

肠道稳态与脂质代谢交互作用在胃肠道动力中的调控机制

辛 玥, 杨 堃, 呼荟茹*

甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2026年7月4日; 录用日期: 2026年7月28日; 发布日期: 2026年8月6日

摘 要

肠道菌群与脂质代谢之间的交互作用在维持胃肠道动力和全身代谢稳态中发挥关键作用。肠道微生物通过代谢产物如短链脂肪酸、胆汁酸和芳香族氨基酸衍生物, 与宿主模式识别受体如Toll样受体(Toll-like receptor; TLR)、NOD样受体(NOD-like receptor; NLR)、G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor; GPCR)互作, 调控脂质合成、吸收与能量消耗。胆汁酸经菌群修饰后激活法尼醇X受体(Farnesoid X receptor; FXR)、G蛋白偶联胆汁酸受体5 (G protein-coupled bile acid receptor 5; TGR5)等受体, 抑制肝脏脂质生成并促进能量代谢。菌群失调可破坏肠屏障, 导致脂多糖(Lipopolysaccharide; LPS)易位, 引发慢性炎症和脂代谢紊乱。免疫细胞如3型固有淋巴细胞(Innate Lymphoid Cell type 3; ILC3)、T细胞通过感知菌群信号调控脂质相关基因表达。该轴线的失衡与肥胖、高脂血症和糖尿病等代谢性疾病密切相关, 靶向干预菌群-脂质代谢通路具有潜在治疗价值。

关键词

脂质代谢, 肠道菌群, 胆汁酸, 免疫调控, FXR/TGR5信号通路, 短链脂肪酸

The Regulatory Mechanism of the Interaction between Intestinal Homeostasis and Lipid Metabolism in Gastrointestinal Motility

Yue Xin, Kun Yang, Huiru Hu*

First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

Received: July 4, 2026; accepted: July 28, 2026; published: August 6, 2026

*通讯作者。

文章引用: 辛玥, 杨堃, 呼荟茹. 肠道稳态与脂质代谢交互作用在胃肠道动力中的调控机制[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 442-450. DOI: 10.12677/acm.2026.1682813

Abstract

The interaction between gut microbiota and lipid metabolism plays a crucial role in maintaining gastrointestinal motility and systemic metabolic homeostasis. The gut microbiota regulates lipid synthesis, absorption, and energy expenditure by interacting with host pattern recognition receptors such as Toll-like receptor (TLR), NOD-like receptor, (NLR), G protein-coupled receptor (GPCR), through metabolites such as short chain fatty acids, bile acids, and aromatic amino acid derivatives. Bile acids, modified by microbial communities, activate receptors such as Farnesoid X receptor (FXR) and Lipopolysaccharide (LPS), inhibit hepatic lipid production, and promote energy metabolism. Dysbiosis of the microbiota can disrupt the intestinal barrier, leading to LPS translocation, chronic inflammation, and lipid metabolism disorders. Immune cells such as Innate Lymphoid Cell type 3 (ILC3) and T cells regulate lipid related gene expression by sensing microbiota signals. The imbalance of this axis is closely related to metabolic diseases such as obesity, hyperlipidemia and diabetes, and targeted intervention of flora lipid metabolic pathway has potential therapeutic value.

Keywords

Lipid Metabolism, Gut Microbiota, Bile Acids, Immune Regulation, FXR/TGR5, Short-Chain Fatty Acids

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

人体脂质代谢的研究近年来取得了显著进展,揭示了其在多种生理和病理过程中的关键作用。研究表明,脂质不仅是能量储存和细胞膜结构的重要成分,还参与信号传导、炎症调控和代谢稳态的维持[1]。脂质代谢包括脂肪酸、甘油三酯和胆固醇等脂质的生物合成和降解。食物中的脂质在消化道内被分解为甘油、脂肪酸和胆固醇等小分子,这些小分子随后被吸收进入肠道上皮细胞,并重新合成甘油三酯和胆固醇,包装成乳糜微粒进入血液循环。在血液中,脂蛋白(如乳糜微粒、极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白)负责运输脂质到全身各组织细胞[2]。脂质代谢的失调可能导致多种代谢性疾病,如高脂血症、肥胖症和2型糖尿病等[3]。因此,脂质代谢的正常进行对于维持人体健康至关重要。

