

间歇性禁食调控肠道微生物在代谢健康中的作用与机制研究

杨元君

重庆医科大学公共卫生学院, 重庆

收稿日期: 2025年11月10日; 录用日期: 2025年12月3日; 发布日期: 2025年12月11日

摘要

间歇性禁食(Intermittent Fasting, IF)作为一种周期性能量摄入模式, 因其在改善肥胖和II型糖尿病等代谢性疾病方面的显著效果而备受关注。近年来, 研究表明间歇性禁食的代谢益处远不止于热量限制, 其与肠道微生物之间的相互作用被认为是关键机制。本文系统梳理了间歇性禁食调控肠道微生物, 进而影响宿主代谢健康的研究进展。间歇性禁食通过建立进食-禁食周期, 显著重塑了肠道微生物的组成并优化其功能, 但间歇性禁食对菌群的影响仍存在个体差异, 其长期的临床转化应用前景广阔但任重道远。深入理解IF-微生物组-宿主代谢的互作网络, 将为未来开发基于肠道微生物的精准营养干预策略提供重要理论依据。

关键词

间歇性禁食, 肠道微生物, 代谢性疾病

Research on the Role and Mechanism of Intermittent Fasting in Regulating Gut Microbiota in Metabolic Health

Yuanjun Yang

College of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing

Received: November 10, 2025; accepted: December 3, 2025; published: December 11, 2025

Abstract

Intermittent Fasting (IF), as a cyclical energy intake pattern, has garnered significant attention for

文章引用: 杨元君. 间歇性禁食调控肠道微生物在代谢健康中的作用与机制研究[J]. 生物过程, 2025, 15(4): 273-281.

DOI: 10.12677/bp.2025.154035

its remarkable effects in improving metabolic disorders such as obesity and type 2 diabetes. Recent studies indicate that the metabolic benefits of intermittent fasting extend far beyond simple calorie restriction, with its interaction with the gut microbiota considered a key mechanism. This paper systematically reviews research progress on how intermittent fasting modulates gut microbiota to influence host metabolic health. By establishing eating-fasting cycles, IF significantly reshapes gut microbial composition and optimizes its function. However, individual variations in IF's impact on the microbiome persist, and its long-term clinical translation holds great promise yet faces considerable challenges. Deepening our understanding of the IF-microbiome-host metabolism interaction network will provide crucial theoretical foundations for developing future precision nutrition intervention strategies based on gut microbiota.

Keywords

Intermittent Fasting, Gut Microbiota, Metabolic Disorders

Copyright © 2025 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

间歇性禁食(Intermittent Fasting, IF)是一种交替于进食与禁食周期之间的饮食模式,并非一种特定的膳食方案。其核心理念在于将能量摄入限制在特定的时间窗口内,从而引发机体从餐后状态(fed state)向禁食状态(fasted state)的周期性转换,激活一系列古老的、保守的细胞和分子适应性反应[1]。间歇性禁食已用于治疗多种疾病,例如肥胖和代谢综合征,研究表明间歇性禁食的积极影响部分可能是由肠道微生物群介导的[2]-[4]。目前很多临床研究揭示,间歇性禁食模式能够有效诱发代谢转换,其潜在健康益处远不止于体重管理。间歇性禁食可显著增强胰岛素敏感性、改善葡萄糖稳态、优化脂质谱(如降低低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯),并减轻全身性低度炎症等[5]。此外,间歇性禁食还被证实能够激活自噬、增强应激抵抗能力,并在多种模式生物中延长健康寿命,提示其可能具有延缓衰老相关疾病的巨大潜力[6]。然而,尽管其效果显著,间歇性禁食带来这些多重益处的深层机制仍未得到完全阐明。

人类肠道微生物组因为其拥有庞大的基因库及其在一系列生理功能中的重要作用,因而被广泛认为是人体的“第二基因组”[7]。这一复杂的微生物生态系统在宿主营养代谢、免疫系统发育与功能、肠道屏障完整性以及中枢神经系统调节中扮演着至关重要的角色[8]。与固定的第一基因组不同,第二基因组具有高度的可塑性,其结构和功能受到饮食、药物、生活方式等多种环境因素的动态调节,其中饮食是塑造其生态结构最为重要的驱动因素之一[9]。

肠道微生物通过发酵膳食中未被消化的成分(如膳食纤维),产生一系列具有生物活性的代谢产物,包括短链脂肪酸(SCFAs)、胆汁酸(BAs)、氨基酸衍生物和维生素等。这些微生物代谢物可作为重要的信号分子,进入全身循环,与宿主器官(如肝脏、脂肪组织和大脑)进行“交叉对话”,从而系统性地调控宿主的能量代谢和免疫稳态[10]。因此,肠道微生物组被认为是饮食干预与宿主健康结局之间不可或缺的桥梁和核心作用靶点。那么,间歇性禁食所带来的代谢益处是否能部分通过其对肠道微生物组的结构与功能的重塑来实现呢?本文旨在系统梳理间歇性禁食与肠道微生物相互作用关系的研究进展,首次将间歇性禁食与代谢四大机制联系并试图探讨其内在联系(图 1),期望为理解间歇性禁食作为一种微生物导向性的饮食策略提供新的视角,并为未来开发基于肠道微生物的精准营养干预措施奠定了理论基础。

