

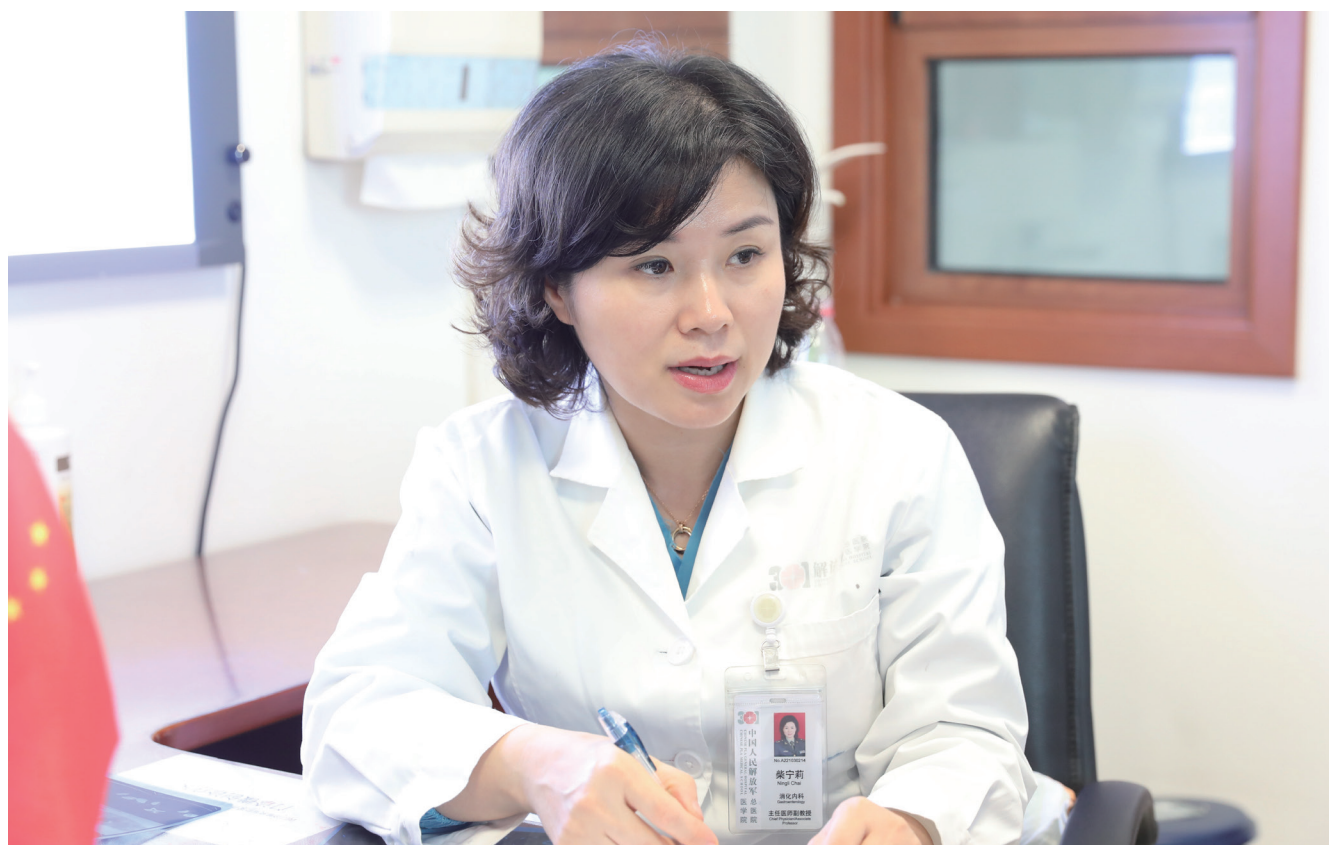
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 5 月 8 日 第 28 卷 第 9 期 (Volume 28 Number 9)



