

PPARs 信号通路参与肠道菌群和棕色脂肪组织的代谢调控肥胖

<https://doi.org/10.12307/2021.228>

叶尔柏¹, 萧晓玲¹, 何子煜¹, 杨春¹, 杜以宽²

投稿日期: 2020-10-21

送审日期: 2020-10-24

采用日期: 2020-12-07

在线日期: 2021-01-18

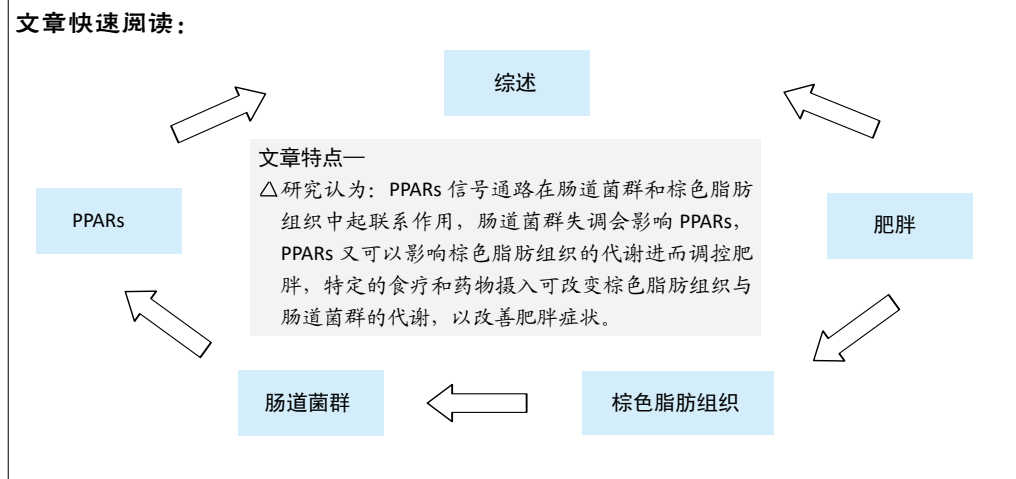
中图分类号:

R446; R496; R318

文章编号:

2095-4344(2021)32-05222-05

文献标识码: A



文题释义:

棕色脂肪组织: 是指动物体内呈棕色的脂肪组织。其中的脂肪细胞体积较小, 胞质中有多个较小的脂滴, 并有较多的线粒体。棕色脂肪组织可以通过产热的方式来代谢体内多余的脂肪, 减少体内脂肪的储存, 在肥胖个体的能量调节中发挥着重要作用。

肠道菌群: 指的是人体肠道的正常微生物。肠道菌群在体内构成复杂, 细菌种类繁多。肠道菌群的失调与肥胖症密切相关, 由于胃肠道中定植菌群的组成和功能发生改变, 增加了机体对能量的摄入, 同时影响脂肪的代谢, 促进体内脂肪的合成与储存, 导致肥胖的发生。

摘要

背景: 肠道菌群与棕色脂肪组织之间存在着复杂的调控机制和广泛联系, 但是目前机制尚未阐明。

目的: 揭示棕色脂肪组织与肠道菌群间的潜在关系, 为接下来的研究提供实验思路。

方法: 由第一作者应用计算机以“brown adipose tissue, intestinal flora, obesity, peroxisome proliferator activated receptor family”为英文检索词, 以“棕色脂肪组织, 肠道菌群, 肥胖, 过氧化物酶体增殖物激活受体家族”为中文检索词在PubMed、万方、维普、知网数据库中检索1994-01-01/2020-06-01的相关文献, 并对文献的相关内容进一步筛选、归纳分析与总结, 最终纳入38篇相关文献进行综述。

结果与结论: ①肠道菌群失调会影响过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs), PPARs又可以影响棕色脂肪组织的代谢进而调控肥胖; PPAR α 、PPAR β 和PPAR γ 都与脂肪代谢有关, 可以被相应的激活剂激活促进棕色脂肪组织的表达, 其中PPAR γ 在肠道菌群和棕色脂肪组织中的联系最为密切, 肠道菌群代谢的变化可以上调PPAR γ 的表达, 从而激活棕色脂肪组织达到减肥的目的; ②调节肠道菌群与棕色脂肪组织的关系可以治疗肥胖症; ③从棕色脂肪组织、PPARs信号通路两者中研究抵抗肥胖的相关药物前景可观。

关键词: 棕色脂肪组织; 肠道菌群; 肥胖; 过氧化物酶体增殖物激活受体

缩略语: 过氧化物酶体增殖物激活受体: peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs; 棕色脂肪组织: brown adipose tissue, BAT

Peroxisome proliferator-activated receptor signaling pathway is involved in the metabolic regulation of obesity by intestinal flora and brown adipose tissue

