

# 肠道微生物组与内分泌轴的对话：从机制解析到精准医疗新范式

张茹燕<sup>1</sup>, 苏俊平<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>承德医学院研究生学院, 河北 承德

<sup>2</sup>沧州市人民医院内分泌代谢科, 河北 沧州

收稿日期: 2026年1月5日; 录用日期: 2026年1月29日; 发布日期: 2026年2月9日

## 摘要

肠道微生物组作为人体的“虚拟内分泌器官”，通过产生代谢产物、调节免疫反应和影响神经信号等多种机制，与宿主的内分泌系统进行广泛而深刻的双向对话。这种对话不仅构成了维持宿主能量代谢、应激反应和生殖功能稳态的基础，其失衡更是关系到肥胖、2型糖尿病、多囊卵巢综合征、非酒精性脂肪性肝病及神经内分泌疾病等疾病的核心驱动因素之一。本文旨在系统综述肠-胰岛轴、肠-脑轴(通过HPA轴)、肠-性腺轴及肠-脂肪轴等主要对话轴线的分子与细胞机制，首先阐述微生物衍生信号分子(如短链脂肪酸、次级胆汁酸、色氨酸代谢物)在内分泌调控中的核心作用。进一步，本文将总结基于微生物组的诊断生物标志物研究现状，以及粪菌移植、精准益生菌、微生物组工程等新兴治疗策略的潜力和挑战。最后，对未来研究方向，包括因果关系的深度解析、个体化干预方案的制定及微生物组-内分泌轴在精准医疗中的整合应用进行展望。理解并干预肠道微生物组与内分泌轴的对话，将为一系列内分泌代谢疾病的防治提供革命性的新视角和新策略。

## 关键词

肠道微生物组, 肠-内分泌轴, 短链脂肪酸, 胆汁酸, 代谢疾病, 神经内分泌, 精准医疗

# Dialogue between the Gut Microbiota and the Endocrine Axis: From Mechanistic Insights to a New Paradigm for Precision Medicine

Ruyan Zhang<sup>1</sup>, Junping Su<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Chengde Medical University, Chengde Hebei

<sup>2</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou Hebei

\*通讯作者。

文章引用: 张茹燕, 苏俊平. 肠道微生物组与内分泌轴的对话: 从机制解析到精准医疗新范式[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1606-1612. DOI: 10.12677/acm.2026.162551

Received: January 5, 2026; accepted: January 29, 2026; published: February 9, 2026

## Abstract

The gut microbiota, functioning as a “virtual endocrine organ” in the human body, engages in extensive and profound bidirectional communication with the host’s endocrine system through various mechanisms such as producing metabolites, regulating immune responses, and influencing neural signaling. This dialogue not only forms the basis for maintaining host homeostasis in energy metabolism, stress response, and reproductive function but also serves as a key driver in the development of conditions such as obesity, type 2 diabetes, polycystic ovary syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, and neuroendocrine disorders when disrupted. This article aims to systematically review the molecular and cellular mechanisms underlying major communication axes, including the gut-pancreas axis, gut-brain axis (via the HPA axis), gut-gonad axis, and gut-adipose axis. It begins by elucidating the central role of microbially derived signaling molecules (e.g., short-chain fatty acids, secondary bile acids, tryptophan metabolites) in endocrine regulation. Furthermore, the article summarizes the current status of microbiota-based diagnostic biomarkers and the potential and challenges of emerging therapeutic strategies such as fecal microbiota transplantation, precision probiotics, and microbiome engineering. Finally, it provides an outlook on future research directions, including in-depth analysis of causal relationships, development of personalized intervention strategies, and integration of the microbiota-endocrine axis into precision medicine. Understanding and modulating the dialogue between the gut microbiota and endocrine axes will offer revolutionary perspectives and novel strategies for the prevention and treatment of a range of endocrine and metabolic diseases.