9 / 2020

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

- 313 非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病相关性研究进展与现状
池肇春

基础研究

- 330 泄泻肝气乘脾造模对小鼠血常规及脏器的影响
吴仪, 龙承星

文献综述

- 335 免疫组库技术在消化系统肿瘤中的研究进展
胡海涛, 罗礼华, 田艳涛
341 便秘状态下肠道菌群变化对脂代谢的影响
徐玉洁, 张亚峰, 许翠萍

临床实践

- 347 胃癌血流灌注状态与血清血管新生指标的相关性
方苑仲, 刘志红, 张荣

研究快报

- 352 个体社会资本在老年胃食管反流患者积极心理资本与适应性情绪的中介作用
单巧妮

消 息

- 340 《世界华人消化杂志》外文字符标准
346 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

柴宁莉, 主任医师, 副教授, 解放军总医院第一医学中心消化科, 消化内镜微创诊治领域国内外知名专家, 受邀在国际会议演示、讲座百余次. 获第十九届卫健委“吴杨奖”、军队科技进步一等奖等6项奖励. 主持国家自然科学基金3项、北京市科委重点项目2项及博士后一等资助项目1项、科技部十三五重点项目骨干. 近5年以第一及通讯作者发表论文38篇, SCI收录32篇, 总IF为149.6, 4篇IF>10. 授权国家发明及实用新型专利9项, 执笔专业领域中英文“共识意见”4篇. 任中华医学会消化内镜学分会秘书长、北京医学会消化内镜学分会常委兼秘书、中国医师协会内镜医师分会副总干事等职. 被评为首届“北京医学会优秀中青年医师”, 2017年获个人及集体三等功各1次.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-05-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 28 Number 9 May 8, 2020

EDITORIAL

- 313 Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: Research progress and current status

Chi ZC

BASIC RESEARCH

- 330 Effect of Ganqichengpi diarrhea on routine hematology parameters and organs in mice

Wu Y, Long CX

REVIEW

- 335 Immune repertoire of digestive system tumors

Hu HT, Luo LH, Tian YT

- 341 Effect of changes of gut microbiota in constipation on lipid metabolism

Xu YJ, Zhang YF, Xu CP

CLINICAL PRACTICE

- 347 Correlation between perfusion state and angiogenesis indexes in gastric cancer

Fang YZ, Liu ZH, Zhang R

RAPID COMMUNICATION

- 352 Mediating effect of individual social capital on positive psychological capital and adaptive emotion in elderly patients with gastroesophageal reflux

Shan QN

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 9 May 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chai Ning-Li, Chief Director, Vice Professor, Department of Gastroenterology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Yu-Qiao Wang*

Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 8, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

便秘状态下肠道菌群变化对脂代谢的影响

徐玉洁, 张亚峰, 许翠萍

徐玉洁, 山西医科大学第一临床医学院 山西省太原市 030001

张亚峰, 许翠萍, 山西医科大学第一医院消化内科 山西省太原市 030001

徐玉洁, 从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 本文综述由徐玉洁, 张亚峰完成; 许翠萍审校.

通讯作者: 许翠萍, 主任医师, 030001, 山西省太原市解放南路85号, 山西医科大学第一医院消化内科. cuipingxu@hotmail.com

收稿日期: 2020-02-25

修回日期: 2020-04-13

接受日期: 2020-04-21

在线出版日期: 2020-05-08

Effect of changes of gut microbiota in constipation on lipid metabolism

Yu-Jie Xu, Ya-Feng Zhang, Cui-Ping Xu

Yu-Jie Xu, First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Ya-Feng Zhang, Cui-Ping Xu, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Corresponding author: Cui-Ping Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, No. 85, Jiefang South Road, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. cuipingxu@hotmail.com

Received: 2020-02-25

Revised: 2020-04-13

Accepted: 2020-04-21

Published online: 2020-05-08

Abstract

The stability of gut microbiota plays an important role in maintaining the health of the body. The gut microbiota is imbalanced when constipation occurs, thus affecting the process of lipid digestion and absorption by interfering

with the synthesis of bile acids (BAs). The decrease of short chain fatty acids (SCFAs), a metabolite of gut microbiota, can destroy the integrity of the intestinal mucosal barrier, and their receptors cannot be activated. In addition, the increase of trimethylamine oxide (TMAO) alters the expression of key enzymes in lipid metabolism, and further affects the lipid transport and clearance. This article reviews the mechanism for changes of gut microbiota in constipation to mediate lipid metabolism disorders with regard to changes in BAs, SCFAs, and TMAO.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Constipation; Gut microbiota; Bile acids; Short chain fatty acids; Trimethylamine oxide

Xu YJ, Zhang YF, Xu CP. Effect of changes of gut microbiota in constipation on lipid metabolism. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(9): 341-346

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i9/341.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i9.341>

摘要

肠道菌群的稳定在维持机体健康中发挥重要作用, 当便秘引起肠道菌群失衡时, 它通过干扰胆汁酸(bile acids, BAs)的合成影响脂质消化、吸收过程; 肠道菌群代谢物短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)减少可破坏肠道黏膜屏障的完整性, 且SCFAs的受体不能被激活, 此外, 氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)产生量增多影响脂质代谢过程中关键酶的表达, 进一步影响脂质转运、清除过程. 本文就便秘状态下肠道菌群通过BAs、SCFAs、TMAO的变化介导脂代谢紊乱的机制作一综述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 便秘; 肠道菌群; 脂代谢; 胆汁酸; 短链脂肪酸; 氧化三甲胺