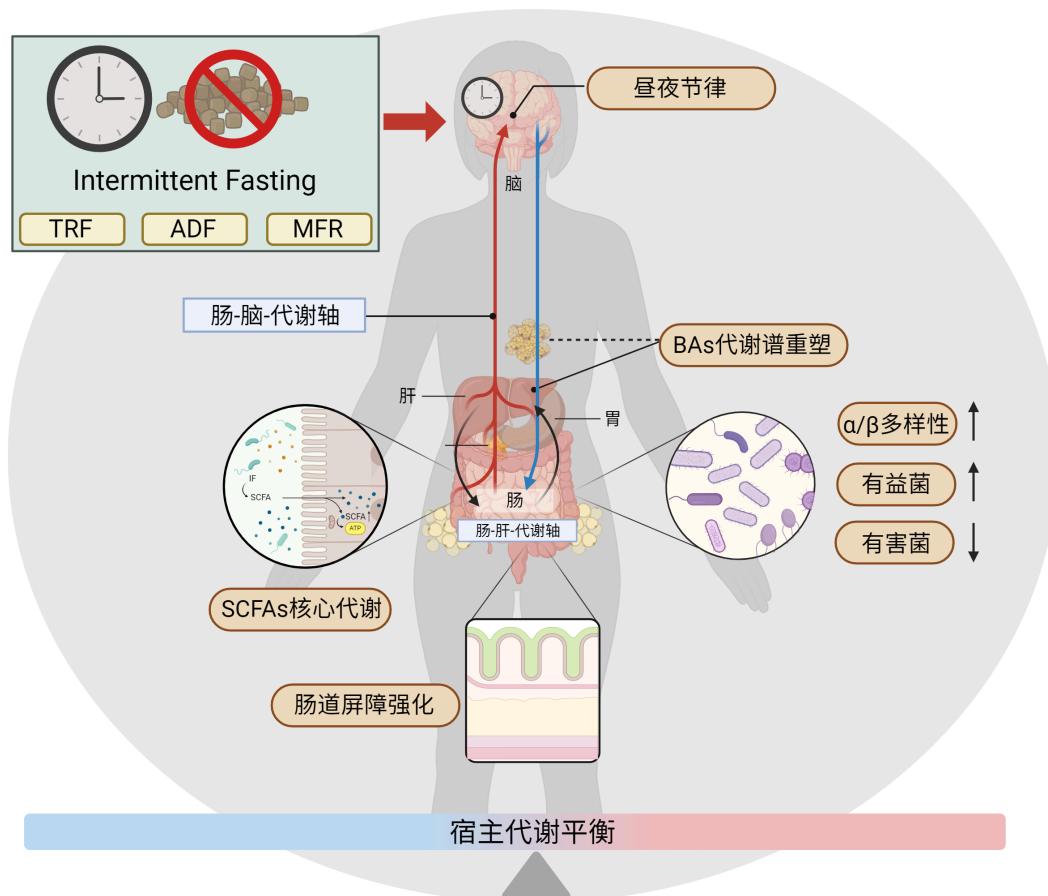


Figure 1. The potential mechanism of intermittent fasting in regulating gut microbiota for metabolic health
图 1. 间歇性禁食调控肠道微生物在代谢健康中的可能机制

2. 间歇性禁食的概念与分类

间歇性禁食是指饮食干预，在禁食期间要求受试者不能进食，阶段性或间歇性彰显了能量限制与食物摄入交替进行的饮食模式特点[11]。在动物模型中发现间歇性禁食可以改善心脏代谢健康，减缓肿瘤生长速率，降低癌症发病率，通过增加干细胞生成来再生器官，并延长其寿命[11][12]。许多临床研究显示，间歇性禁食在多种慢性及代谢性疾病(如肥胖、癌症、糖尿病、心血管疾病和神经退行性疾病等)中具有促进健康以及疾病调节功能[13][14]。

根据禁食期的持续时间，间歇性禁食可以分为不同的亚型，主要包括限时禁食(Time-Restricted Feeding, TRF)、隔日禁食(Alternate-Day Fasting, ADF)、改良禁食法(Modified Fasting Regimens, MFR) [15]-[17]。其中最常见的是限时禁食，限时禁食是指通常将每天正常饮食的时间规定在 4~12 小时，其余 12~20 小时内禁食[16]-[18]，最典型的一个例子就是与伊斯兰宗教相关的斋月禁食[19]。相关研究证明，限时禁食其益处涵盖从调节体重、血压、血糖和胰岛素水平，到逆转肝脏脂肪堆积、预防高脂血症、改善炎症标志物，乃至抑制肿瘤生长和延长寿命等[20]-[23]。隔日禁食主要涉及随意进食日和禁食日之间的交替日期，即一天正常进食，隔天则限制热量摄入(通常为正常需求的 25%) [24]。隔日禁食是一种典型的间歇性禁食方式，其对健康的积极影响主要在于能够降低肥胖、高血压及糖尿病等慢性非传染性疾病的发病风险。此外，隔日禁食对延缓衰老和延长寿命有一定的作用[25]。而改良禁食法是指机体每周 1~2 天禁食或摄入非常低的热量(约摄入能量需求的 20%~25%)，其余的 5~6 天时间自由饮食[26][27]。其中，最常见的