Ye Erbai¹, Xiao Xiaoling¹, He Ziyu¹, Yang Chun¹, Du Yikuan²

¹Key Laboratory of Stem Cell and Regenerative Tissue Engineering, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, Guangdong Province, China; ²Dongguan People's Hospital, Dongguan 523059, Guangdong Province, China

Ye Erbai, Key Laboratory of Stem Cell and Regenerative Tissue Engineering, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, Guangdong Province, China

¹ 广东医科大学干细胞与再生组织工程重点实验室, 广东省东莞市 523808; ² 东莞市人民医院, 广东省东莞市 523059

第一作者: 叶尔柏, 男, 1999年生, 广东省遂溪县人, 汉族, 广东医科大学在读本科生。

通讯作者: 杨春, 博士, 副教授, 广东医科大学干细胞与再生组织工程重点实验室, 广东省东莞市 523808

并列通讯作者: 杜以宽, 博士, 副研究员, 东莞市人民医院, 广东省东莞市 523059

<https://orcid.org/0000-0001-8690-776X> (叶尔柏)

基金资助: 国家自然科学基金青年基金(81501242), 项目负责人: 杨春; 广东省自然科学基金面上项目(2020A1515010011), 项目负责人: 杨春; 广东省中医药局面上项目(20202101), 项目负责人: 杨春; 广东省医学科学基金(A2020096), 项目负责人: 杨春; 广东省科技创新战略专项资金(“攀登计划”专项资金)(pdjh2020a0255), 项目负责人: 叶尔柏; 广东省科技创新战略专项资金(“攀登计划”专项资金)(pdjh2019b0216); 广东医科大学大学生创新实验项目(2019ZZDS007), 项目负责人: 叶尔柏; 广东医科大学大学生创新实验项目(2019ZZDS003); 广东医科大学大学生创新创业训练项目(GDMU2019003), 项目负责人: 叶尔柏, 广东医科大学大学生创新创业训练项目(GDMU2018063, GDMU2019041); 2020年度省级和国家级大学生创新创业训练计划项目(202010571003), 项目负责人: 叶尔柏; 2020年度省级和国家级大学生创新创业训练计划项目(S202010571041)

引用本文: 叶尔柏, 萧晓玲, 何子煜, 杨春, 杜以宽. PPARs 信号通路参与肠道菌群和棕色脂肪组织的代谢调控肥胖[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(32):5222-5226.



Corresponding author: Yang Chun, MD, Associate professor, Key Laboratory of Stem Cell and Regenerative Tissue Engineering, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, Guangdong Province, China

Co-corresponding author: Du Yikuan, MD, Associate researcher, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523059, Guangdong Province, China

Abstract

BACKGROUND: There are a complex regulatory mechanism and extensive relationship between intestinal flora and brown adipose tissue. However, the mechanism has not yet been clarified.

OBJECTIVE: To reveal the potential relationship between brown adipose tissue and intestinal flora and to provide experimental ideas for further research.

METHODS: The first author used the computer to search for relevant articles published from January 1, 1994 to June 1, 2020 in PubMed, WanFang, VIP, and CNKI. The search terms included "brown adipose tissue, intestinal flora, obesity, peroxisome proliferator-activated receptor family" in English and Chinese, respectively. The author further screened, analyzed, summarized the relevant contents of the included literatures, and finally included 38 articles for final review.

RESULTS AND CONCLUSION: The imbalance of intestinal flora can influence peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), and PPARs have an impact on the metabolism of brown adipose tissue and thereupon regulate obesity. PPAR α , PPAR β and PPAR γ are all related to adipose metabolism and can be activated by corresponding activators to promote the expression of brown adipose tissue. PPAR γ is most closely related to the intestinal flora and brown adipose tissue. Changes in intestinal flora metabolism can up-regulate the expression of PPAR γ , thus activating brown adipose tissue to achieve the purpose of weight loss. Regulating the relationship between the intestinal flora and brown adipose tissue can be used as a therapeutic strategy for obesity. Overall, there is a great prospect for developing anti-obesity drugs based on brown adipose tissue and PPARs signaling pathway.