核心提要: 肠道菌群的稳定在维持机体健康中发挥重要作用, 在便秘状态下, 常常存在肠道菌群失衡, 肠道内双歧杆菌、拟杆菌、乳杆菌等有益菌数量减少, 可能从以下几个方面影响机体脂代谢过程: (1)减少胆汁酸(bile acids, BAs)的生成, 减少胆固醇向BAs的转化, 同时减弱BAs对脂质消化、吸收的促进作用; (2)肠道菌群代谢物短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)产量减少, 导致紧密连接蛋白受损, 肠道黏膜屏障通透性增加, 肠道细菌细胞组成成分——脂多糖进入肠肝循环, 影响肝脏代谢功能; SCFAs的受体不能被激活, 从而减弱其对脂肪组织中脂质代谢的促进功能; (3)氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)产生量增加影响清道夫受体及 7α -羟化酶的表达, 改变机体对胆固醇的代谢。

徐玉洁, 张亚峰, 许翠萍. 便秘状态下肠道菌群变化对脂代谢的影响. 世界华人消化杂志 2020; 28(9): 341–346

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i9/341.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i9.341>

0 引言

自1958年诺贝尔奖获得者Lederberg^[1]提出“人体是与微生物共生的超级生物体”以来, 越来越多的报道表明人体共生微生物参与多种疾病的病理生理过程, 对人体健康发挥着重要作用^[2]. 绝大多数共生微生物生活在人体肠道内, 称为“肠道菌群”^[3], 研究发现^[4-7]便秘患者与健康对照者的肠道黏膜及粪便菌群组成存在显著差异; 另外, Nicholson教授等^[8,9]提出: 人体代谢由自身基因与共生微生物基因共同作用, 肠道菌群通过肠肝循环参与人体生理代谢, 对代谢性疾病的发病过程及疾病进展产生影响. 目前有关便秘时肠道菌群改变对脂代谢的影响少见详细阐述, 本文就便秘状态下肠道菌群变化对脂代谢的影响作一综述.

1 肠道菌群

在抗生素被应用于临床后的1950年, 我国魏曦教授指出: “在抗生素降临的光辉背后, 必须重视其带来的菌群失调的阴影”^[10], 至2017年地球微生物组计划的提出, 众多研究人员对16S rRNA基因进行测序, 分析了不同环境中细菌的多样性^[11]. 研究发现^[12,13], 人体正常肠道内寄居着超过1000种细菌, 重量可达1-2 kg, 细胞总数达到 10^{14} 个, 约为人体自身细胞数量的10倍.

在正常生理情况下, 肠道菌群种类及比例保持动态平衡, 与宿主之间相互作用, 发挥营养、代谢、免疫、屏障等功能^[14], 而在一定条件下, 肠道菌群中存在的潜

在致病菌可能成为机体感染的起因^[15]. 在许多疾病的发生及发展过程中, 肠道菌群之间的平衡被打破, 其结构与组成比例发生改变, 导致严重的临床症状^[16].

2 脂代谢

脂代谢是指脂类物质在小肠内消化、吸收, 由肝脏转化, 经淋巴系统进入血循环(通过脂蛋白转运), 储存于脂肪组织, 需要时被组织利用的过程. 肝脏是脂代谢能力最强的核心器官.

脂代谢受遗传、饮食、运动、药物等因素影响, 脂代谢异常会导致肝脏、血液及其他组织中脂质及其代谢产物和量的变化, 诱发肥胖、脂肪肝、血脂异常等脂代谢紊乱相关疾病, 其具体机制尚不明确, 有文献报道肠道菌群能直接或间接影响脂代谢过程^[17].

3 便秘的肠道菌群特征

便秘是一种(组)症状, 表现为排便困难和(或)排便次数减少、粪便干硬^[18]. 便秘是全球范围内常见疾病之一, 全球各个地区所报道的便秘患病率在0.7%-79%之间^[19], 相较于西方国家, 我国成人便秘的患病率较低, 为4.0%-10.0%^[18]. 便秘严重影响患者的生活质量及身心健康, 其病因复杂, 发病机制不明确, 防治效果不理想^[20].