形式就是 5:2 饮食,每周非连续 2 天限制摄入热量为日常正常能量需求的 20%~25%,其余 5 天为自由饮食。改良禁食法限制能量,可以减少细胞增殖、脂肪细胞的大小和胰岛素样生长因子-1 的水平[28]。

3. 间歇性禁食对肠道微生物的结构性与功能性重塑

间歇性禁食通过建立规律的禁食-进食周期,对肠道微生物产生了深刻影响。这种周期性营养供应模式不仅改变了微生物的物种构成,而且调整了其功能状态,从而在宿主代谢健康中发挥关键作用。

肠道微生物组的稳定性是发挥其有益功能的前提。一个健康的微生物群落能够有效抵抗外界扰动,并在扰动后恢复至稳定状态,从而保障宿主的代谢稳态和免疫平衡。在生理状态下,肠道微生物的群落结构处于相对稳定的动态平衡之中。内部和外部环境的变化均可能会导致肠道菌群失调。而间歇性禁食的阶段性和间歇性可能会影响肠道微生物的组成。Paukkonen 等人[19]通过调查不同类型的间歇性禁食和肠道微生物群丰富度、 α 和 β 多样性以及人类受试者组成之间的关联研究进行了梳理分析。研究发现,间歇性禁食对肠道微生物群会产生显著但复杂的影响。在微生物多样性方面,经过间歇性禁食干预以后 α 多样性(如 Chao1 指数、香农指数)轻微增加。但是经过禁食以后,参与者的肠道微生物 β 多样性发生了显著改变,肠道微生物群落的构成比例发生了明显变化。并且研究表明,当停止禁食以后,肠道微生物群落表现出恢复基线的趋势,表明间歇性禁食的影响是可逆的。Gabel 等人[29]对肥胖成人进行限时禁食发现间歇性禁食可以显著改善微生物生态系统的健康状态。研究发现,经过间歇性禁食干预的处理组,Chao1 指数增加 25%,Shannon 指数提高 15%,物种丰富度和均匀度得到改善。与正常饮食组形成明显分离的聚类,表明间歇性禁食可以重塑肠道菌群结构。

在功能性重塑方面,间歇性禁食通过周期性营养供应创造选择性压力,促进特定功能菌群的增殖。Cignarella 等人[30]发现间歇性禁食可以改善多发性硬化症的临床病程。间歇性禁食导致肠道微生物丰富度增加,增加了拟杆菌科、乳酸杆菌科和粪杆菌科的丰度,并增强了抗氧化微生物代谢途径。其中粪杆菌是肠道微生物中丁酸盐的主要产出者,而丁酸盐具有可以抑制炎症的因子,具有抗炎的作用。除此之外,研究还证明间歇性禁食可以改变肠道中的 T 细胞变化,增加调节性 T 细胞并减少产生促炎因子 IL-17 的 T 细胞。间歇性的能量限制可以改变肠道菌群和血液中的脂肪因子,抵消多发性硬化症引起的稳态失调。Özkul 等人[31]采取典型的斋月禁食,在斋月期间 9 名受试者在 29 天内每天禁食 17 小时,发现间歇性禁食能显著增加阿克曼氏菌(*Akkermansia muciniphila*)和双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)的丰度,受试者的血清空腹血糖和总胆固醇水平也明显降低。*Akkermansia muciniphila* 作为一种利用肠道黏液层作为营养的细菌,其丰度与肠道屏障完整性、改善代谢健康密切相关。而 *Bifidobacterium* 主要参与产短链脂肪酸和维持肠道稳态。两者丰度的增加证明间歇性禁食在肠道微生物变化过程起到了一个保护性的作用。Beli 等人[32]通过对糖尿病小鼠 db/db 进行间歇性禁食干预,观察间歇性禁食是否可以调控肠道微生物群变化产生代谢益处从而防止糖尿病视网膜病变的进展。研究证明经过间歇性禁食干预的 db/db 小鼠厚壁菌门水平升高,拟杆菌门和疣微生物丰度减少。与正常饮食的 db/db 小鼠相比,间歇性禁食 db/db 小鼠微生物的变化与杯状细胞数量、肠道粘蛋白及血浆肽聚糖的减少有关。其中厚壁菌门是肠道微生物数量和种类最丰富的菌门之一,厚壁菌门与短链脂肪酸的产生、胆汁酸代谢和免疫调节作用有着紧密联系。这些变化与改善的代谢指标密切相关,提示肠道微生物在间歇性禁食的代谢益处中起媒介作用。

4. 肠道微生物介导间歇性禁食在代谢健康中的作用

间歇性禁食对代谢健康的改善作用不仅仅是源于热量的限制,更多的是其引发周期性代谢转换重塑了肠道微生物环境。越来越多的证据证明,间歇性禁食正是通过调控肠道微生物的组成与功能,进而影响其代谢产物的输出,最终系统性地调节宿主的生理和代谢。