人体肠道稳态是指肠道内微生物群落及其与宿主之间处于一种动态平衡状态[4]。肠道微生物群落包含大量的细菌、真菌、病毒等微生物,这些微生物与宿主之间存在着复杂的相互作用,共同维持着肠道的正常生理功能。在肠道稳态中,微生物群落具有一定的多样性和稳定性,能够抵抗外界的干扰和维持自身的平衡。例如,微生物群可以通过产生短链脂肪酸等代谢产物,调节肠道黏膜的屏障功能,防止有害物质的入侵;同时,宿主的免疫系统也会对微生物群进行识别和调控,维持肠道内的微生态环境[5]。维持肠道稳态对宿主健康极为重要,一旦这种平衡被打破,肠道微生物与宿主的互利共生关系将被破坏,导致菌群失调。这种失调与多种疾病的发生密切相关,包括肠易激综合征、乳糜泻、炎症性肠病等肠道疾病,以及肥胖、代谢紊乱、心血管综合征、过敏和哮喘等肠外疾病[6]。肠道微生物群的组成和功能受到饮食、遗传和环境等多种因素的影响,这些因素相互作用,共同调节和维持肠道的稳态[6]。

本研究旨在系统阐明肠道稳态(以肠道菌群为核心)与脂质代谢之间的交互作用机制,重点探讨其通过代谢产物(如胆汁酸、短链脂肪酸、芳香族氨基酸衍生物等)、免疫调控通路及核受体对胃肠道动力的调控效应。同时,揭示该交互作用轴在代谢性疾病(如肥胖、高脂血症、2型糖尿病)发生发展中的病理生理意义,为开发基于肠道菌群-脂质代谢轴的靶向干预策略提供理论依据和实验基础。

2. 肠道菌群代谢物: 关键信使分子

肠道细菌在宿主营养代谢、外源化合物和药物代谢、肠道黏膜屏障的结构完整性和免疫能力维持方面具有特定功能[7]。肠道菌群与宿主脂质代谢之间的相互作用,通过胆汁酸、短链脂肪酸、支链氨基酸和三甲胺-N-氧化物等微生物代谢物来实现[8]。随着基因组学和代谢组学技术的结合以及数据分析方面的进步,对肠道菌群(拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门、变形菌门和疣微菌门)的代谢产物脂质的研究成为热点,主要包括磷脂,如磷酸乙醇胺(O-Phosphorylethanolamine; PE)、磷酸丝氨酸(O-Phosphoserine; PS)、磷酸胆碱(O-Phosphocholine; PC)、磷酸肌醇(Phosphoinositide; PI)和磷酸甘油(Glycerol phosphate; PG)、甘油脂(如甘油二酯(Diglyceride; DG)和三酰甘油(Triacylglycerol; TAG))、心形抑制剂(Myocardial inhibitor; CL)和糖脂类,如脂多糖(Lipopolysaccharide; LPS)等[9]。大量动物实验表明,肠道菌群产生的代谢物,是 Toll 样受体(Toll-like receptor; TLR)、NOD 样受体(NOD-like receptor; NLR)、C 型凝集素受体(C-type lectin receptor; CLR)和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 (G protein-coupled bile acid receptor 5; TGR5)感知的信号分子,通过其相应的受体发出信号来调节宿主脂质代谢[9]。Claudia Manca 等人[10]发现,无菌小鼠宿主细胞中的磷脂水平与常规小鼠宿主细胞中的磷脂水平不同,表明肠道微生物组会影响细胞膜磷脂水平的特性。Hongtao Xu 等人[11]发现,粪菌移植患脂质代谢障碍者的粪菌,定向递送式粪便微生物群移植(Fecal Microbiota Transplantation by Directed Delivery; FMT-dd)单独不能导致大鼠高脂血症表型或改变肠道菌群。但是, FMT-dd 与高脂饮食结合会破坏小鼠的脂质稳态并改变其肠道菌群。此外,有研究表明,菌群失调会促进低密度脂蛋白(Low-Density Lipoprotein; LDL)的氧化,形成氧化型低密度脂蛋白(Oxidized Low-Density Lipoprotein; oxLDL) [12] [13]。王宇浩[14] [15]发现,肠道菌群通过抑制小肠上皮细胞长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, lncRNA)小核仁 RNA 宿主基因 9 (Small Nucleolar RNA Host Gene 9, Snhg9)的表达来重编程小鼠肠道的脂质代谢,肠道菌群通过昼夜节律转录因子 NFIL3 来调控宿主的脂质吸收和输出。