临床研究证明, 便秘患者多存在肠道菌群失衡, 微生态制剂可以调节肠道菌群失衡, 促进肠道蠕动和恢复胃肠动力, 可作为便秘的长期辅助用药^[5]. 我国毕洪玲等^[21]研究发现便秘患者粪便中的双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌等有益菌均显著减少, 而梭杆菌、肠杆菌显著增加; 国外学者研究发现^[22], 成人便秘患者粪便中双歧杆菌属、乳酸杆菌属等优势菌群的数量较健康人群显著减少, 同时大肠埃希菌、肠杆菌科(克雷伯菌等)、金黄色葡萄球菌和真菌等潜在致病菌数量显著增加; Zhu等^[6]应用16SrRNA技术研究发现便秘患者粪便中普氏菌属丰度降低, 厚壁菌门菌属增加; Kim等^[23]研究发现与健康对照组相比, 便秘患者粪便中的有益菌——双歧杆菌、拟杆菌数量明显减少, 乳酸菌、大肠杆菌和梭状芽孢杆菌所占比例无显著差异.

4 便秘状态下肠道菌群变化对脂代谢的影响

4.1 胆汁酸 胆汁酸(bile acids, BAs)分子同时具有亲水性和疏水性, 能有效降低脂/水两相间的表面张力, 使其具有更强的乳化作用, 促进脂质消化、吸收和转运, 调节能量平衡. BAs在肝细胞内以胆固醇为原料在 7α -羟化酶的催化下合成, 随胆汁排至肠道, 约95% BAs在回肠末端通过肠细胞的顶膜钠离子依赖性胆汁酸转运体(apical sodium dependent bile acid transporter, ASBT)重吸

收回到肝脏, 弥补肝细胞合成BAs能力的不足。

胆汁酸盐水解酶(bile salt hydrolase, BSH)存在于肠道主要细菌中, 可将一部分初级BAs进行去结合(去除甘氨酸或牛磺酸缀合物)生成次级BAs, 阻止BAs经ASBT的再摄取^[24]。Song等^[25]对人体微生物组中的BSH进行了分类鉴定, 发现在117属591株人类肠道细菌中存在27.52%的菌株含有BSH类似物, 其中, 双歧杆菌^[26]、乳杆菌^[27,28]、拟杆菌^[29]等都具有BSH活性。便秘患者的粪便在肠道内滞留时间延长, 导致肠道菌群失衡, 双歧杆菌、拟杆菌、乳杆菌等产BSH的细菌数量减少, BSH活性降低, 过多的初级BAs经肠肝循环作为启动子通过负反馈调节机制抑制7 α -羟化酶基因的表达^[30], 从而减少BAs的生成^[31], 减少胆固醇向BAs的转化。此外, 便秘患者肠道内潜在致病菌数量增加, 产生大量内毒素, 引起肠道黏膜屏障破坏, 肠道内细菌移位和过量的内毒素经“肠-肝轴”进入门静脉系统, 肝脏内巨噬细胞等被这些毒素激活, 释放炎症因子, 造成肝脏损伤, 导致肝细胞对BAs的摄取障碍, 血液循环中BAs浓度升高, 大量BAs经尿液排出^[32]; 肝细胞损伤常常伴随着BAs合成与代谢途径中关键酶的活性下降或缺失, 致使BAs的合成不足。因此, 便秘患者肠道细菌的变化可通过破坏BAs稳态, 削弱机体对脂质的吸收、消化, 同时干扰体内胆固醇的逆向转运与代谢。

4.2 短链脂肪酸 越来越多研究证据表明肠道菌群可以通过释放短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)成为宿主健康的主要贡献者。尽管宿主肝脏代谢可以产生SCFAs, 但实验发现无菌小鼠体内SCFAs浓度较低, 可以证明肠道(尤其是结肠)是产生SCFAs的主要场所^[33]。SCFAs是由肠道内双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌等有益菌发酵膳食纤维和抗性淀粉后产生的代谢物, 主要包括乙酸、丙酸和丁酸^[34]。SCFAs具有为肠道细胞提供能量、保护肠道黏膜屏障、改善肠道菌群环境及调控宿主能量代谢等功能^[35]。

SCFAs信号转导机制主要有两种: 抑制组蛋白脱乙酰酶和激活G蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptor, GPCRs)。GPCRs, 特别是GPR43、GPR41已被鉴定为SCFAs的受体^[36]。肠道外, GPR43在白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)中大量表达^[37], 研究发现, GPR43基因敲除小鼠在正常饮食情况下出现肥胖, 在脂肪组织中特异表达GPR43的小鼠即使在高脂肪饮食中也表现得更为瘦, 表明SCFAs介导的GPR43激活可以抑制脂肪组织中的脂肪积聚, 并促进了其他组织中脂质代谢^[38]。

动物研究显示^[36], 静脉注射的SCFAs约3%能通过血脑屏障立即被吸收, 激活下丘脑神经元产生持续的饱腹感, 减少食物摄入; 同时SCFAs能促进脂肪氧化, 从而预