4.1. 短链脂肪酸的核心介导作用

短链脂肪酸(SCFAs)是膳食纤维经肠道微生物发酵产生最重要的代谢产物之一,其形成是肠道内环境中饮食和肠道微生物群之间复杂相互作用的结果[33]。它主要包括甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐,也是介导间歇性禁食益处的重要分子。Chelluboina 等人[34]通过对短暂性大脑中动脉闭塞 C57BL/6 的雄性小鼠进行 6 周的间歇性禁食诱导,发现间歇性禁食改变了小鼠中风以后的 SCFAs 水平。经过间歇性禁食诱导的中风组小鼠乙酸、丙酸、异丁酸、异戊酸、2-甲基丁酸和己酸的水平显著提高。同时在卒中队列的小鼠也观察到了同样的现象,表明 SCFAs 对间歇性禁食介导的缺血耐受性有正向调节作用。短链脂肪酸具有神经保护作用,而间歇性禁食可以调节肠道微生物组成与功能,它被认为可以通过肠神经系统产生 SCFAs 来促进神经保护。Li 等人[35]通过对 C57BL/6 小鼠每隔一天禁食处理,发现禁食导致肠道微生物群组成发生变化,提升了血清乙酸盐和乳酸的水平,并且还上调了罗伊氏乳杆菌和未分类细菌将丙酮酸分解为乙酸盐和乳酸的途径。Liu 等人[36]通过对 db/db II 型糖尿病小鼠进行 28 天间歇性禁食诱导,发现间歇性禁食可以通过肠-代谢物-脑轴来改善 II 型糖尿病的行为障碍,重塑肠道微生物群,并改善与认知功能密切相关的肠道微生物代谢物。此外,作者还分析了小鼠粪便样品中 SCFAs 的浓度,db/db 小鼠经过间歇性禁食 28 天后,乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐的浓度有所改善,而这些脂肪酸已被证明可以保护肠道屏障功能并调节胰岛素的敏感性[37]。为了证明间歇性禁食是否可以通过肠道微生物在代谢益处中受到影响,作者对 db/db 间歇性禁食组进行抗生素治疗以去除肠道微生物,结果发现经过抗生素处理以后的间歇性禁食 db/db 小鼠比先前显著降低了血浆的吲哚丙酸(IPA)和粪便的 SCFAs 水平,表明肠道微生物群及其代谢产物在介导间歇性禁食诱导的神经元效应中起到关键作用。

在短链脂肪酸中,丁酸和丙酸能够激活肠道 L 细胞表面的 G 蛋白偶联受体 GPR41、GPR43,从而刺激胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)和肽 YY(PYY)的分泌。GLP-1 可以促进胰岛素分泌、抑制胃排空和食欲,PYY 则增加饱腹感。此外,丁酸还能通过增强骨骼肌和肝脏的胰岛素信号通路,直接改善胰岛素敏感性[38]。

4.2. 胆汁酸代谢的促进作用

胆汁酸(BAs)是肠道微生物修饰的代谢产物,主要通过激活 G 蛋白偶联胆汁酸受体 Gpbar1 (TGR5)和法尼醇 X 受体(FXR),在胆固醇稳态、葡萄糖和脂质代谢以及调节能量代谢等方面发挥着重要作用[39]。间歇性禁食通过改变了进食时间和周期,显著影响了 BAs 的分泌和代谢循环,而肠道微生物在此过程中扮演了“转化器”的角色。研究表示,8 周极低热量饮食可以降低超重或肥胖女性的肥胖率,这与艰难梭菌丰度的增加有关,而这种菌群变化与 BAs 的减少有关。Lei 等人[40]通过对 C57BL/6 小鼠进行正常喂食和高脂饮食(HFD)12 周,再将小鼠随机分配禁食 8 周,发现间歇性禁食可以改善 HFD 诱发肥胖的胰岛素抵抗,并且间歇性禁食可以显著增加 HFD 诱导肥胖小鼠的胆酸、脱氧胆酸、猪去氧胆酸及其牛磺酸结合的 BAs 水平,其中 12 α -羟基化(12 α -OH) BAs 的比例较高。BAs 通过激活 TGR5 和 FXR 受体来提高胰岛素敏感性,而间歇性禁食诱导血清和小肠内容物中 BAs 的改变,很可能有利于 TGR5 受体的激活。Gregor 等人[41]发现热量限制会导致小鼠肠黏膜中 BAs 浓度升高。作者采用了间歇性禁食和模拟禁食饮食等各种限制性饮食,发现肝脏胆汁酸合成关键酶胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)和替代(CYP27A1)BAs 合成途径的限速酶 mRNA 水平升高,它们参与 BAs 合成。相应地,BAs 合成的负调节因子小异二聚体伴侣(Shp)mRNA 表达降低。同样,Lin 等人[42]通过对雄性 C57BL/6 小鼠喂养高脂肪和高胆固醇(HFHC)饮食 16 周构建非酒精性脂肪性肝炎(NASH)模型,发现间歇性禁食可以显著降低小鼠体重、肝脂肪变性、胰岛素抵抗和小叶炎症。间歇性禁食重塑肠道微生物,增加了粪便和结肠中总 BAs 水平,并且增加肝脏中 CYP7A1 的表达,同时降低回肠中成纤维细胞生长因子 15 和法尼醇 X 受体的表达。该研究证明了间歇性