尽管现有研究均证实肠道菌群参与脂质代谢调控,但其内在机制存在显著分歧,尤以动物模型选择与实验方案设计所引发的差异最为突出。在模型层面, Xu 等[11]发现,粪菌移植(FMT)来自供体 dd 的菌群虽无法在大鼠中独立诱发高脂血症,却可在小鼠中直接致病;该反差主要归因于两物种胆汁酸谱的结构性差异——小鼠血浆中以 β -鼠胆酸(β -MCA)占绝对优势(84.32%),后者为法尼醇 X 受体(FXR)拮抗剂,而大鼠则以牛磺胆酸(TCA)为主(66.14%),由此造成 FXR 信号通路的基线活性及其对菌群扰动的应答方式存在本质不同。在实验设计维度, Xu 等[11]指出, FMT-dd 对脂质稳态的破坏需高脂饮食协同方能显现,而王宇浩等[14] [15]则未施加饮食干预,仅通过无菌小鼠与常规小鼠的基线比较,分别刻画了“微生态失调叠加营养过剩”的联合致病模式与单纯菌群“有无”对 Snhg9 及 NFIL3 的调控效应。上述策略差异实际上映射出不同代谢负荷条件下主导机制的切换:高营养供给情境下,菌群-胆汁酸-FXR 轴在代谢执行环节的调控权重上升;而在基础生理状态下,长链非编码 RNA 及昼夜节律转录因子介导的分子响应则更为敏感。此外,研究层次与方法学取向的差异亦不容忽视。Manca 等[10]的脂质组学分析止步于细胞膜组分的描述,王宇浩等[14]则深入至 RNA-蛋白质互作层面,而 Xu 等[11]的工作聚焦于代谢物-受体信号转导层级,三者虽可串接于同一因果链条的不同环节,却因技术路径的观测局限而各自捕捉到异质性调控节点。

2.1. 胆汁酸

肠道菌群与宿主脂质代谢之间存在着一以胆汁酸(bile acids; BAs)为核心的“微生物-宿主”对话通路。肝脏以胆固醇为原料合成初级胆汁酸后,与甘氨酸或牛磺酸结合形成胆汁盐,经胆管排入肠道。在这里,菌群编码的胆盐水解酶(bile salt hydrolase; BSH)首先去除胆汁酸的氨基酸残基,使之从结合型转变为游离型;随后,类固醇-7 α -脱羟基酶、氧化还原酶等继续对胆汁酸骨架进行脱羟基、脱硫、差向异构化等修饰,产生次级胆汁酸和三级胆汁酸——脱氧胆酸、鹅去氧胆酸、石胆酸、鼠去氧胆酸、和熊脱氧胆酸等[16][17]。这一系列微生物酶促反应极大地扩展了胆汁酸库的化学多样性,也为菌群提供了“操纵”宿主代谢的分子语言。

值得注意的是,胆汁酸与菌群之间的作用并非单向。胆汁酸本身的抗菌活性可重塑菌群结构,例如 DCA、LCA 可破坏细菌细胞膜、损伤 DNA,从而抑制对胆汁酸敏感的革兰氏阳性菌[1]。由此形成的“菌群-胆汁酸”双向调控环路,使肠道微生态与宿主代谢始终处于动态平衡之中。见图 1。

流行病学证据进一步佐证了这一环路在心血管代谢疾病(Cardiometaabolic Disease; CMD)中的临床意义。两项大型纵向队列研究($n = 1809$ & $n = 6122$)发现,肠道菌中瘤胃球菌科 UCG-002 和 UCG-003 的丰度与 CMD 及血脂异常呈显著负相关[18]。机制上,这些细菌可能通过降低次级胆汁酸(尤其是脱氧胆酸、猪脱氧胆酸、石胆酸)水平,减弱其对 FXR 的持续激活,从而抑制肝脏 SREBP-1c 介导的脂肪酸合成,改善血脂谱并延缓动脉粥样硬化进程[19]。另一方面,携带胆盐水解酶的甲烷八叠球菌、梭菌、肠球菌等若过度增殖,则可能通过增加游离胆汁酸池,促进巨噬细胞胆固醇外排受阻及炎症小体活化,加速动脉粥样硬化斑块形成[20]。