## Keywords

Gut Microbiota, Gut-Endocrine Axis, Short-Chain Fatty Acids, Bile Acids, Metabolic Diseases, Neuroendocrinology, Precision Medicine

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

内分泌系统通过分泌激素, 精细调控着机体的生长、发育、代谢与稳态。传统的内分泌学聚焦于经典的内分泌腺体及其激素。然而, 过去二十年的研究彻底颠覆了这一认知: 人体肠道中栖息着数以万亿计的微生物, 肠道集体微生物组编码的基因数量远超人类基因组本身[1]。这些微生物并非被动居住者, 而是作为一个高度活跃的“代谢器官”和“信号转导中心”, 持续产生大量具有生物活性的小分子代谢物。这些微生物衍生分子能够模拟、干扰或调节宿主激素信号, 直接或间接地与下丘脑、垂体、胰岛、性腺、脂肪组织等经典内分泌器官进行对话, 从而形成了一个庞大而复杂的“微生物-内分泌网络”[2]。

这种对话的发现, 将内分泌代谢疾病的研究范式从单一的“宿主中心论”转向了“宿主-微生物共生体”的系统论视角。2型糖尿病不仅与胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗有关, 还可能源于肠道菌群失调导致的慢性低度炎症和肠源性激素分泌异常[3]。多囊卵巢综合征的高雄激素血症和胰岛素抵抗, 也可能部分由特定的肠道菌群结构及其代谢功能所驱动[4]。因此, 系统梳理肠道微生物组与各内分泌轴线的对话机制, 不仅对于揭示疾病本质至关重要, 也为开发基于微生物组干预的全新疗法奠定了理论基础。

本文将从核心机制、主要对话轴线、临床关联及转化应用四个层面, 全面综述这一前沿领域。

## 2. 对话的核心机制: 微生物的信号“语言”

肠道微生物组主要通过三种核心机制与宿主内分泌系统通信: 代谢产物的产生、免疫系统的调节以及肠-脑神经信号的调节。其中, 微生物代谢产物是最直接、研究最深入的“化学语言”。

### 2.1. 短链脂肪酸: 能量与信号的双重使者

膳食中不易消化的碳水化合物(膳食纤维)经肠道微生物发酵, 主要产生乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等短链脂肪酸(SCFAs)。SCFAs 不仅是结肠上皮细胞的重要能量来源, 更是关键的信号分子。

**G 蛋白偶联受体激动剂:** 乙酸盐和丙酸盐主要激活 GPR43 和 GPR41, 而丁酸盐偏好结合 GPR41 和 GPR109a [5]。这些受体广泛分布于肠内分泌细胞、免疫细胞、脂肪细胞和交感神经末梢。例如, 激活肠上皮 L 细胞上的 GPR43 能显著促进胰高血糖素样肽-1 和肽 YY 的分泌, 从而调节食欲和血糖[6]。

**组蛋白去乙酰化酶抑制剂:** 丁酸盐是强效的 HDAC 抑制剂。通过抑制 HDAC, 丁酸盐能影响肠上皮屏障基因的表达, 增强紧密连接蛋白组装, 减少“代谢性内毒素血症”; 同时, 它还能调节外周组织(如脂肪、肝脏)的基因表达, 改善炎症和胰岛素敏感性[7]。

### 2.2. 次级胆汁酸: 类激素信号分子

肝脏合成的初级胆汁酸(如胆酸、鹅脱氧胆酸)进入肠道后, 经微生物酶(如胆汁酸水解酶、7 $\alpha$ -脱羟基酶)作用, 转化为次级胆汁酸(如脱氧胆酸、石胆酸)。这一转化过程赋予了胆汁酸全新的信号功能。

**核受体 FXR 与膜受体 TGR5 的配体:** 次级胆汁酸是法尼醇 X 受体和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 TGR5 的重要激动剂[8]。FXR 激活后, 在肝脏调控糖脂代谢和胆汁酸合成反馈; 在肠道则促进成纤维细胞生长因子 19 的分泌, 后者作用于肝脏抑制胆汁酸合成并增加糖原合成。TGR5 的激活则能刺激肠道 L 细胞分泌 GLP-1, 并在棕色脂肪组织和骨骼肌中促进产热[9]。微生物组通过调节胆汁酸池的组成和大小, 深度影响这些代谢通路。