防因饮食导致的高甘油三酯血症、肝脂肪变性和肥胖等。有学者^[39]在针对12名血糖正常的超重/肥胖男性的临床试验中, 采用直肠给药的方式给予三种常见SCFAs的混合物, 结果显示三种SCFAs的混合物能够有效控制体重、促进空腹脂肪氧化、增加静息能量消耗、改善糖脂代谢紊乱。王源源等^[40]对小鼠分别给予正常饲料、高脂饲料及添加丙酸和丁酸的高脂饲料喂养4 mo后, 比较小鼠血浆甘油三酯/总胆固醇浓度、脂肪和肝脏组织细胞形态、脂质代谢相关基因的表达变化, 结果发现与高脂饲料组相比, 添加丙酸和丁酸的高脂饲料能够抑制小鼠体重增加和肝脏脂肪积聚, 降低血浆甘油三酯和总胆固醇水平, 同时减少脂质代谢相关基因的表达量, 其中的机制可能是丙酸和丁酸能通过促进脂肪分解和氧化抑制小鼠的体重增加。

SCFAs被结肠细胞吸收之后进入线粒体的三羧酸循环中, 产生ATP为细胞提供能量。丁酸是结肠上皮细胞的主要能量来源, 它还能抑制肠道内病原菌的生长繁殖, 增加有益菌群丰度; 此外, 丁酸盐能够通过激活AMP激活蛋白激酶, 改变紧密连接蛋白的表达, 增强肠道黏膜屏障功能, 以此保持肠道的完整性。有研究表明^[41]肠道内有益菌的比例与个体健康状态呈正相关: 健康成年人肠道内有益菌比例约为25%, 体格健壮人群可高达70%, 而在便秘患者肠道内有益菌仅有15%。便秘患者常常存在膳食纤维进食少等不良饮食习惯, 肠道内膳食纤维底物不足, 无法产生足量SCFAs, 同时肠道菌群失衡, 可能从几个方面影响脂质代谢: 紧密连接蛋白受损, 肠道黏膜屏障通透性增加, 肠道细菌细胞组成成分——脂多糖进入肠肝循环, 发生代谢性内毒素血症, 影响肝脏代谢功能; 缺乏足够SCFAs激活WAT中的GPR43, 从而减弱其对脂肪组织中脂质代谢的促进功能; SCFAs减少加剧肠道菌群失衡, 有益菌数量减少致使SCFAs的生成障碍, 两者互为因果, 进一步引起便秘症状及脂代谢异常状态的加重。需要指出的是, 由于大多研究数据来源于动物和体外研究, SCFAs在人类脂代谢中的功能还有待进一步研究。

4.3 氧化三甲胺 食物中胆碱、卵磷脂及肉碱等物质在肠道代谢产生三甲胺(trimethylamine, TMA), TMA经肠道吸收进入肝脏, 在肝脏黄素单氧化酶的作用下生成氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)^[42]。研究发现经抗生素处理的实验动物体内TMAO浓度显著降低, 证实肠道细菌TMA裂解酶是TMAO产生的主要动力^[43]。家禽、鱼类、蛋类、红肉等食物是TMAO的主要来源^[42]。

目前关于TMAO的研究多与动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)相关, 诸多研究发现^[44-46]血清TMAO水平升高常常增加心