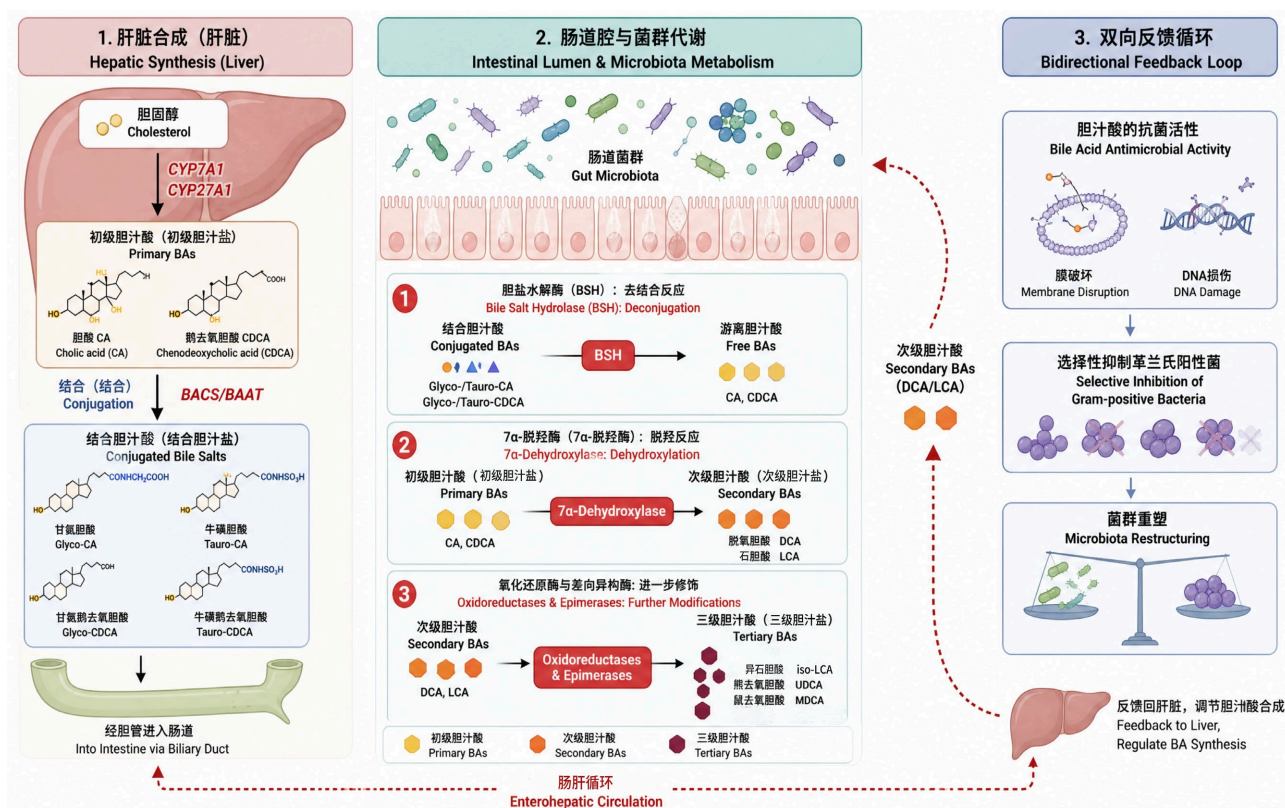


Figure 1. Bidirectional regulation of gut microbiota-bile acid-host lipid metabolism

图 1. 肠道菌群-胆汁酸-宿主脂质代谢双向调控机制

2.2. 短链脂肪酸

短链脂肪酸(SCFAs)在代谢调控中同样扮演关键角色。乙酸、丁酸等 SCFAs 通过激活 GPR43 和 PPAR α 信号通路, 增强肠道屏障功能, 促进脂肪酸氧化, 进而改善胰岛素敏感性与脂质代谢紊乱[21]。

3. 宿主响应: 多器官、多系统对话

肠道黏膜屏障不仅帮助吸收水分和必需的营养物质, 还能阻止有害物质的进入。肠道上皮层由吸收性肠上皮细胞、杯状细胞、肠内分泌细胞、簇状细胞、干和潘氏细胞组成。物质可以通过选择性转运或简单扩散(跨细胞途径)通过这道屏障, 也可以通过上皮细胞之间的间隙穿过(细胞旁途径) [22]。

3.1. 免疫系统

CD1 蛋白(Cluster of Differentiation 1; CD1)呈递细菌细胞壁中的脂质和糖脂, 其二者结合后可被 T 细胞亚群中含有的 T 细胞受体(T-cell receptor; TCR)识别。如结核分枝杆菌和李斯特菌的磷脂前列腺素(Prostaglandins; PGs), 通过与 CD1d 蛋白(Cluster of Differentiation 1d; CD1d)蛋白结合而被自然杀伤 T 细胞识别[23]。同时又有相关研究表明, 拟杆菌门菌株脆弱芽孢杆菌衍生的鞘脂 α -半乳糖神经酰胺(Alpha-galactosylceramide; α -GC)可与小鼠 CD1d 结合, 被 T 细胞上的 TCR 识别, 诱导抗炎作用并减少结肠 T 细胞的数量[9] [24] [25]。胃肠道中食物的蛋白水解会产生大量芳香族氨基酸, 如酪氨酸的常见肠道微生物代谢途径是芳香族氨基酸氨基转移酶介导的转氨作用, 通过该途径, 酪氨酸以代谢成多种化合物, 包括 4-羟基苯乙酸(4-Hydroxyphenylacetic acid; 4HPAA)、4-羟基苯丙酮酸、4-羟基苯乳酸、4-甲基酚(对甲酚)和 4-羟基苯乙醇(酪醇)等[26] [27]。一项最新的研究发现, 在口服 4HPAA 的小鼠中, 肠道脂质吸收和代谢受到抑制, 而 B 细胞相关的免疫反应上调, 人体肠道微生物群的芳香族氨基酸及其相关代谢物可通过肠屏障和免疫系统的协同作用影响人体脂质代谢[28]。