### 2.3. 色氨酸代谢物: 连接肠道、免疫与大脑

必需氨基酸色氨酸的代谢有三条主要途径: 宿主细胞的犬尿氨酸途径、血清素合成途径和微生物吲哚途径。

**微生物吲哚途径:** 肠道细菌能将色氨酸转化为吲哚及其衍生物(如吲哚丙酸、吲哚乙酸)。这些物质是芳香烃受体的内源性配体。AHR 的激活对维持肠道屏障完整性、调节局部和全身免疫稳态至关重要[10]。吲哚丙酸还被证明能增强肠道屏障功能, 并在动物模型中改善胰岛素抵抗[11]。

**犬尿氨酸途径:** 虽然主要由宿主细胞完成, 但菌群失调可通过影响免疫激活状态, 间接影响此途径, 导致具有神经毒性的喹啉酸积累, 与抑郁和神经退行性疾病相关。

### 2.4. 其他生物活性物质

包括由胆碱和肉碱经微生物代谢产生的氧化三甲胺(与心血管风险相关)、由多酚转化而来的尿石素 A(具有抗炎和线粒体自噬作用), 以及细菌细胞壁成分如脂多糖(引发代谢性炎症的关键分子)等。

## 3. 主要对话轴线及其病理关联

### 3.1. 肠-胰岛轴: 糖代谢稳态的中央调节器

肠-胰岛轴是微生物组影响 2 型糖尿病等代谢疾病的核心通路。

机制整合: SCFAs 通过上述机制促进 GLP-1/PYY 分泌和改善胰岛素敏感性。次级胆汁酸通过激活 TGR5-FGF19/15 轴增强 GLP-1 分泌和能量消耗。同时, 丁酸等通过增强肠道屏障、减少 LPS 入血, 抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 炎症通路, 缓解胰岛素抵抗[12]。

临床证据与特征菌群: 多项宏基因组研究一致发现, T2D 患者肠道菌群多样性降低, 产丁酸盐的罗斯氏菌、粪杆菌等丰度下降, 而条件致病菌如拟杆菌属某些菌种或大肠杆菌比例升高[3] [13]。这种失调与血清中支链氨基酸和氧化三甲胺水平的升高呈正相关, 这些代谢物本身就是胰岛素抵抗的预测因子。

干预研究: 高纤维饮食干预可特异性富集产 SCFA 菌群, 改善 T2D 患者的血糖控制和胰岛素敏感性, 其效果与 SCFA (尤其是丁酸) 水平升高及 GLP-1 分泌增加直接相关[14]。

### 3.2. 肠 - 脑轴(通过 HPA 轴): 压力、情绪与代谢的交汇点

肠道菌群是大脑发育和功能, 特别是压力反应系统的关键编程者。

神经活性物质的调控: 肠道微生物直接参与合成 GABA、5-HT、多巴胺等神经递质的前体。例如, 约 95% 的 5-羟色胺在肠道合成, 其前体 5-羟色氨酸的可用性受菌群影响。乳杆菌和双歧杆菌被证明能产生 GABA, 影响宿主焦虑样行为[15]。

免疫与 HPA 轴激活: 菌群失调导致的肠道渗漏, 使 LPS 等促炎物质进入循环, 引发系统性低度炎症。促炎细胞因子可穿过血脑屏障或通过迷走神经信号, 激活下丘脑室旁核, 导致 HPA 轴过度活跃, 皮质醇分泌增加[16]。慢性高皮质醇状态进一步促进内脏脂肪堆积、胰岛素抵抗和肝糖异生。

迷走神经通路: 肠道内的 SCFAs 和 5-HT 能直接刺激迷走神经传入末梢, 将信号传递至孤束核, 进而影响脑干和下丘脑的活动, 调节食欲、情绪和应激反应[17]。

临床关联: 抑郁症、焦虑症、肠易激综合征患者常表现出特定的菌群特征和 HPA 轴功能异常。针对性的“精神益生菌”组合在临床研究中显示出改善情绪和减轻压力的潜力[18]。