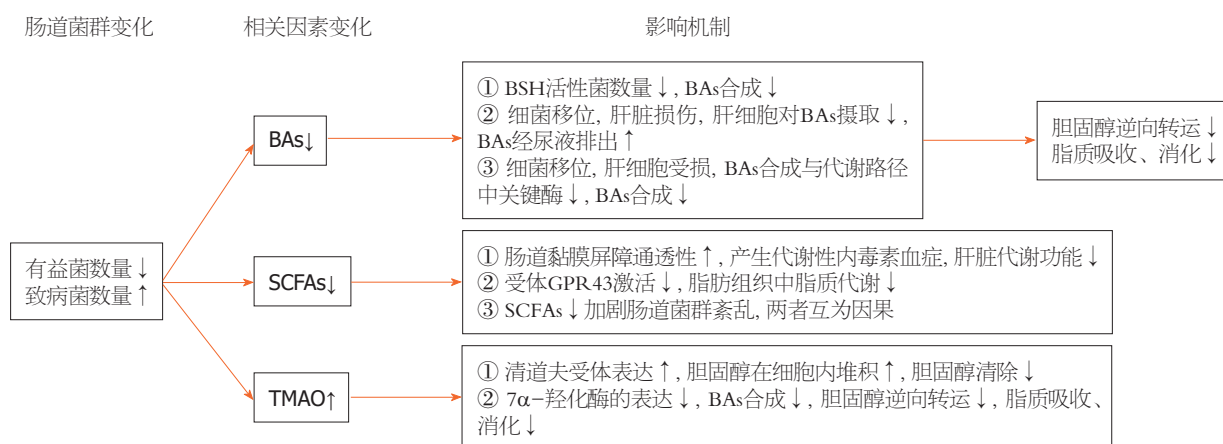


图1 便秘状态下肠道菌群变化影响脂代谢的相关因素及机制。BAs: 胆汁酸; BSH: 胆汁酸盐水解酶; SCFAs: 短链脂肪酸; GPR: G蛋白偶联受体; TMAO: 氧化三甲胺。

血管事件的风险, 动物研究发现^[42]TMAO是动脉粥样硬化的直接诱因。而脂质代谢紊乱所致血脂水平异常是ASCVD的重要危险因素^[47]。基于TMAO与ASCVD之间的联系, 有学者发现TMAO可上调清道夫受体的表达, 导致胆固醇在细胞内堆积, 促进泡沫细胞的形成并减少胆固醇的清除; 此外, TMAO能降低7 α -羟化酶的表达, 抑制胆固醇向肝脏的逆转运过程, 不仅阻碍了胆固醇和脂蛋白的代谢^[45], 同时减少了BAs的合成, 从而影响脂质的消化和吸收。

多数关于便秘患者肠道菌群变化的研究有结论: 便秘患者肠道内拟杆菌、双歧杆菌、乳杆菌等有益菌数量减少。若根据肠道菌群组成将受试对象分为不同肠型^[48]时, 富集拟杆菌肠型者的血浆TMAO水平更低^[45]。由此推断: 便秘患者肠道内拟杆菌等有益菌丰度降低, 潜在致病菌数量增加, 引起血浆中TMAO水平升高, 通过对清道夫受体及7 α -羟化酶的影响, 改变机体对胆固醇的代谢。

5 结论

本文从BAs、SCFAs、TMAO三个方面综述了便秘状态下肠道菌群变化对机体脂代谢的影响(图1)。从肠道菌群变化的角度, 研究便秘状态下肠道黏膜屏障受损、细菌移位的机制, 肠道菌群代谢产物变化及其影响脂代谢的靶点和通路, 采用微生态制剂预防、治疗便秘, 重建肠道菌群进而改善机体脂代谢状态是一种新的临床诊疗思路。然而, 便秘状态下肠道菌群变化复杂, 其与机体代谢功能的联系尚未充分明确, 亟待进一步深入研究。

6 参考文献

- 1 Lederberg J. Infectious history. *Science* 2000; 288: 287-293 [PMID: 10777411 DOI: 10.1126/science.288.5464.287]
- 2 O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ.

EMBO Rep 2006; 7: 688-693 [PMID: 16819463 DOI: 10.1038/sj.embor.7400731]

- 3 廖秦平, 牛小溪. 人体微生态研究现状与展望. *中国实用妇科与产科杂志* 2017; 33: 777-778 [DOI: 10.19538/j.fk.2017080101]
- 4 Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, Crouzet L, Del'homme C, Marquet P, Martin JC, Pickering G, Ardid D, Eschaliere A, Dubray C, Flint HJ, Bernalier-Donadille A. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 828-838 [PMID: 22315951 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x]
- 5 Choi CH, Chang SK. Alteration of gut microbiota and efficacy of probiotics in functional constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 4-7 [PMID: 25611063 DOI: 10.5056/jnm14142]
- 6 Zhu L, Liu W, Alkhoury R, Baker RD, Bard JE, Quigley EM, Baker SS. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics* 2014; 46: 679-686 [PMID: 25073603 DOI: 10.1152/physiolgenomics.00082.2014]
- 7 Parthasarathy G, Chen J, Chen X, Chia N, O'Connor HM, Wolf PG, Gaskins HR, Bharucha AE. Relationship Between Microbiota of the Colonic Mucosa vs Feces and Symptoms, Colonic Transit, and Methane Production in Female Patients With Chronic Constipation. *Gastroenterology* 2016; 150: 367-79. e1 [PMID: 26460205 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.005]
- 8 Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 431-438 [PMID: 15821725 DOI: 10.1038/nrmicro1152]
- 9 Nicholson JK. Global systems biology, personalized medicine and molecular epidemiology. *Mol Syst Biol* 2006; 2: 52 [PMID: 17016518 DOI: 10.1038/msb4100095]
- 10 康白, 袁杰利. 阴道乳杆菌活菌制剂研究论文系列报导摘要. *中国微生态学杂志* 2001; 13: 187 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-376X.2001.04.001]
- 11 Thompson LR, Sanders JG, McDonald D, Amir A, Ladau J, Locey KJ, Prill RJ, Tripathi A, Gibbons SM, Ackermann G, Navas-Molina JA, Janssen S, Kopylova E, Vázquez-Baeza Y, González A, Morton JT, Mirarab S, Zech Xu Z, Jiang L, Haroon MF, Kanbar J, Zhu Q, Jin Song S, Kosciulek T, Bokulich NA, Lefler J, Brislawn CJ, Humphrey G, Owens SM, Hampton-Marcell J, Berg-Lyons D, McKenzie V, Fierer N, Fuhrman JA, Clausen A, Stevens RL, Shade A, Pollard KS, Goodwin KD, Jansson JK, Gilbert JA, Knight R; Earth Microbiome Project Consortium. A communal catalogue reveals Earth's multiscale microbial diversity. *Nature* 2017; 551: 457-463 [PMID: 29088705 DOI: 10.1038/nature24621]