禁食可以通过促进粪便胆汁酸排泄和调节胆汁酸代谢以缓解 NASH 的进展。

综上所述, 间歇性禁食可以通过改变胆汁酸谱, 调控 TGR5 和 FXR 的活性。其中, 肠道 FXR 信号的抑制与肝脏脂肪变性减少和葡萄糖稳态改善有关, 而 TGR5 的激活可以刺激肠道 L 细胞分泌的 GLP-1, 并促进棕色脂肪组织的产热作用, 增加能量消耗[4]。TGR5 激活可以促进 GLP-1 分泌和能量消耗的作用已被多项研究证实[43][44], 肠道 FXR 抑制的代谢益处也在动物模型中得到了阐明[45]。

4.3. 肠道屏障功能的强化作用

肠道屏障功能障碍是代谢性炎症的核心驱动因素, 间歇性禁食可以通过多种途径来强化这一屏障。间歇性禁食可以促进产丁酸菌的生长, 而丁酸能够刺激杯状细胞产生黏蛋白(MUC2), 增厚保护性粘液层, 从物理隔离肠道菌群与上皮细胞。维持肠道屏障完整性对于控制肠道通透性、预防内毒素血症起着核心作用, 这与糖尿病的病理生理机制有着至为密切的关联。研究证明, 肠道通透性增加会导致炎症以及内毒素血症的增加, 从而引发糖耐量受损。Liu 等人[36]通过评估肠道绒毛长度和杯状细胞数量来研究间歇性禁食对肠道屏障完整性的影响。研究发现, 间歇性禁食可以增加糖尿病小鼠的绒毛长度和肌层厚度, 但是其对杯状细胞数量没有任何改变。并且通过 Ussing Chamber 评估结肠的通透性, 发现间歇性禁食可以防止肠道渗漏, 并且血浆 LPS 水平下降, 在 db/db 糖尿病小鼠中肠道屏障的紧密连接蛋白 claudin-1 表达升高。

肠道屏障功能的强化能有效减少细菌 LPS 进入门静脉循环。LPS 可以通过与 Toll 样受体 4(TLR4)结合, 激活 NF- κ B 等炎症通路, 诱发胰岛素抵抗。间歇性禁食通过减少内毒素血症, 从源头上遏制了代谢性炎症的发生[46]。

4.4. 昼夜节律与菌群节律的同步化

肠道微生物的组成和功能并非一成不变, 而是表现出以 24 小时为周期的动态振荡, 这种规律性波动被称为微生物组的昼夜节律。间歇性禁食特别是限时禁食, 通过将营养摄入限制在固定的时间窗口内, 成为同步化宿主内部生物钟与肠道微生物节律的强大外部 Zeitgeber。

哺乳动物的主生物钟位于下丘脑视交叉上核(SCN), 它接收光信号并协调外周器官(如肝脏、肠道)的生物钟。而肠道上皮细胞和微生物组本身就拥有节律性活动。宿主的生物钟可以通过调节体温、免疫活动、激素分泌(如皮质醇、褪黑素)及饮食行为, 间接影响肠道微生物组的生存环境。更重要的是, 宿主的昼夜节律直接调控肠道内与微生物相互作用基因的表达, 例如抗菌肽的分泌, 从而施加周期性选择压力, 塑造肠道微生物的昼夜波动[47]。反之, 肠道微生物及其代谢产物也能反馈调节宿主生理。例如, SCFAs 和次级胆汁酸等具有节律性波动的微生物代谢产物, 可以影响宿主外周生物钟基因的表达和功能。研究表明, 肠道微生物是宿主昼夜节律基因表达的重要调节因素, 无菌小鼠或经过抗生素处理的小鼠肝脏生物钟基因表达均会出现显著紊乱[48]。

不规律的饮食模式, 如进食时间较晚或频繁摄入热量, 会扰乱宿主生物钟与微生物节律之间的同步性, 从而导致节律失调, 这是代谢性疾病的重要诱因。间歇性禁食通过强制建立规律的进食-禁食周期, 能够有效地重新校准这一系统。Zarrinpar 等人[20]发现随意进食的小鼠肠道微生物的组成和功能(如 DNA 复制通路和碳水化合物代谢)呈现昼夜振荡。但当小鼠的生物钟基因(如 Bmal1 和 Clock)被敲除后, 这种微生物振荡几乎完全消失。然后, 实施限时禁食后, 即使在没有功能性主生物钟的小鼠体内, 肠道微生物的昼夜振荡也能被恢复。这表明进食时间是比宿主中央生物钟更重要的节律驱动因素。Voigt 等人[49]也证明限时禁食同步化的微生物组, 其代谢活动与进食周期更加匹配。在禁食期, 肠道微生物可能转向维持屏障和修复功能, 但在进食窗口期, 它们能更高效地处理摄入的热量, 产生适时的代谢信号(如 SCFAs、