### 3.3. 肠 - 性腺轴: 生殖内分泌与代谢的纽带

此轴线在 PCOS 等疾病中尤为突出, 揭示了生殖与代谢异常的共同起源。

雄激素代谢的调节: 研究表明, PCOS 患者的肠道菌群组成与健康女性显著不同, 且菌群紊乱程度与雄激素水平、胰岛素抵抗正相关[4]。机制上, 菌群失调可能通过增加肠道通透性, 使 LPS 进入门静脉循环, 触发肝脏和卵巢的局部炎症, 导致胰岛素抵抗和卵巢间质细胞过度产生雄激素。动物实验证实, 将 PCOS 模型小鼠的粪便移植给无菌小鼠, 可传递部分高雄激素和排卵障碍表型; 而给予益生菌或 FMT 则可改善这些异常[19]。

雌激素肝肠循环: 编码  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶的细菌构成了“estrobolome”。该酶将肝脏中结合的无活性雌激素解离, 使其重吸收, 调节循环雌激素水平。estrobolome 失衡可能与雌激素依赖性疾病(如乳腺癌、子宫内膜异位症)以及更年期后代谢变化有关[20]。

### 3.4. 肠 - 脂肪轴与肠 - 肝轴: 肥胖与 NAFLD 的驱动引擎

能量获取与储存: 肥胖个体的菌群通常具有更高的“能量收获”能力。无菌小鼠在摄入相同饮食时, 比有菌小鼠更瘦; 而移植肥胖小鼠的菌群可使无菌小鼠体重显著增加[21]。这与 SCFAs 提供的额外能量以及菌群对脂肪储存的调节有关。

脂肪组织炎症与褐变: 菌群失调驱动的系统性炎症是脂肪组织巨噬细胞浸润和慢性炎症的主要原因。相反, 丁酸盐等代谢物能通过抑制 HDAC 和激活 PPAR- $\gamma$ , 促进脂肪细胞分化、减少炎症, 并可能刺激白色脂肪褐变[22]。

NAFLD 的进展: 肠 - 肝轴在 NAFLD 向非酒精性脂肪性肝炎发展过程中至关重要。肠道来源的 LPS、乙醇以及缺乏 SCFAs 的保护, 共同促进肝脏的脂肪变性、炎症和纤维化。FXR 信号的改变也深度参与其中 [23]。

## 4. 转化应用: 从诊断到治疗

### 4.1. 微生物组作为诊断生物标志物

基于菌群特征或特定代谢物谱构建疾病预测模型是当前热点。例如, 利用肠道菌群基因标记物构建的模型, 已被用于区分 T2D 患者和健康人, 甚至预测糖尿病前期向糖尿病的转化风险 [13]。类似的生物标志物研究正在 PCOS、NAFLD 等疾病中展开。

### 4.2. 治疗策略的演进

饮食干预: 是最基础、最安全的菌群调控手段。高纤维饮食、地中海饮食、特定多酚的补充等, 均被证明能有益地塑造菌群, 改善内分泌代谢指标。

益生菌与益生元: 正从“广谱”走向“精准”。例如, 针对 T2D, 选择能稳定产丁酸或增强 GLP-1 分泌的特定菌株组合(如丁酸梭菌、阿克曼氏菌与传统益生菌联用) [24]。针对精神症状, 研发包含特定乳杆菌和双歧杆菌菌株的“精神益生菌”配方。

粪菌移植: FMT 在复发性艰难梭菌感染中的成功, 激励了其在代谢领域的探索。初步临床试验显示, FMT 可将供体的胰岛素敏感性部分转移给代谢综合征受体, 但这种效应通常随时间减弱, 且长期安全性有待观察 [25]。未来方向是开发基于特定功能菌群组合的“精确定制” FMT。

后生元与微生物组工程: 直接补充有明确功效的微生物代谢产物(如 SCFAs 制剂、特定吲哚衍生物), 或利用合成生物学技术改造工程菌株, 使其能在肠道定植并原位生产治疗性分子(如 GLP-1、FGF21), 是极具前景的下一代疗法 [26]。

## 5. 挑战与未来展望

尽管前景广阔, 该领域仍面临重大挑战:

因果关系与个体异质性: 多数研究为相关性, 需更多无菌动物、定植研究和纵向队列来证实因果。菌群效应受宿主基因、饮食、生活方式、用药史等影响巨大, 需建立个体化预测模型。

机制的时空特异性: 不同生命阶段(如婴幼儿期、青春期、孕期、老年期)菌群对内分泌系统的编程作用可能不同, 需要分阶段研究。

标准化与安全性: FMT、益生菌产品的生产、质检、给药方案缺乏全球统一标准。长期改变菌群可能带来的未知风险(如潜在感染、自身免疫风险)需严密评估。

未来展望: 整合多组学(宏基因组、代谢组、蛋白质组、表观基因组)数据, 结合人工智能, 将更精准地解析宿主 - 微生物互作网络。最终目标是实现“微生物组导向的精准内分泌医学”: 通过对个体肠道微生物组进行功能性评估, 预测其对特定疾病的风险及对饮食/药物的反应, 从而制定个性化的营养、益生菌或微生物疗法方案, 实现对内分泌代谢疾病的预防、早期干预和高效治疗。

## 6. 结论

肠道微生物组与内分泌轴之间的对话, 代表了一种超越传统器官界限的、全新的生理和病理调节维度。从 SCFAs 和胆汁酸等信号分子的发现, 到肠 - 胰岛轴、肠 - 脑轴等在疾病机制中核心地位的确认, 这一领域的研究正在不断重塑我们对内分泌代谢疾病本质的理解。尽管将微生物组知识转化为临床实践仍前路漫漫, 但通过持续深入的机制研究、技术创新和严谨的临床试验, 靶向肠道微生物组必将成为未