- 12 Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut* 1998; 42: 2-7 [PMID: 9505873 DOI: 10.1136/gut.42.1.2]
- 13 Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature* 2016; 535: 65-74 [PMID: 27383981 DOI: 10.1038/nature18847]
- 14 Cebra JJ, Periwal SB, Lee G, Lee F, Shroff KE. Development and maintenance of the gut-associated lymphoid tissue (GALT): the roles of enteric bacteria and viruses. *Dev Immunol* 1998; 6: 13-18 [PMID: 9716901 DOI: 10.1155/1998/68382]
- 15 李兰娟. 肠道微生态改变对肝脏疾病的影响. 中华肝病杂志 2013; 21: 2-4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.01.002]
- 16 Johnson SA, Nicolson SW, Jackson S. The effect of different oral antibiotics on the gastrointestinal microflora of a wild rodent (*Aethomys namaquensis*). *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2004; 138: 475-483 [PMID: 15369837 DOI: 10.1016/j.cbpb.2004.06.010]
- 17 饶翀, 肖新华. 肠道菌群和脂代谢异常. 中华临床医师杂志(电子版) 2016; 10: 1053-1055 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2016.08.001]
- 18 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会消化病学分会功能性胃肠病协作组. 中国慢性便秘专家共识意见(2019, 广州). 中华消化杂志 2019; 39: 577-598 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.09.001]
- 19 Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 3-18 [PMID: 21382575 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.010]
- 20 Wald A. Constipation: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 2016; 315: 185-191 [PMID: 26757467 DOI: 10.1001/jama.2015.16994]
- 21 毕洪玲, 张桂兰, 何端. 便秘患者肠菌群的调查. 临床军医杂志 2003; 31: 82-84 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2003.03.035]
- 22 Khalif IL, Quigley EM, Konovitch EA, Maximova ID. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 838-849 [PMID: 16169298 DOI: 10.1016/j.dld.2005.06.008]
- 23 Kim SE, Choi SC, Park KS, Park MI, Shin JE, Lee TH, Jung KW, Koo HS, Myung SJ; Constipation Research group of Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Change of Fecal Flora and Effectiveness of the Short-term VSL#3 Probiotic Treatment in Patients With Functional Constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 111-120 [PMID: 25537674 DOI: 10.5056/jnm14048]
- 24 Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab* 2016; 24: 41-50 [PMID: 27320064 DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.005]
- 25 Song Z, Cai Y, Lao X, Wang X, Lin X, Cui Y, Kalavagunta PK, Liao J, Jin L, Shang J, Li J. Taxonomic profiling and populational patterns of bacterial bile salt hydrolase (BSH) genes based on worldwide human gut microbiome. *Microbiome* 2019; 7: 9 [PMID: 30674356 DOI: 10.1186/s40168-019-0628-3]
- 26 Kim GB, Miyamoto CM, Meighen EA, Lee BH. Cloning and characterization of the bile salt hydrolase genes (bsh) from *Bifidobacterium bifidum* strains. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 5603-5612 [PMID: 15345449 DOI: 10.1128/AEM.70.9.5603-5612.2004]
- 27 Corzo G, Gilliland SE. Bile salt hydrolase activity of three strains of *Lactobacillus acidophilus*. *J Dairy Sci* 1999; 82: 472-480 [PMID: 10194664 DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(99)75256-2]
- 28 Wang Z, Zeng X, Mo Y, Smith K, Guo Y, Lin J. Identification and characterization of a bile salt hydrolase from *Lactobacillus salivarius* for development of novel alternatives to antibiotic growth promoters. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78: 8795-8802 [PMID: 23064348 DOI: 10.1128/AEM.02519-12]
- 29 Stellwag EJ, Hylemon PB. Purification and characterization of bile salt hydrolase from *Bacteroides fragilis* subsp. *fragilis*. *Biochim Biophys Acta* 1976; 452: 165-176 [PMID: 10993 DOI: 10.1016/0005-2744(76)90068-1]