Key words: brown adipose tissue; intestinal flora; obesity; peroxisome proliferator-activated receptor

Funding: the National Natural Science Foundation of China (Youth Program), No. 81501242 (to YC); Guangdong Provincial Natural Science Foundation (General Project), No. 2020A1515010011 (to YC); General Project of Guangdong Provincial Traditional Chinese Medicine Bureau, No. 20202101 (to YC); Guangdong Provincial Medical Science Foundation, No. A2020096 (to YC); Guangdong Provincial Science and Technology Innovation Strategy Special Fund (Special Fund for Climbing Plan), No. pdjh2020a0255 (to YEB) and pdjh2019b0216; College Student Innovation Project of Guangdong Medical University, No. 2019ZZDS007 (to YEB) and 2019ZZDS003; College Student Innovation and Entrepreneurship Training Project of Guangdong Medical University, No. GDMU2019003 (to YEB), GDMU2018063 and GDMU2019041; 2020 Guangdong Provincial and National College Students Innovation and Entrepreneurship Training Program, No. 202010571003 (to YEB) and S202010571041

How to cite this article: YE EB, XIAO XL, HE ZY, YANG C, DU YK. Peroxisome proliferator-activated receptor signaling pathway is involved in the metabolic regulation of obesity by intestinal flora and brown adipose tissue. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2021;25(32):5222-5226.

0 引言 Introduction

近年来, 肠道菌群和棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 在肥胖症的作用不断引起广泛关注。越来越多的证据表明, 调节肠道微生物群的构成可以影响宿主代谢。肠道菌群产生的某些代谢产物, 可以影响过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) 的活性, 进而调节脂肪组织的动态平衡, 在肥胖中发挥着重要的调节作用。文章综述了 BAT 和肠道菌群在肥胖症中的作用, 并阐述了 PPARs 信号通路在 BAT 与肠道菌群间的联系。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 由第一作者以 "brown adipose tissue, Intestinal flora, obesity, peroxisome proliferator activated receptor family" 为英文检索词, 以 "棕色脂肪组织, 肠道菌群, 肥胖, 过氧化物酶体增殖物激活受体家族" 为中文检索词, 在 PubMed、万方、维普、知网数据库中检索 1994-01-01/2020-06-01 的相关文献, 共搜索到 208 篇文献, 作者对其进一步筛选、归纳分析与总结, 最终纳入 38 篇相关文献进行综述。

1.2 入选标准

1.2.1 纳入标准 ①原创性文章; ② BAT、肠道菌群在肥胖中的相关作用与作用机制的文献; ③ PPAR α 、PPAR γ 、PPAR δ 在肥胖中的相关作用与作用机制的文献; ④描述食物与药物通过调节 BAT 与肠道菌群的代谢应用于治疗肥胖的文献。

1.2.2 排除标准 ①研究内容与此次综述无关的文献; ②重复性研究; ③内容陈旧、发表时间久远的文献。

1.3 资料提取与文献质量评价 根据文献的题目与摘要初步筛选出相关文献, 再下载全文进行精读并筛选出与此次综述相关的综述性或研究性文献。在精读过程分析文章逻辑性、严谨性和创新性, 最终选入 38 篇文献进行归纳分析、整理。文献检索流程图见图 1。

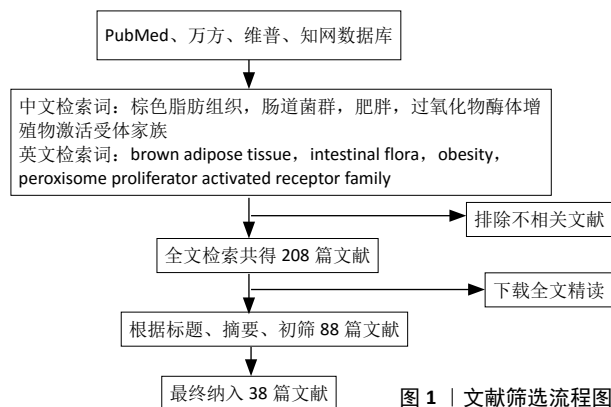


图 1 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 PPARs-BAT- 肥胖轴在小鼠代谢调节中的作用

2.1.1 BAT 与肥胖 肥胖是导致代谢紊乱的危险因素之一, 可导致高血压、胆固醇和三酰甘油升高、胰岛素抵抗和糖尿病。肥胖的特征是通过脂肪细胞增生 (脂肪细胞数量增加) 和脂肪细胞肥大 (脂肪细胞体积增大) 以及脂肪组织功能障碍而发生的脂肪量膨胀^[1]。长期摄入超过维持需求所需的能量会导致体内脂肪堆积, 最终导致肥胖^[2]。脂肪组织是控制能量消耗、食欲、胰岛素敏感性、内分泌、生殖功能、炎症和免疫等重要代谢途径的复杂而活跃的器官^[3]。其中 BAT 是一种通过解偶联热形成来燃烧能量的器官^[4], 它的生热能力与线粒体解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 有关^[5]。棕色脂肪细胞内含大量线粒体和分散的脂质, 通过 UCP1 产生热量^[1]。BAT 同时也是一种有效的三酰甘油血症调节剂, 被认为是啮齿类动物血浆中主要的脂类清除器官^[3]。研究人员估计, 每天只有 56.698 g (两盎司) 的 BAT 可以燃烧高达 2.093 kJ 的热量, 这意味着在治疗肥胖和相关疾病方面有巨大的治疗潜力^[6]。