BAAs 等)。这种适时的代谢输出, 有助于优化宿主的能量利用、胰岛素分泌和炎症反应。

综上所述, 间歇性禁食并非直接作用于宿主器官, 而是利用了肠道微生物这一“转化器”作用。通过富集有益菌、增加 SCFAs 产量、重建胆汁酸代谢谱、强化肠道屏障并同步生物节律, 间歇性禁食经由“脑-肠-代谢轴”系统地改善了宿主的能量稳态、炎症状态和胰岛素敏感性, 最终介导了其代谢健康的保护作用。

5. 总结与展望

间歇性禁食通过重塑肠道微生物的结构与功能, 从而介导其代谢保护作用。IF 并非一个简单的能量限制工具, 而是一种能够动态调控肠道微生物的强大干预策略。其核心作用在于通过周期性营养供应, 富集有益微生物(如阿克曼氏菌、产丁酸盐菌等), 促进短链脂肪酸、次级胆汁酸等有益代谢物的产生, 并通过“肠-代谢物-器官轴”多维度地改善宿主生理, 包括增强胰岛素敏感性、强化肠道屏障、减轻代谢性炎症及同步化生物节律。

尽管当前研究取得了显著进展, 但仍面临诸多问题和挑战。宿主体对 IF 的肠道微生物和代谢反应存在显著差异, 未来研究需深入探索影响宿主体反应的关键因素(如基线菌群、遗传背景等), 为实现个性化 IF 方案奠定基础。此外, 如何将研究发现转化为可推广的、有效的临床或公共卫生干预措施是关键。探索 IF 与益生元、益生菌或特定膳食模式的协同效应, 可能会为未来产生更具普适性和效力的健康促进策略。

参考文献

- [1] Lamos, E.M., Malek, R. and Munir, K.M. (2020) Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *The New England Journal of Medicine*, **382**, Article 1771. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001176>
- [2] Khan, M.N., Khan, S.I., Rana, M.I., Ayyaz, A., Khan, M.Y. and Imran, M. (2022) Intermittent Fasting Positively Modulates Human Gut Microbial Diversity and Ameliorates Blood Lipid Profile. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article 922727. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.922727>
- [3] Guo, Y., Luo, S., Ye, Y., Yin, S., Fan, J. and Xia, M. (2021) Intermittent Fasting Improves Cardiometabolic Risk Factors and Alters Gut Microbiota in Metabolic Syndrome Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, 64-79. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa644>
- [4] Patterson, R.E. and Sears, D.D. (2017) Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annual Review of Nutrition*, **37**, 371-393. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064634>
- [5] Cienfuegos, S., Gabel, K., Kalam, F., Ezpeleta, M., Wiseman, E., Pavlou, V., *et al.* (2020) Effects of 4- and 6-H Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity. *Cell Metabolism*, **32**, 366-378.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.018>
- [6] Longo, V.D. and Panda, S. (2016) Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metabolism*, **23**, 1048-1059. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.001>
- [7] Dabke, K., Hendrick, G. and Devkota, S. (2019) The Gut Microbiome and Metabolic Syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 4050-4057. <https://doi.org/10.1172/jci129194>
- [8] Lynch, S.V. and Pedersen, O. (2016) The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *New England Journal of Medicine*, **375**, 2369-2379. <https://doi.org/10.1056/nejmra1600266>
- [9] Rothschild, D., Weissbrod, O., Barkan, E., Kurilshikov, A., Korem, T., Zeevi, D., *et al.* (2018) Environment Dominates over Host Genetics in Shaping Human Gut Microbiota. *Nature*, **555**, 210-215. <https://doi.org/10.1038/nature25973>
- [10] Cani, P.D. (2018) Human Gut Microbiome: Hopes, Threats and Promises. *Gut*, **67**, 1716-1725. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316723>
- [11] Mattson, M.P., Longo, V.D. and Harvie, M. (2017) Impact of Intermittent Fasting on Health and Disease Processes. *Ageing Research Reviews*, **39**, 46-58. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>
- [12] Harvie, M. and Howell, A. (2017) Potential Benefits and Harms of Intermittent Energy Restriction and Intermittent Fasting Amongst Obese, Overweight and Normal Weight Subjects—A Narrative Review of Human and Animal Evidence. *Behavioral Sciences*, **7**, Article 4. <https://doi.org/10.3390/bs7010004>