肠道菌群结构的变化可激活特定免疫细胞, 进而影响脂质代谢通路。例如, 3 型固有淋巴细胞(Innate Lymphoid Cell type 3; ILC3)和髓系细胞感知菌群信号后, 可下调小肠上皮细胞中的长链非编码 RNA Snhg9。Snhg9 的抑制通过增强去乙酰化酶活性, 进而抑制转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma; PPAR γ), 最终减少肠道脂质吸收并降低体脂积累[29]。该机制解释了为何无菌小鼠在高脂饮食下仍抵抗肥胖, 而菌群定植则增强脂质吸收能力。

此外, 菌群失调可破坏肠道屏障完整性, 正常情况下, LPS 仅局限于肠腔内, 是不能穿过肠道屏障的, 但是当肠道屏障功能减弱时, LPS 可进入血液循环, 通过激活 TLR 信号, 诱发巨噬细胞主导的慢性炎症, 干扰肝脏和脂肪组织的脂质分解与储存, 导致甘油三酯升高与高密度脂蛋白胆固醇降低[30]。

3.2. 肠 - 肝轴

被菌群重塑的胆汁酸反过来通过激活宿主核受体及膜受体, 精密调控脂质、葡萄糖和能量代谢。法尼醇 X 受体(Farnesoid X receptor; FXR)在回肠末端感受游离型和次级胆汁酸, 抑制胆汁酸再合成, 同时下调肝脏脂质生成基因, 固醇调节元件结合蛋白-1c (Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c; SREBP-1c)、脂肪酸合酶(Fatty Acid Synthase; FASN), 并上调脂肪酸氧化基因, 肉碱棕榈酰转移酶 1A (Carnitine Palmitoyltransferase 1A; CPT1A)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha; PPAR α), 从而减轻肝脂肪变性[31]。TGR5 则主要分布在棕色脂肪、骨骼肌及肠内分泌 L 细胞, 其被次级胆汁酸激活后促进 cAMP-PKA-CREB 通路, 诱导胰高血糖素样肽-1(Glucagon-like Peptide-1; GLP-1)分泌与线粒体解偶联蛋白-1 (Uncoupling Protein 1; UCP-1)表达, 增强能量消耗并改善胰岛素敏感性[32]。孕烷 X 受体(Pregnane X Receptor; PXR)和维生素 D 受体(Vitamin D Receptor; VDR)亦被特定胆汁

酸激活,参与调控肝脏 CYP7A1、肠道 FGF15/19 及炎症信号,进一步影响脂质稳态[20]。

4. 病理生理与临床转化

近年来,基于肠道菌群-脂质代谢轴的干预策略逐渐成为代谢性疾病治疗的新方向,其科学依据主要源于对微生物-宿主交互机制的深入理解。多项临床试验已证实,特定益生菌株能够通过多靶点调控改善宿主代谢状态[33]。例如,一项随机双盲对照试验显示[34],*Lactobacillus gasseri* SBT2055 (每日摄入量为 5×10^{10} CFU,持续 12 周)可显著减少肥胖倾向个体的腹部内脏脂肪(减少 4.6%)、皮下脂肪(减少 3.3%)、体重(减少 1.4%)和 BMI(减少 1.5%)[35],其机制可能涉及减少脂质吸收、改善肠道环境及调节能量代谢与炎症状态。但值得注意的是,益生菌的疗效存在显著的菌株特异性与个体异质性,且多数研究随访周期较短(≤ 12 周),长期定植效果与安全性数据仍不充分。部分研究亦未观察到显著临床获益,提示益生菌干预不宜作为普适性代谢改善方案,而需基于个体菌群背景进行精准匹配。

在微生物组移植领域,粪菌移植(Faecal Microbiota Transplantation; FMT)展现出一定的代谢调控潜力。动物实验显示,将健康小鼠的粪菌移植至糖尿病小鼠后,拟杆菌门和产丁酸菌丰度增加,血糖水平显著下降,提示 FMT 可能通过恢复菌群平衡改善代谢功能[36]。在一项纳入 303 名参与者的荟萃分析中[36],FMT 在 6 周内显著改善了空腹血糖、HbA1c、胰岛素水平和 HDL 水平,但对体重、BMI、稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance; HOMA-IR)和总胆固醇无显著影响。然而,FMT 在代谢性疾病中的临床应用仍面临多重挑战:其一,疗效个体差异显著,可能受受体菌群基线组成、免疫状态及饮食背景等因素影响;其二,长期安全性尚不明确,存在潜在致病菌或耐药基因传播风险;其三,菌群定植稳定性不足,多数研究显示移植后 6 个月内受体菌群结构逐渐恢复至基线水平的 60%左右;其四,目前仍缺乏标准化的供体筛选、菌群制备及供体-受体匹配体系,制约了 FMT 的规范化推广。