2.1.2 BAT 与 PPARs 研究发现, PPARs 可通过调节合成代谢和氧化过程之间的平衡来调节脂肪组织的动态平衡, 在

肥胖的调节中发挥着重要的调节作用^[7]。PPARs 家族在棕色脂肪的形成和体温控制中起着核心的作用,迄今已鉴定出3种 PPARs 亚型,分别是 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ 。PPAR α 和 PPAR γ 与热发生直接相关,PPAR δ 具有增加脂肪酸氧化的能力^[8]。PPAR α 与 PPAR γ 共激活因子 1 α (PGC-1 α)、类固醇受体共激活因子 1(SRC-1) 和 PRDM 16 基因(激活 BAT 关键特征的基因)共同促进棕色脂肪的发生:当 PPAR α 被相应激动剂激活时,直接激活 PRDM 16、腹股沟区白色脂肪组织中解耦蛋白 1 mRNA、脂联素,促进脂肪的褐变,同时伴随着脂质分解代谢和脂肪酸氧化的增强^[9](图 2)。当 PPAR α 基因缺失时, β 3 肾上腺素能受体激动剂诱导的脂肪组织褐变减弱^[10]。

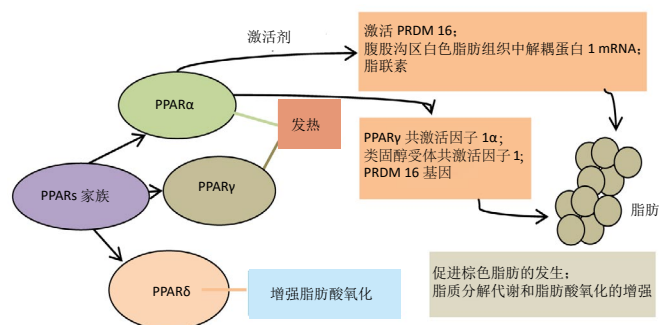


图 2 | PPARs 家族在棕色脂肪的形成和体温控制中的作用示意图

2.1.3 BAT 与 PPAR γ PPAR γ 激活时,可通过促进 BAT 的褐变以及对支链氨基酸的代谢,双向影响体质量。PPAR γ 通过调节 AK 079912(一种棕色脂肪细胞富含的长链非编码 RNA) 基因的表达,促使棕色脂肪细胞的分化以及相关热原基因的表达,从而达到减轻体质量的作用^[11]。多数研究都表明 PPAR γ 抑制肥胖,也有部分文献报道 PPAR γ 也参与体质量的增加。研究表明当 PPAR γ 被慢性激活时,可促进 BAT 对外周支链氨基酸的分解代谢,导致血液中的支链氨基酸浓度下降,相反地起到增加体质量的作用^[12]。

BAT 的线粒体呼吸中还存在着一种逆行性信号,反过来调节 BAT 的遗传和代谢,它是依靠 PPAR γ 来实现的。当 BAT 中的线粒体呼吸能力受损时,激活逆行信号通路,影响 PPAR γ 启动子的异性募集,导致产热、氧化基因的表达的下降,减少组织中的氧化达到能量储存的效果^[13]。细菌代谢产物和细菌副产物如丁酸酯和脂多糖也能够激活 PPAR γ 。在热量限制的条件下,小鼠肠上皮 PPAR γ 增加交感神经系统活性并促进储存脂肪的使用^[14]。

2.1.4 BAT 与 PPAR δ 作为 BAT 与肥胖的调节剂,PPAR δ 主要通过调节 BAT 中热源基因的表达以及增强脂肪酸氧化,间接影响肥胖。因此,从 BAT、PPAR δ 两者中研究抵抗肥胖的相关药物前景可观。如有研究显示在小鼠体内补充绿茶儿茶素可明显减轻体质量,绿茶儿茶素处理提高了 BAT 中 PPAR δ 、脂肪酸氧化相关基因的表达,部分绿茶儿茶素通过调节 PPARs 信号通路发挥其抗肥胖作用^[15]。同时,在脂肪组织中能表达一种被激活的 PPAR δ 转基因的瘦小鼠能够抵抗遗传或高脂饮食引起的肥胖、高脂血症和组织脂肪变性。受体被激

活后,脂肪酸分解代谢和适应性产热所需的基因表达上调。同时,高脂饮食的 PPAR δ 缺陷型小鼠表现出能量解耦性降低,并且容易引起肥胖^[16]。实验结果共同确定 PPAR δ 通过引起脂肪燃烧,从而达到降低脂肪含量的作用^[17]。