- 30 Jones ML, Martoni CJ, Ganopoulos JG, Labbé A, Prakash S. The human microbiome and bile acid metabolism: dysbiosis, dysmetabolism, disease and intervention. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 467-482 [PMID: 24479734 DOI: 10.1517/14712598.2014.880420]
- 31 Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Bile Acids as Hormones: The FXR-FGF15/19 Pathway. *Dig Dis* 2015; 33: 327-331 [PMID: 26045265 DOI: 10.1159/000371670]
- 32 聂青和, 张亚飞. 胆汁酸代谢. 肝脏 2004; 9: 247-249 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2004.04.010]
- 33 Høverstad T, Midtvedt T. Short-chain fatty acids in germfree mice and rats. *J Nutr* 1986; 116: 1772-1776 [PMID: 3761032 DOI: 10.1093/jn/116.9.1772]
- 34 Kasubuchi M, Hasegawa S, Hiramatsu T, Ichimura A, Kimura I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients* 2015; 7: 2839-2849 [PMID: 25875123 DOI: 10.3390/nu7042839]
- 35 Hu J, Lin S, Zheng B, Cheung PCK. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018; 58: 1243-1249 [PMID: 27786539 DOI: 10.1080/10408398.2016.1245650]
- 36 Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014; 121: 91-119 [PMID: 24388214 DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9]
- 37 Stoddart LA, Smith NJ, Jenkins L, Brown AJ, Milligan G. Conserved polar residues in transmembrane domains V, VI, and VII of free fatty acid receptor 2 and free fatty acid receptor 3 are required for the binding and function of short chain fatty acids. *J Biol Chem* 2008; 283: 32913-32924 [PMID: 18801738 DOI: 10.1074/jbc.M805601200]
- 38 Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, Terasawa K, Kashiwara D, Hirano K, Tani T, Takahashi T, Miyauchi S, Shioi G, Inoue H, Tsujimoto G. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun* 2013; 4: 1829 [PMID: 23652017 DOI: 10.1038/ncomms2852]
- 39 Canfora EE, van der Beek CM, Jocken JWE, Goossens GH, Holst JJ, Olde Damink SWM, Lenaerts K, Dejong CHC, Blaak EE. Colonic infusions of short-chain fatty acid mixtures promote energy metabolism in overweight/obese men: a randomized crossover trial. *Sci Rep* 2017; 7: 2360 [PMID: 28539646 DOI: 10.1038/s41598-017-02546-x]
- 40 王源源, 范秀琴, 姚红阳, 昌雪莲, 樊超男, 李苹, 齐可民. 饲料中丙酸和丁酸对肥胖小鼠脂肪代谢的影响. 中国儿童保健杂志 2018; 26: 47-51 [DOI: 10.11852/zgetbjz2018-0785]
- 41 Motevaseli E, Dianatpour A, Ghafouri-Fard S. The Role of Probiotics in Cancer Treatment: Emphasis on their *In Vivo* and *In Vitro* Anti-metastatic Effects. *Int J Mol Cell Med* 2017; 6: 66-76 [PMID: 28890883 DOI: 10.22088/acadpub.BUMS.6.2.1]
- 42 Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57-63 [PMID: 21475195 DOI: 10.1038/nature09922]
- 43 Demarquoy J, Georges B, Rigault C, Royer MC, Claret A, Soty M, Lekounougou S, Le Borgne F. Radioisotopic determination of L-carnitine content in foods commonly eaten in Western countries. *Food Chem* 2004; 86: 137-142 [DOI: 10.1016/j.foodchem.2003.09.023]
- 44 Wang Z, Tang WH, Buffa JA, Fu X, Britt EB, Koeth RA,

- Levison BS, Fan Y, Wu Y, Hazen SL. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur Heart J* 2014; 35: 904-910 [PMID: 24497336 DOI: 10.1093/eurheartj/ehu002]
- 45 Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19: 576-585 [PMID: 23563705 DOI: 10.1038/nm.3145]
- 46 Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen SL. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368: 1575-1584 [PMID: 23614584 DOI: 10.1056/NEJMoa1109400]
- 47 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版). 中国循环杂志 2016; 31: 937-950 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.001]
- 48 Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105-108 [PMID: 21885731 DOI: 10.1126/science.1208344]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