在精准药物研发领域,靶向胆汁酸受体的特异性激动剂/拮抗剂成为代谢性疾病治疗的新策略。FXR 激动剂奥贝胆酸在 III 期临床试验(REGENERATE 研究)中显示,25 mg/日治疗 18 个月后,23%的 NASH 患者肝纤维化改善 ≥ 1 级(安慰剂组为 12%),47%的患者脂肪变性评分下降 ≥ 2 分(安慰剂组为 26%),但 45%患者出现中度至重度瘙痒,15%因不耐受退出试验[21]。

新一代非胆汁酸类 FXR 激动剂,如法尼醇 X 受体激动剂 TERN-101 (Farnesoid X Receptor Agonist TERN-101; TERN-101)正在开发中,其肝细胞选择性分布特性有望降低系统副作用。此外,TGR5 激动剂如 INT-777 在动物模型中表现出增加能量消耗、促进白色脂肪组织褐变、改善葡萄糖耐受性等多重代谢益处,其机制包括激活肠道 L 细胞促进 GLP-1 分泌及抑制巨噬细胞核因子 κ B (Nuclear Factor Kappa B; NF- κ B)炎症通路[21]。

综上,当前菌群-脂质代谢轴的靶向干预策略虽前景广阔,但距离临床广泛应用仍有较大距离。未来研究需在以下关键科学问题上取得突破,方能推动该领域从机制探索走向精准治疗:第一,如何建立供体-受体菌群匹配的预测模型,实现 FMT 的精准化配对?目前 FMT 疗效的高度异质性提示,单纯以“健康菌群”作为供体标准过于粗略,未来需结合受体菌群缺陷谱、免疫表型及代谢特征,建立多维度匹配算法,并在前瞻性队列中验证其预测效能。第二,菌群-脂质代谢轴的调控效应是否存在显著的性别二态性?现有动物实验多采用雄性动物,临床研究亦较少按性别分层分析,而雌激素、雄激素对胆汁酸代谢、肠道菌群组成及 FXR/TGR5 信号通路均具明确调节作用,未来需系统设计性别分层的研究方案,以明确性别是否为该轴调控效应的关键修饰因子。第三,肠道菌群对脂质代谢的调控是否存在关键的“时间窗”或“发育窗口”?菌群定植在生命早期的时序性建立对宿主代谢编程具有深远影响,但在成年期干预中,菌群可塑性与代谢改善空间是否受年龄限制尚不清楚。阐明不同发育阶段菌群-脂质代谢轴的

敏感窗口,将有助于优化干预时机并避免无效治疗。第四,如何整合多组学数据(宏基因组、代谢组、蛋白质组、表观基因组)构建菌群-脂质代谢调控网络的动态模型?当前研究多聚焦于单一组学层面的关联分析,缺乏对因果关系的系统推断和跨尺度整合。未来应借助机器学习与系统生物学方法,建立从菌群组成到代谢表型的多层次预测模型,并筛选具备临床转化潜力的核心节点分子。第五,菌群-脂质代谢轴在不同代谢性疾病亚型中的异质性机制是什么?例如,肥胖、高脂血症与2型糖尿病虽均涉及脂代谢紊乱,但其菌群特征、胆汁酸谱及免疫应答模式可能存在本质差异,未来需开展疾病亚型分层研究,以指导差异化治疗策略的制定。

5. 结论

人体脂质代谢与肠道菌群之间的相互作用是一个复杂而精密的系统,涉及多种生理和病理过程。研究表明,肠道菌群通过代谢产物(如胆汁酸、短链脂肪酸、支链氨基酸等)与宿主脂质代谢紧密关联,形成双向调控机制。这些代谢物不仅影响宿主的能量平衡、脂质吸收与储存,还通过激活核受体(如 FXR、TGR5)和免疫信号通路(如 TLR、NLR),调节肝脏和脂肪组织的代谢功能。此外,肠道菌群的结构和功能变化可能破坏肠道屏障完整性,导致脂多糖(LPS)进入血液循环,引发慢性炎症和代谢紊乱,进而诱发肥胖、高脂血症、2型糖尿病等疾病。

肠道免疫系统在脂质代谢中也扮演着重要角色。特定免疫细胞(如 ILC3、T 细胞)通过感知菌群信号,调控脂质代谢相关基因的表达,从而影响宿主的代谢稳态。同时,胆汁酸作为核心媒介,不仅受菌群酶促反应的修饰,还能通过其抗菌活性反作用于菌群结构,形成动态平衡。

综上所述,肠道菌群与脂质代谢的相互作用是维持宿主代谢稳态的多尺度调控核心,其通过代谢物-表观遗传-免疫-昼夜节律的多维协同机制及跨器官轴网络实现动态平衡。该系统的失调可通过慢性炎症、脂质合成亢进、胆固醇逆向转运障碍等途径,诱发肥胖、动脉粥样硬化等代谢性疾病。未来研究需进一步解析菌株特异性代谢通路及宿主-菌群互作的表观调控机制,并结合多组学技术筛选疾病标志物,为开发精准靶向干预策略及个体化微生物组治疗方案奠定基础,最终实现代谢性疾病的早期预警与精准防治。