PPARs 家族的转录活性受到细胞信号网络的严格控制, β -arrestins 是 G 蛋白偶联受体的主要次级信使,通过与多种蛋白质的功能相互作用发挥作用。实验发现 β -arrestin-1 通过 LXXLLXXLL 基序直接与 PPAR α 和 PPAR γ 相互作用,对 BAT 的生成有双重调节的作用:它可以增加 PPAR α 的活性促进白色脂肪组织的褐变,同时抑制 PPAR γ 的转录,从而影响棕色脂肪细胞的稳定^[18]。但该文献只局限于对 β -arrestins 通过双向调节 BAT 增加小鼠产热从而维持体温的讨论,对体质量的影响尚未进行探讨。

以上可见,BAT、PPARs 与肥胖三者之间构成 PPARs-BAT-肥胖这一轴线来影响小鼠的代谢调节。BAT 主要通过 UCP1 产热从而达到能量的高消耗,起到直接抵抗肥胖的作用。

2.2 肠道菌群与肥胖 肠道菌群是机体肠道的正常微生物,其构成主要为细菌、古细菌、真菌、病毒等。肠道菌群中含有数以百计的外源和内在宿主因子调控的大量和多样的微生物和基因。微生物区系产生的代谢产物(包括短链脂肪酸)在 PPARs 家族中发挥了重要作用,如 PPARs 家族中 γ 主要表达于脂肪组织和胃肠道,参与脂质代谢调节、葡萄糖稳态、细胞增殖分化和局部炎症反应^[19]。

短链脂肪酸来自于膳食纤维的微生物发酵,是肠道微生物发酵活性的主要产物,包括乙酸、丙酸和丁酸^[20],其中丁酸盐和丙酸盐可以抵抗肥胖,而乙酸盐被大量吸收后,可以表现出很强的致肥胖作用^[21]。一项研究中短链脂肪酸可以降低脂肪组织中的 PPAR γ ,PPAR γ 表达或活性的降低刺激 UCP2 的表达和脂肪酸氧化,并降低脂肪生成和肝三酰甘油水平,这表明短链脂肪酸可作为廉价和选择性的 PPAR γ 调节剂用于治疗肥胖^[22]。

短链脂肪酸是重要的能量和信号分子。人们逐渐意识到产生丁酸的细菌和丁酸本身可能对人体健康有益。高脂饲料喂养的小鼠和低脂对照组小鼠的肠道微生物多样性有显著差异,与高脂饮食的小鼠相比,喂养低热量脂肪限制饮食(21.3% 脂肪和 60% 碳水化合物)小鼠的柔膜细菌相对丰度显著降低,直肠中拟杆菌数量增加,体质量增加减少,其体质量的减少的原因与丁酸盐的产生有关^[23]。宿主可以通过结肠上皮高表达的 PPAR γ 识别丁酸^[24],在喂食富含丁酸的高脂饮食的小鼠生热和能量消耗增加,并对肥胖具有抵抗力^[20]。

有趣的是,肠道微生物也能够从食物和脂肪酸衍生物(包括 PPAR γ 诱导)中合成多不饱和脂肪酸的代谢产物^[25]。饮食中添加 n-3 多不饱和脂肪酸往往与肥胖啮齿动物的脂肪组织改变有关。据报道,食用含有 n-3 多不饱和脂肪酸的油可以改善肥胖患者的葡萄糖和脂肪代谢^[26]。此外,n-3 多不饱和脂肪酸被鉴定为 PPARs 家族的潜在内源性配体,在脂肪细胞分化和脂质代谢中起着至关重要的作用。n-3 多不饱和

脂肪酸以不受体质量增加或脂肪积累限制的方式协调调节脂肪组织基因表达程序,对脂肪生成有重要影响。此外该研究证明保护蛋白 dx 存在于脂肪组织中,并且保护蛋白 dx 和保护蛋白 d1 促进类似的 PPAR γ 转录活性,表明保护蛋白可能通过其对 PPAR γ 的影响脂肪细胞分化和脂质代谢^[27]。有研究证明,多不饱和脂肪酸还可以促进不同时期的 3T3-L1 脂肪细胞棕色化、线粒体生成和葡萄糖消耗,这些作用与多不饱和脂肪酸激活 PPAR γ 有关^[28]。同时有研究结果表明,用白藜芦醇喂养的小鼠中,类杆菌属、类杆菌科和类杆菌纲的相对丰度较高,脂肪细胞因子信号和 PPAR 信号通路显著上调,该研究还表明,用白藜芦醇治疗可以重塑小鼠的肠道微生物群,从而改善肥胖导致的生物失调和葡萄糖稳态^[29]。综上,不难看出肠道菌群的代谢产物通过激活 PPARs 信号通路,调节脂肪组织,从而对肥胖症产生影响。