- [13] Mattison, J.A., Colman, R.J., Beasley, T.M., Allison, D.B., Kemnitz, J.W., Roth, G.S., *et al.* (2017) Caloric Restriction Improves Health and Survival of Rhesus Monkeys. *Nature Communications*, **8**, Article No. 14063. <https://doi.org/10.1038/ncomms14063>
- [14] Di Francesco, A., Di Germanio, C., Bernier, M. and de Cabo, R. (2018) A Time to Fast. *Science*, **362**, 770-775. <https://doi.org/10.1126/science.aau2095>
- [15] Varady, K.A., Dam, V.T., Klempel, M.C., Horne, M., Cruz, R., Kroeger, C.M., *et al.* (2015) Effects of Weight Loss via High Fat Vs. Low Fat Alternate Day Fasting Diets on Free Fatty Acid Profiles. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 7561. <https://doi.org/10.1038/srep07561>
- [16] Sutton, E.F., Beyl, R., Early, K.S., Cefalu, W.T., Ravussin, E. and Peterson, C.M. (2018) Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metabolism*, **27**, 1212-1221.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.010>
- [17] Lessan, N. and Ali, T. (2019) Energy Metabolism and Intermittent Fasting: The Ramadan Perspective. *Nutrients*, **11**, Article 1192. <https://doi.org/10.3390/nu11051192>
- [18] Fanti, M., Mishra, A., Longo, V.D. and Brandhorst, S. (2021) Time-Restricted Eating, Intermittent Fasting, and Fasting-Mimicking Diets in Weight Loss. *Current Obesity Reports*, **10**, 70-80. <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00424-2>
- [19] Paukkonen, I., Törrönen, E., Lok, J., Schwab, U. and El-Nezami, H. (2024) The Impact of Intermittent Fasting on Gut Microbiota: A Systematic Review of Human Studies. *Frontiers in Nutrition*, **11**, Article 1342787. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1342787>
- [20] Zarrinpar, A., Chaix, A., Yooseph, S. and Panda, S. (2014) Diet and Feeding Pattern Affect the Diurnal Dynamics of the Gut Microbiome. *Cell Metabolism*, **20**, 1006-1017. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.11.008>
- [21] Olsen, M.K., Choi, M.H., Kulseng, B., Zhao, C. and Chen, D. (2017) Time-Restricted Feeding on Weekdays Restricts Weight Gain: A Study Using Rat Models of High-Fat Diet-Induced Obesity. *Physiology & Behavior*, **173**, 298-304. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.02.032>
- [22] Delahaye, L.B., Bloomer, R.J., Butawan, M.B., Wyman, J.M., Hill, J.L., Lee, H.W., *et al.* (2018) Time-Restricted Feeding of a High-Fat Diet in Male C57BL/6 Mice Reduces Adiposity but Does Not Protect against Increased Systemic Inflammation. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, **43**, 1033-1042. <https://doi.org/10.1139/apnm-2017-0706>
- [23] Duncan, M.J., Smith, J.T., Narbaiza, J., Mueez, F., Bustle, L.B., Qureshi, S., *et al.* (2016) Restricting Feeding to the Active Phase in Middle-Aged Mice Attenuates Adverse Metabolic Effects of a High-Fat Diet. *Physiology & Behavior*, **167**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.08.027>
- [24] Varady, K.A., Cienfuegos, S., Ezpeleta, M. and Gabel, K. (2021) Cardiometabolic Benefits of Intermittent Fasting. *Annual Review of Nutrition*, **41**, 333-361. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-052020-041327>
- [25] 陈语涵, 郑萍. 间歇性禁食对动物肠道健康的影响研究进展[J]. 动物营养学报, 2024, 36(4): 2143-2154.
- [26] 陈晓瑜. 间歇性禁食对普通饮食和高脂饮食小鼠代谢健康和肠道菌群的影响[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- [27] 张雪晴, 吴斌. 间歇性禁食对肥胖个体代谢与免疫的影响及作用机制研究进展[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(2): 272-276.
- [28] Varady, K.A., Roohk, D.J., McEvoy-Hein, B.K., Gaylinn, B.D., Thorner, M.O. and Hellerstein, M.K. (2008) Modified Alternate-Day Fasting Regimens Reduce Cell Proliferation Rates to a Similar Extent as Daily Calorie Restriction in Mice. *The FASEB Journal*, **22**, 2090-2096. <https://doi.org/10.1096/fj.07-098178>
- [29] Gabel, K., Marcell, J., Cares, K., Kalam, F., Cienfuegos, S., Ezpeleta, M., *et al.* (2020) Effect of Time Restricted Feeding on the Gut Microbiome in Adults with Obesity: A Pilot Study. *Nutrition and Health*, **26**, 79-85. <https://doi.org/10.1177/0260106020910907>
- [30] Cignarella, F., Cantoni, C., Ghezzi, L., Salter, A., Dorsett, Y., Chen, L., *et al.* (2018) Intermittent Fasting Confers Protection in CNS Autoimmunity by Altering the Gut Microbiota. *Cell Metabolism*, **27**, 1222-1235.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.006>
- [31] Ozkul, C., Yalinay, M. and Karakan, T. (2019) Islamic Fasting Leads to an Increased Abundance of Akkermansia Muciniphila and Bacteroides Fragilis Group: A Preliminary Study on Intermittent Fasting. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, **30**, 1030-1035. <https://doi.org/10.5152/tjg.2019.19185>
- [32] Beli, E., Yan, Y., Moldovan, L., Vieira, C.P., Gao, R., Duan, Y., *et al.* (2018) Restructuring of the Gut Microbiome by Intermittent Fasting Prevents Retinopathy and Prolongs Survival in db/db Mice. *Diabetes*, **67**, 1867-1879. <https://doi.org/10.2337/db18-0158>
- [33] Morrison, D.J. and Preston, T. (2016) Formation of Short Chain Fatty Acids by the Gut Microbiota and Their Impact on Human Metabolism. *Gut Microbes*, **7**, 189-200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>
- [34] Chelluboina, B., Cho, T., Park, J., Mehta, S.L., Bathula, S., Jeong, S., *et al.* (2024) Intermittent Fasting Induced Cerebral