基金项目

项目等级:省级,项目名称:甘肃省高校教师创新基金,项目编号:2025B-121。

参考文献

- [1] Petrenko, V., Sinturel, F., Riezman, H. and Dibner, C. (2023) Lipid Metabolism around the Body Clocks. *Progress in Lipid Research*, **91**, Article ID: 101235. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2023.101235>
- [2] 于海英, 陈辉芳. 生物化学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2024: 238.
- [3] 陈吉泉. 全科医学临床诊疗基础[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2024: 739.
- [4] 刘小伟, 孙瑞娟, 董尔丹. 肠道稳态及相关疾病研究现状与趋势[J]. 生理科学进展, 2013, 44(3): 206-212.
- [5] Thursby, E. and Juge, N. (2017) Introduction to the Human Gut Microbiota. *Biochemical Journal*, **474**, 1823-1836. <https://doi.org/10.1042/bcj20160510>
- [6] Gagliardi, A., Totino, V., Cacciotti, F., Iebba, V., Neroni, B., Bonfiglio, G., et al. (2018) Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **15**, Article No. 1679. <https://doi.org/10.3390/ijerph15081679>
- [7] Jandhyala, S.M., Talukdar, R., Subramanyam, C., et al. (2015) Role of the Normal Gut Microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 8787-8803. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- [8] Agus, A., Clément, K. and Sokol, H. (2021) Gut Microbiota-Derived Metabolites as Central Regulators in Metabolic Disorders. *Gut*, **70**, 1174-1182. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323071>

- [9] de Vos, W.M., Tilg, H., Van Hul, M. and Cani, P.D. (2022) Gut Microbiome and Health: Mechanistic Insights. *Gut*, **71**, 1020-1032. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326789>
- [10] Manca, C., Boubertakh, B., Leblanc, N., Deschênes, T., Lacroix, S., Martin, C., *et al.* (2020) Germ-Free Mice Exhibit Profound Gut Microbiota-Dependent Alterations of Intestinal Endocannabinoidome Signaling. *Journal of Lipid Research*, **61**, 70-85. <https://doi.org/10.1194/jlr.ra119000424>
- [11] Xu, H., Fang, F., Wu, K., Song, J., Li, Y., Lu, X., *et al.* (2023) Gut Microbiota-Bile Acid Crosstalk Regulates Murine Lipid Metabolism via the Intestinal FXR-FGF19 Axis in Diet-Induced Humanized Dyslipidemia. *Microbiome*, **11**, Article No. 262. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01709-5>
- [12] Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., *et al.* (2010) Delivery Mode Shapes the Acquisition and Structure of the Initial Microbiota across Multiple Body Habitats in Newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**, 11971-11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>
- [13] Gosalbes, M.J., Llop, S., Vallès, Y., Moya, A., Ballester, F. and Francino, M.P. (2013) Meconium Microbiota Types Dominated by Lactic Acid or Enteric Bacteria Are Differentially Associated with Maternal Eczema and Respiratory Problems in Infants. *Clinical & Experimental Allergy*, **43**, 198-211. <https://doi.org/10.1111/cea.12063>
- [14] Wang, Y., Wang, M., Chen, J., Li, Y., Kuang, Z., Dende, C., *et al.* (2023) The Gut Microbiota Reprograms Intestinal Lipid Metabolism through Long Noncoding RNA *snhg9*. *Science*, **381**, 851-857. <https://doi.org/10.1126/science.ade0522>
- [15] Wang, Y., Kuang, Z., Yu, X., Ruhn, K.A., Kubo, M. and Hooper, L.V. (2017) The Intestinal Microbiota Regulates Body Composition through NFIL3 and the Circadian Clock. *Science*, **357**, 912-916. <https://doi.org/10.1126/science.aan0677>
- [16] 曾忠花, 刘容容, 汤俐, 等. 肠道菌群与胆汁酸代谢的互相作用[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(7): 849-856.
- [17] 龚赛明, 马杰, 李凤娜, 等. 肠道微生物及其代谢产物与宿主脂质代谢研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2021, 51(4): 375-383.
- [18] Jiang, Z., Zhuo, L., He, Y., Fu, Y., Shen, L., Xu, F., *et al.* (2022) The Gut Microbiota-Bile Acid Axis Links the Positive Association between Chronic Insomnia and Cardiometabolic Diseases. *Nature Communications*, **13**, Article No. 3002. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30712-x>
- [19] Li, Y., Wang, L., Yi, Q., Luo, L. and Xiong, Y. (2024) Regulation of Bile Acids and Their Receptor FXR in Metabolic Diseases. *Frontiers in Nutrition*, **11**, Article ID: 1447878. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1447878>
- [20] Fleishman, J.S. and Kumar, S. (2024) Bile Acid Metabolism and Signaling in Health and Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 97. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01811-6>
- [21] 王昊阳, 杨明华, 梅璐. 肠道菌群与胆汁酸代谢在代谢相关脂肪性肝病的发生发展中的作用[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(8): 989-993.
- [22] Turner, J.R. (2009) Intestinal Mucosal Barrier Function in Health and Disease. *Nature Reviews Immunology*, **9**, 799-809. <https://doi.org/10.1038/nri2653>
- [23] Porcelli, S.A. and Modlin, R.L. (1999) The CD1 System: Antigen-Presenting Molecules for T Cell Recognition of Lipids and Glycolipids. *Annual Review of Immunology*, **17**, 297-329. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.17.1.297>
- [24] An, D., Oh, S.F., Olszak, T., Neves, J.F., Avci, F.Y., Erturk-Hasdemir, D., *et al.* (2014) Sphingolipids from a Symbiotic Microbe Regulate Homeostasis of Host Intestinal Natural Killer T Cells. *Cell*, **156**, 123-133. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.042>
- [25] Wieland Brown, L.C., Penaranda, C., Kashyap, P.C., Williams, B.B., Clardy, J., Kronenberg, M., *et al.* (2013) Production of α -Galactosylceramide by a Prominent Member of the Human Gut Microbiota. *PLOS Biology*, **11**, e1001610. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001610>
- [26] Dodd, D., Spitzer, M.H., Van Treuren, W., Merrill, B.D., Hryckowian, A.J., Higginbottom, S.K., *et al.* (2017) A Gut Bacterial Pathway Metabolizes Aromatic Amino Acids into Nine Circulating Metabolites. *Nature*, **551**, 648-652. <https://doi.org/10.1038/nature24661>
- [27] Saito, Y., Sato, T., Nomoto, K. and Tsuji, H. (2019) Corrigendum: Identification of Phenol- and P-Cresol-Producing Intestinal Bacteria by Using Media Supplemented with Tyrosine and Its Metabolites. *FEMS Microbiology Ecology*, **95**, fiy206. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiy206>
- [28] Jiang, Z., He, L., Li, D., Zhuo, L., Chen, L., Shi, R., *et al.* (2025) Human Gut Microbial Aromatic Amino Acid and Related Metabolites Prevent Obesity through Intestinal Immune Control. *Nature Metabolism*, **7**, 808-822. <https://doi.org/10.1038/s42255-025-01246-5>
- [29] Kuang, Z., Wang, Y., Li, Y., Ye, C., Ruhn, K.A., Behrendt, C.L., *et al.* (2019) The Intestinal Microbiota Programs Diurnal Rhythms in Host Metabolism through Histone Deacetylase 3. *Science*, **365**, 1428-1434. <https://doi.org/10.1126/science.aaw3134>

