, 161:264-276.
- 21 Korem T, *et al.* Growth dynamics of gut microbiota in health and disease inferred from single metagenomics samples[J]. *Science*, 2015, 349:1101-1106.
- 22 Franks PW, *et al.* Gene-environment and gene-treatment interactions in type 2 diabetes: progress, pitfalls, and prospects[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36:1413-1422.
- 23 Cox LM, *et al.* Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences[J]. *Cell*, 2014, 158:705-721.
- 24 Le RT, *et al.* Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice[J]. *Gut*, 2013, 62:1787-1794.
- 25 Ussar, *et al.* Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome[J]. *Cell Metab*, 2015, 22:516-530.
- 26 Carmody RN, *et al.* Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(1):72-84.
- 27 Shoaie Saeed, *et al.* Quantifying diet-induced metabolic changes of the human gut microbiome[J]. *Cell Metab*, 2015, 22:320-331.
- 28 Zhao LP, *et al.* Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes[J]. *Science*, 2018, 359:1151-1156.
- 29 Koppel N, *et al.* Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota[J]. *Science*, 2017, 356:1246-1257.
- 30 Van DJ, *et al.* Colloquium Paper: Metabolic fate of polyphenols in the human superorganism[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108:4531-4538.
- 31 Williamson G, *et al.* Role of the small intestine, colon and microbiota in determining the metabolic fate of polyphenols[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 139:24-39.
- 32 Monagas M, *et al.* Insights into the metabolism and microbial biotransformation of dietary flavan-3-ols and the bioactivity of their metabolites[J]. *Food Funct*, 2010, 1:233-253.
- 33 Chen H, *et al.* Biotransformation of tea polyphenols by gut microbiota[J]. *J Funct Foods*, 2014, 7(1):26-42.
- 34 Gómezjuaristi M, *et al.* Absorption and metabolism of yerba mate phenolic compounds in humans[J]. *Food Chem*, 2018, 8:1028-1038.
- 35 Pan MH, *et al.* Combination of citrus polymethoxyflavones, green tea polyphenols and Lychee extracts suppresses obesity and hepatic steatosis in high-fat diet induced obese mice[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61:1-9.
- 36 Bang SH, *et al.* Metabolism of rutin and poncirin by human intestinal microbiota and cloning of their metabolizing α -L-rhamnosidase from *Bifidobacterium dentium*[J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2015, 25(1):18-25.
- 37 Fukuda S, *et al.* Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate[J]. *Nature*, 2012, 469:543-547.
- 38 Singh DP, *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.
- 39 Cheng M, *et al.* The modulatory effect of (-)-epigallocatechin 3-O-(3-O-methyl) gallate(EGCG3"Me) on intestinal microbiota of high fat diet-induced obesity mice model[J]. *Food Res Int*, 2017, 92:9-16.
- 40 Foster MT, *et al.* Fuzhuan tea consumption imparts hepatoprotective effects and alters intestinal microbiota in high saturated fat diet-fed rats[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60:1213-1220.
- 41 Marchesi JR, *et al.* The gut microbiota and host health: a new clinical frontier[J]. *Gut*, 2016, 65:330-339.
- 42 Yu X, *et al.* Probing the interaction of polyphenols with lipid bilayers by solid-state NMR spectroscopy[J]. *J Agr Food Chem*, 2011, 59:6783-6789.
- 43 Slobodná-Ková L, *et al.* Antibiofilm activity of plant polyphenols

- nols [J]. *Molecules*, 2016, 21:1717-1732.
- 44 Vidigal PG, *et al.* Effects of green tea compound epigallocatechin-3-gallate against *Stenotrophomonas maltophilia* infection and biofilm [J]. *PLoS One*, 2014, 9:e92876-e92884.
- 45 Navarro-Martínez MD, *et al.* Antifolate activity of epigallocatechingallate against *Stenotrophomonas maltophilia* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49:2914-2920.
- 46 Knights D, *et al.* Rethinking "enterotypes" [J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 16:433-437.
- 47 Cooper DN, *et al.* Does whole grain consumption alter gut microbiota and satiety? [J]. *Healthcare*, 2015, 3:364-392.
- 48 Ettinger S. Obesity and metabolic syndrome [M]. New York; Nutritional Pathophysiology of Obesity and its Comorbidities, 2017:1-26.
- 49 Vadder FD, *et al.* Les fibres alimentaires induisent des bénéfices métaboliques via l'activation de la néoglucogénèse intestinale [J]. *Obésité*, 2014, 9:280-285.
- 50 Duraffourd C, *et al.* Mu-opioid receptors and dietary protein stimulate a gut-brain neural circuitry limiting food intake [J]. *Cell*, 2012, 150:377-388.
- 51 Koeth RA, *et al.* Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 2013, 19:576-585.
- 52 Jia W, *et al.* Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15:111-128.
- 53 Schugar RC, *et al.* The TMAO-producing enzyme flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3) regulates obesity and the beiging of white adipose tissue [J]. *Cell Rep*, 2017, 19:2451-2461.
- 54 Wang Z, *et al.* Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis [J]. *Cell*, 2015, 163:1585-1594.
- 55 Backhed F, *et al.* Modulation of faia and the gastrointestinal microbiota as a means to control energy storage in a subject; US20050239706 A1 [P]. 2005-10-27.
- 56 Kusumoto Y, *et al.* Bile acid binding resin shows anti-obese effect through the modifications of intestinal microbiota [J]. *Endocrine Abstracts*, 2012, 29(5):1-5.
- 57 Everard A, *et al.* Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity [J]. *Isme J*, 2014, 8:2116-2130.
- 58 Druart C, *et al.* Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic and probiotic properties [J]. *Adv Nutr*, 2014, 5:624S-633S.
- 59 Kau AL, *et al.* Human nutrition, the gut microbiome and the immune system [J]. *Nature*, 2011, 474:327-336.
- 60 Jialal I, *et al.* Toll-like receptor status in obesity and metabolic syndrome; a translational perspective [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(1):39-48.
- 61 Sanjabi B, *et al.* Lipid droplets hypertrophy: a crucial determining factor in insulin regulation by adipocytes [J]. *Sci Rep*, 2014, 5(8816):1-12.
- 62 Samuel BS, *et al.* Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105:16767-16772.
- 63 Cox AJ, *et al.* Obesity, inflammation, and the gut microbiota [J]. *Lancet Diabetes Endo*, 2015, 3:207-215.
- 64 Le CE, *et al.* Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers [J]. *Nature*, 2013, 500:541-546.
- 65 Layden BT, *et al.* Short chain fatty acids and their receptors: new metabolic targets [J]. *Transl Res*, 2013, 161:131-140.
- ~~~~~
- (上接第 1564 页)
- 17 Ito H, Li P, Koreishi M, *et al.* Ellagitannin oligomers and a neolignan from pomegranate arils and their inhibitory effects on the formation of advanced glycation end products [J]. *Food Chem*, 2014, 152:323-330.
- 18 Adfa M, Yoshimura T, Komura K, *et al.* Antitermite activities of coumarin derivatives and scopoletin from *Protium javanicum* Burm [J]. *J Chem Ecol*, 2010, 36:720-726.
- 19 Kan SQ, Chen GY, Han CY, *et al.* Chemical constituents from the roots of *Xanthium sibiricum* [J]. *Nat Prod Res*, 2011, 25:1243-1249.
- 20 Nagaiah K, Krupadanam GLD, Srimannarayana G. Coumarins from the bark of *Xeromphis uliginosa* [J]. *Fitoterapia*, 1992, 63:378-379.