- Ischemic Tolerance Altered Gut Microbiome and Increased Levels of Short-Chain Fatty Acids to a Beneficial Phenotype. *Neurochemistry International*, **178**, Article 105795. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2024.105795>
- [35] 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>
- [36] Liu, Z., Dai, X., Zhang, H., Shi, R., Hui, Y., Jin, X., *et al.* (2020) Gut Microbiota Mediates Intermittent-Fasting Alleviation of Diabetes-Induced Cognitive Impairment. *Nature Communications*, **11**, Article No. 855. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14676-4>
- [37] Udayappan, S., Manneras-Holm, L., Chaplin-Scott, A., Belzer, C., Herrema, H., Dallinga-Thie, G.M., *et al.* (2016) Oral Treatment with *Eubacterium Hallii* Improves Insulin Sensitivity in db/db Mice. *npj Biofilms and Microbiomes*, **2**, Article No. 16009. <https://doi.org/10.1038/npjbiofilms.2016.9>
- [38] Canfora, E.E., Meex, R.C.R., Venema, K. and Blaak, E.E. (2019) Gut Microbial Metabolites in Obesity, NAFLD and T2DM. *Nature Reviews Endocrinology*, **15**, 261-273. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0156-z>
- [39] Fiorucci, S., Mencarelli, A., Palladino, G. and Cipriani, S. (2009) Bile-Acid-Activated Receptors: Targeting TGR5 and Farnesoid-X-Receptor in Lipid and Glucose Disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*, **30**, 570-580. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.08.001>
- [40] Lei, S., Liu, G., Wang, S., Zong, G., Zhang, X., Pan, L., *et al.* (2024) Intermittent Fasting Improves Insulin Resistance by Modulating the Gut Microbiota and Bile Acid Metabolism in Diet-Induced Obesity. *Molecular Nutrition & Food Research*, **68**, e24004541. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202400451>
- [41] Gregor, A., Panteva, V., Bruckberger, S., Auñón-Lopez, A., Blahova, S., Blahova, V., *et al.* (2024) Energy and Macronutrient Restriction Regulate Bile Acid Homeostasis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **124**, Article 109517. <https://doi.org/10.1016/j.jnubio.2023.109517>
- [42] Lin, X., Zhu, X., Xin, Y., Zhang, P., Xiao, Y., He, T., *et al.* (2023) Intermittent Fasting Alleviates Non-Alcoholic Steatohepatitis by Regulating Bile Acid Metabolism and Promoting Fecal Bile Acid Excretion in High-Fat and High-Cholesterol Diet Fed Mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, **67**, Article 2200595. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200595>
- [43] Katsuma, S., Hirasawa, A. and Tsujimoto, G. (2005) Bile Acids Promote Glucagon-Like Peptide-1 Secretion through TGR5 in a Murine Enteroendocrine Cell Line Stc-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **329**, 386-390. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.01.139>
- [44] Watanabe, M., Houten, S.M., Matak, C., Christoffolete, M.A., Kim, B.W., Sato, H., *et al.* (2006) Bile Acids Induce Energy Expenditure by Promoting Intracellular Thyroid Hormone Activation. *Nature*, **439**, 484-489. <https://doi.org/10.1038/nature04330>
- [45] Jiang, C., Xie, C., Lv, Y., Li, J., Krausz, K.W., Shi, J., *et al.* (2015) Intestine-Selective Farnesoid X Receptor Inhibition Improves Obesity-Related Metabolic Dysfunction. *Nature Communications*, **6**, Article No. 10166. <https://doi.org/10.1038/ncomms10166>
- [46] Clemente-Suárez, V.J., Mielgo-Ayuso, J., Martín-Rodríguez, A., Ramos-Campo, D.J., Redondo-Flórez, L. and Tórrero-Aguilera, J.F. (2022) The Burden of Carbohydrates in Health and Disease. *Nutrients*, **14**, Article 3809. <https://doi.org/10.3390/nu14183809>
- [47] Thaïss, C.A., Zeevi, D., Levy, M., Zilberman-Schapira, G., Suez, J., Tengeler, A.C., *et al.* (2014) Transkingdom Control of Microbiota Diurnal Oscillations Promotes Metabolic Homeostasis. *Cell*, **159**, 514-529. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.048>
- [48] Leone, V., Gibbons, S.M., Martinez, K., Hutchison, A.L., Huang, E.Y., Cham, C.M., *et al.* (2015) Effects of Diurnal Variation of Gut Microbes and High-Fat Feeding on Host Circadian Clock Function and Metabolism. *Cell Host & Microbe*, **17**, 681-689. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.006>
- [49] Voigt, R.M., Forsyth, C.B., Green, S.J., Engen, P.A. and Keshavarzian, A. (2016) Circadian Rhythm and the Gut Microbiome. In: *International Review of Neurobiology*, Elsevier, 193-205. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2016.07.002>