-
- [30] Zhao, L. (2025) Guild-Level Response of the Gut Microbiome to Nutritional Signals: Advancing Precision Nutrition for Metabolic Health. *Annual Review of Nutrition*, **45**, 197-221. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-122424-022254>
- [31] Watanabe, M., Houten, S.M., Wang, L., Moschetta, A., Mangelsdorf, D.J., Heyman, R.A., *et al.* (2004) Bile Acids Lower Triglyceride Levels via a Pathway Involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *Journal of Clinical Investigation*, **113**, 1408-1418. <https://doi.org/10.1172/jci21025>
- [32] Lin, Y., Hu, C., Wang, S. and Lin, H. (2025) Bile Acids and Type 2 Diabetes: Roles in Glucose Homeostasis and Therapeutic Opportunities. *Metabolites*, **15**, Article No. 401. <https://doi.org/10.3390/metabo15060401>
- [33] 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>
- [34] Kadooka, Y., Sato, M., Imaizumi, K., Ogawa, A., Ikuyama, K., Akai, Y., *et al.* (2010) Regulation of Abdominal Adiposity by Probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in Adults with Obese Tendencies in a Randomized Controlled Trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, **64**, 636-643. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.19>
- [35] Liaquat, M., Minihaue, A.M., Vauzour, D. and Pontifex, M.G. (2025) The Gut Microbiota in Menopause: Is There a Role for Prebiotic and Probiotic Solutions? *Post Reproductive Health*, **31**, 105-114. <https://doi.org/10.1177/20533691251340491>
- [36] Fan, Y., Liu, Y., Shao, C., Jiang, C., Wu, L., Xiao, J., *et al.* (2025) Gut Microbiota-Targeted Therapeutics for Metabolic Disorders: Mechanistic Insights into the Synergy of Probiotic-Fermented Herbal Bioactives. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 5486. <https://doi.org/10.3390/ijms26125486>