来内分泌代谢疾病综合管理体系中一个不可或缺的支柱, 为亿万患者带来新的希望。

## 参考文献

- [1] Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K.S., Manichanh, C., *et al.* (2010) A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing. *Nature*, **464**, 59-65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- [2] Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R.D., Shanahan, F., *et al.* (2012) The Microbiome-Gut-Brain Axis during Early Life Regulates the Hippocampal Serotonergic System in a Sex-Dependent Manner. *Molecular Psychiatry*, **18**, 666-673. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.77>
- [3] Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., *et al.* (2012) A Metagenome-Wide Association Study of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes. *Nature*, **490**, 55-60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>
- [4] Qi, X., Yun, C., Sun, L., Xia, J., Wu, Q., Wang, Y., *et al.* (2019) Gut Microbiota-Bile Acid-Interleukin-22 Axis Orchestrates Polycystic Ovary Syndrome. *Nature Medicine*, **25**, 1225-1233. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0509-0>
- [5] Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P. and Bäckhed, F. (2016) From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, **165**, 1332-1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
- [6] Tolhurst, G., Heffron, H., Lam, Y.S., Parker, H.E., Habib, A.M., Diakogiannaki, E., *et al.* (2012) Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes*, **61**, 364-371. <https://doi.org/10.2337/db11-1019>
- [7] Bouter, K.E., Bakker, G.J., Levin, E., Hartstra, A.V., Kootte, R.S., Udayappan, S.D., *et al.* (2018) Differential Metabolic Effects of Oral Butyrate Treatment in Lean versus Metabolic Syndrome Subjects. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **9**, e155. <https://doi.org/10.1038/s41424-018-0025-4>
- [8] Wahlström, A., Sayin, S.I., Marschall, H. and Bäckhed, F. (2016) Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metabolism*, **24**, 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.005>
- [9] Thomas, C., Gioiello, A., Noriega, L., Strehle, A., Oury, J., Rizzo, G., *et al.* (2009) TGR5-Mediated Bile Acid Sensing Controls Glucose Homeostasis. *Cell Metabolism*, **10**, 167-177. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.001>
- [10] Zelante, T., Iannitti, R.G., Cunha, C., De Luca, A., Giovannini, G., Pieraccini, G., *et al.* (2013) Tryptophan Catabolites from Microbiota Engage Aryl Hydrocarbon Receptor and Balance Mucosal Reactivity via Interleukin-22. *Immunity*, **39**, 372-385. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.003>
- [11] de Mello, V.D., Paananen, J., Lindström, J., Lankinen, M.A., Shi, L., Kuusisto, J., *et al.* (2017) Indolepropionic Acid and Novel Lipid Metabolites Are Associated with a Lower Risk of Type 2 Diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 46337. <https://doi.org/10.1038/srep46337>
- [12] Cani, P.D., Amar, J., Iglesias, M.A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., *et al.* (2007) Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*, **56**, 1761-1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
- [13] Karlsson, F.H., Tremaroli, V., Nookaew, I., Bergström, G., Behre, C.J., Fagerberg, B., *et al.* (2013) Gut Metagenome in European Women with Normal, Impaired and Diabetic Glucose Control. *Nature*, **498**, 99-103. <https://doi.org/10.1038/nature12198>
- [14] Zhao, L., Zhang, F., Ding, X., Wu, G., Lam, Y.Y., Wang, X., *et al.* (2018) Gut Bacteria Selectively Promoted by Dietary Fibers Alleviate Type 2 Diabetes. *Science*, **359**, 1151-1156. <https://doi.org/10.1126/science.aao5774>
- [15] Bravo, J.A., Forsythe, P., Chew, M.V., Escaravage, E., Savignac, H.M., Dinan, T.G., *et al.* (2011) Ingestion of *Lactobacillus* Strain Regulates Emotional Behavior and Central GABA Receptor Expression in a Mouse via the Vagus Nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 16050-16055. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>
- [16] Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X., *et al.* (2004) Postnatal Microbial Colonization Programs the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal System for Stress Response in Mice. *The Journal of Physiology*, **558**, 263-275. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>
- [17] Forsythe, P., Sudo, N., Dinan, T., Taylor, V.H. and Bienenstock, J. (2010) Mood and Gut Feelings. *Brain, Behavior, and Immunity*, **24**, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.05.058>
- [18] Allen, A.P., Hutch, W., Borre, Y.E., Kennedy, P.J., Temko, A., Boylan, G., *et al.* (2016) Bifidobacterium Longum 1714 as a Translational Psychobiotic: Modulation of Stress, Electrophysiology and Neurocognition in Healthy Volunteers. *Translational Psychiatry*, **6**, e939. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.191>
- [19] Qi, X., Yun, C., Pang, Y., *et al.* (2021) Gut Microbiota in Polycystic Ovary Syndrome: Associated with Insulin Resistance and Obesity. *Gut*, **70**, 213-214.
- [20] Plottel, C.S. and Blaser, M.J. (2011) Microbiome and Malignancy. *Cell Host & Microbe*, **10**, 324-335. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.003>
- [21] Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A., Magrini, V., Mardis, E.R. and Gordon, J.I. (2006) An Obesity-Associated

- Gut Microbiome with Increased Capacity for Energy Harvest. *Nature*, **444**, 1027-1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
- [22] Li, G., Xie, C., Lu, S., Nichols, R.G., Tian, Y., Li, L., *et al.* (2017) Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metabolism*, **26**, 672-685.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.019>
- [23] Schwabe, R.F. and Greten, T.F. (2020) Gut Microbiome in HCC—Mechanisms, Diagnosis and Therapy. *Journal of Hepatology*, **72**, 230-238. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.016>
- [24] Depommier, C., Everard, A., Druart, C., Plovier, H., Van Hul, M., Vieira-Silva, S., *et al.* (2019) Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in Overweight and Obese Human Volunteers: A Proof-Of-Concept Exploratory Study. *Nature Medicine*, **25**, 1096-1103. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2>
- [25] Kootte, R.S., Levin, E., Salojärvi, J., Smits, L.P., Hartstra, A.V., Udayappan, S.D., *et al.* (2017) Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metabolism*, **26**, 611-619.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.008>
- [26] Isabella, V.M., Ha, B.N., Castillo, M.J., Lubkowitz, D.J., Rowe, S.E., Millet, Y.A., *et al.* (2018) Development of a Synthetic Live Bacterial Therapeutic for the Human Metabolic Disease Phenylketonuria. *Nature Biotechnology*, **36**, 857-864. <https://doi.org/10.1038/nbt.4222>