2.3 PPARs 在 BAT 与肠道菌群的联系作用 越来越多的证据表明,肠道微生物区系通过与脂肪组织的交通轴参与宿主的代谢,从而与肥胖相关的代谢变化的发展。有数据表明,肠道微生物群调节脂质代谢的 BAT,肠道微生物群的缺乏刺激肝和 BAT 脂解作用而抑制脂肪生成^[30]。然而,鲜有文献集中讨论 PPARs 信号通路在两者之间的联系作用。

研究发现桑叶可以通过激活小鼠 BAT 和调节肠道微生物群来改善肥胖,PGC-1 α 、PGC-1 β 和 PPAR γ 等几种关键基因参与增强 BAT 的活性来减轻肥胖;此外,桑叶显著提高了与肥胖发展和进展密切相关的拟杆菌/硬度比和 Akkermansia 水平,并降低了粪便中潜在的促炎性蛋白杆菌;桑叶富含黄酮类化合物和膳食纤维,这可能对调节肠道微生物群有益^[31]。一种亚马逊河水果卡木卡木(CC)处理小鼠 BAT 和腹股沟脂肪组织中 UCP1 和脱碘酶 2 的 mRNA 水平显著上调;与较高的 BAT 活性一致,CC 小鼠的 BAT 中 PPAR γ 的 mRNA 表达增加,而 CC 小鼠的 BAT 中 PPAR γ 协同激活子 1 α (PGC-1 α) 的基因表达趋势更高;CC 显著增加了饮食诱导肥胖小鼠肠道微生物群中的黏蛋白 A。研究表明,口服黏蛋白原 A 饮食诱导的肥胖小鼠中和了肥胖以及代谢综合征的其他特征,肠道微生物群的变化与 CC 治疗的主要代谢益处有关^[32]。

褪黑素是一种天然激素,主要由松果体合成和分泌。褪黑素能调节肠道微生物群,促进类杆菌与硬壁菌的比例降低,增加艾克曼菌在高脂饮食喂养的小鼠中的相对丰度;同时该研究观察到褪黑素在基因和蛋白质水平上增加 UCP1 的表达,增强脂肪酸运输和分解代谢,并促进产热^[33]。另有研究发现,在高脂饮食小鼠中,短链脂肪酸减少,而褪黑素处理改善了乙酸的产生;褪黑素可逆转高脂饮食诱导的脂质积累和肠道微生物区系改变。在小鼠肝脏中,PPAR γ 和 LXR 的 mRNA 表达随高脂饮食的增加而降低,而褪黑素显著增加 PPAR γ 、LXR 和 ACC 的 mRNA 表达^[34]。

补充谷子全谷类和麸皮可以使小鼠从肥胖状态转变为非肥胖状态。补充 Kodo 小米(KM)全谷物(KM-WG)和麸皮(KM-BR)可增加小鼠乳酸杆菌、双歧杆菌、玫瑰指孢囊菌和

粘杆菌的丰度。在内脏白色脂肪组织中,PPAR γ 和 acox1(一种脂肪酸氧化基因)在较低剂量的 Kodo 小米全谷物和麸皮补充下下调,提示内脏白色脂肪组织中脂肪生成减少^[35]。

也有论文最近提出,内源性大麻素(Endocannabinoid, ECB)系统可能是肠道和脂肪组织之间沟通的媒介之一。内源性大麻素系统由生物活性脂质组成,这些脂质与大麻素受体结合并引起细胞信号传导^[36]。在生理条件下,大麻素受体激动剂(Hu-210)激活内源性大麻素系统会增加瘦小鼠的脂肪生成。事实上,结果发现大麻素受体的激活显著增加了参与脂肪细胞分化(PPAR-g, AP2, C/EBP-a)和脂肪生成(SREBP-1c, ACC, FAS)的基因的表达^[37]。同时研究发现丹参素冰片脂也可以同时影响 BAT 与肠道菌群来调节肥胖。丹参素冰片脂又称丹参醇龙脑酯,来源于丹参,是一种有效的天然 PPAR γ 激动剂,丹参素冰片脂可能是一种有益的益生菌制剂,可改善高脂饮食引起的肥胖相关代谢综合征。丹参素冰片脂不仅能刺激脂肪组织褐变,维持肠屏障完整性,而且能逆转高脂饮食引起的肠道菌群失调^[38]。摄入桑叶、水果卡木卡木、褪黑素、丹参素冰片脂后 BAT 和肠道菌群的代谢变化都伴随着 PPAR γ 基因表达水平的改变,这表明了 PPARs 信号通路可能在肠道菌群和 BAT 中的联系作用,提示可以通过食疗和药物摄入来改变 BAT 与肠道菌群的代谢,改善肥胖症状。

3 展望 prospects

综上所述,肠道菌群与 BAT 之间存在着复杂的调控机制和广泛联系,肠道菌群失调会影响 PPARs,PPARs 又可以影响 BAT 的代谢进而调控肥胖,但是目前仍有很多机制尚未阐明,值得进一步去研究。在 PPARs 机制中,大多数研究都只侧重于该家族在 BAT 中或在肠道菌群中的单独作用,虽然有学者对 PPAR γ 在肠道菌群和 BAT 中的作用进行研究,但具体的机制还有待进一步挖掘,同时针对 PPAR δ 和 PPAR α 的研究较少。相信随着对 PPARs 在 BAT 和肠道菌群作用的深入研究,这些联系作用会越来越明晰,必然会给肥胖的治疗带来很大的帮助,而从 BAT、PPARs 信号通路两者中研究抵抗肥胖的相关药物也具有很大的前景。

作者贡献: 文章的资料收集为叶尔柏、萧晓玲、何子煜、杨春、杜以宽,叶尔柏、萧晓玲成文,杨春、杜以宽审核。

经费支持: 该文章接受了“国家自然科学基金青年基金(81501242)”“广东省自然科学基金面上项目(2020A1515010011)”“广东省中医药局面上项目(20202101)”“广东省医学科学基金(A2020096)”“广东省科技创新战略专项资金(“攀登计划”专项资金)(pdjh2019b0216, pdjh2020a0255)”“广东医科大学大学生创新实验项目(2019ZZDS007, 2019ZZDS003)”“广东医科大学大学生创新创业训练项目(GDMU2018063, GDMU2019003, GDMU2019041)”及“2020年度省级和国家级大学生创新创业训练计划项目(202010571003, S202010571041)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

[1] LIU J, WANG Y, LIN L. Small molecules for fat combustion: targeting obesity. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2019;9(2):220-236.

[2] PRPIC V, WATSON PM, FRAMPTON IC, et al. Adaptive changes in adipocyte gene expression differ in AKR/J and SWR/J mice during diet-induced obesity. *J Nutr*. 2002;132(11):3325-3332.

[3] CALDERON-DOMINGUEZ M, MIR JF, FUCHO R, et al. Fatty acid metabolism and the basis of brown adipose tissue function. *Adipocyte*. 2016;5(2):98-118.

[4] YIN N, ZHANG H, YE R, et al. Fluvastatin Sodium Ameliorates Obesity through Brown Fat Activation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1622.

[5] THARP KM, STAHL A. Bioengineering Beige Adipose Tissue Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:164.

[6] YANG JP, ANDERSON AE, MCCARTNEY A, et al. Metabolically Active Three-Dimensional Brown Adipose Tissue Engineered from White Adipose-Derived Stem Cells. *Tissue Engineering Part A*. 2017;23(7-8):253-262.

[7] CORRALES P, VIDAL-PUIG A, MEDINA-GOMEZ G. PPARs and Metabolic Disorders Associated with Challenged Adipose Tissue Plasticity. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):2124.

[8] LIU J, WANG Y, LIN L. Small molecules for fat combustion: targeting obesity. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2019;9(2):220-236.

[9] ARAKI M, NAKAGAWA Y, OISHI A, et al. The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha (PPARalpha) Agonist Pemafibrate Protects against Diet-Induced Obesity in Mice. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):2148.

[10] NAKATSU Y, MATSUNAGA Y, YAMAMOTOYA T, et al. Prolyl Isomerase Pin1 Suppresses Thermogenic Programs in Adipocytes by Promoting Degradation of Transcriptional Co-activator PRDM16. *Cell Reports*. 2019;26(12):3221-3230.

[11] XIONG Y, YUE F, JIA Z, et al. A novel brown adipocyte-enriched long non-coding RNA that is required for brown adipocyte differentiation and sufficient to drive thermogenic gene program in white adipocytes. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2018;1863(4):409-419.

[12] BLANCHARD PG, MOREIRA RJ, CASTRO E, et al. PPARgamma is a major regulator of branched-chain amino acid blood levels and catabolism in white and brown adipose tissues. *Metabolism*. 2018;89:27-38.

[13] NAM M, AKIE TE, SANOSAKA M, et al. Mitochondrial retrograde signaling connects respiratory capacity to thermogenic gene expression. *Scientific Reports*. 2017;7(1):2012-2013.

[14] DUSZKA K, PICARD A, ELLERO-SIMATOS S, et al. Intestinal PPARy signalling is required for sympathetic nervous system activation in response to caloric restriction. *Scientific Reports*. 2016;6(1):36937.

[15] MAKI KC, REEVES MS, FARMER M, et al. Green tea catechin consumption enhances exercise-induced abdominal fat loss in overweight and obese adults. *J Nutr*. 2009;139(2):264-270.

[16] WANG YX, LEE CH, TIEP S, et al. Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity. *Cell*. 2003;113(2):159-170.

[17] EVANS RM, BARISH GD, WANG YX. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med*. 2004;10(4):355-361.

[18] WANG C, ZENG X, ZHOU Z, et al. beta-arrestin-1 contributes to brown fat function and directly interacts with PPARalpha and PPARgamma. *Sci Rep*. 2016;6:26999.

[19] COUVIGNY B, DE WOUTERS T, KACI G, et al. Commensal *Streptococcus salivarius* Modulates PPARgamma Transcriptional Activity in Human Intestinal Epithelial Cells. *PLoS One*. 2015;10(5):e125371.

[20] KOH A, DE VADDER F, KOVATCHEVA-DATCHARY P, et al. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332-1345.

[21] SANNA S, VAN ZUYDAM NR, MAHAJAN A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet*. 2019;51(4):600-605.

[22] HASAN AU, RAHMAN A, KOBORI H. Interactions between Host PPARs and Gut Microbiota in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):387.

[23] SHANG Y, KHAFAIPOUR E, DERAKHSHANI H, et al. Short Term High Fat Diet Induces Obesity-Enhancing Changes in Mouse Gut Microbiota That are Partially Reversed by Cessation of the High Fat Diet. *Lipids*. 2017;52(6):499-511.

[24] BYNDLOSS MX, OLSAN EE, RIVERA-CHÁVEZ F, et al. Microbiota-activated PPAR-γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science (New York, N.Y.)*. 2017;357(6351):570-575.

[25] MARION-LETELLIER R, SAVOYE G, GHOSH S. Fatty acids, eicosanoids and PPAR gamma. *Eur J Pharmacol*. 2016;785:44-49.

[26] LU J, BORTHWICK F, HASSANALI Z, et al. Chronic dietary n-3 PUFA intervention improves dyslipidaemia and subsequent cardiovascular complications in the JCR:LA-cp rat model of the metabolic syndrome. *Br J Nutr*. 2011;105(11):1572-1582.

[27] WHITE PJ, MITCHELL PL, SCHWAB M, et al. Transgenic omega-3 PUFA enrichment alters morphology and gene expression profile in adipose tissue of obese mice: Potential role for protectins. *Metabolism*. 2015;64(6):666-676.

[28] 裘洁妮. 多不饱和脂肪酸对3T3-L1脂肪细胞白色脂肪棕色化的作用及机制研究[D]. 杭州:浙江大学,2016.

[29] HUI S, LIU Y, HUANG L, et al. Resveratrol enhances brown adipose tissue activity and white adipose tissue browning in part by regulating bile acid metabolism via gut microbiota remodeling. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(8):1678-1690.

[30] MESTDAGH R, DUMAS ME, REZZI S, et al. Gut microbiota modulate the metabolism of brown adipose tissue in mice. *J Proteome Res*. 2012;11(2):620-630.

[31] SHENG Y, LIU J, ZHENG S, et al. Mulberry leaves ameliorate obesity through enhancing brown adipose tissue activity and modulating gut microbiota. *Food Funct*. 2019;10(8):4771-4781.

[32] ANHE FF, NACHBAR RT, VARIN TV, et al. Treatment with camu camu (*Myrciaria dubia*) prevents obesity by altering the gut microbiota and increasing energy expenditure in diet-induced obese mice. *Gut*. 2019;68(3):453-464.

[33] XU P, WANG J, HONG F, et al. Melatonin prevents obesity through modulation of gut microbiota in mice. *J Pineal Res*. 2017;62(4). doi: 10.1111/jpi.12399.

[34] YIN J, LI Y, HAN H, et al. Melatonin reprogramming of gut microbiota improves lipid dysmetabolism in high-fat diet-fed mice. *J Pineal Res*. 2018;65(4):e12524.

[35] SARMA SM, KHARE P, JAGTAP S, et al. Kodo millet whole grain and bran supplementation prevents high-fat diet induced derangements in a lipid profile, inflammatory status and gut bacteria in mice. *Food Funct*. 2017;8(3):1174-1183.

[36] GEURTS L, NEYRINCK AM, DELZENNE NM, et al. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics. *Benef Microbes*. 2014;5(1):3-17.

[37] MUCCIOLI GG, NASLAIN D, BACKHED F, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol*. 2010;6:392.

[38] XU J, XU P, HONG F, et al. DBZ is a putative PPARγ agonist that prevents high fat diet-induced obesity, insulin resistance and gut dysbiosis. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2017;1861(11):2690-2701.

(责任编辑: WZH, ZN, DL)