

肠道菌群在肥胖及相关的代谢性疾病发生发展中的地位和作用^{*}

张晨虹 赵立平^{**}

(上海交通大学系统生物医学研究院, 上海 200240)

摘要: 肥胖及相关的代谢性疾病近年来已经成为威胁全球的公共健康问题。越来越多的证据表明, 与人类共生的肠道菌群不仅在消化、免疫和抗病方面有不可替代的作用, 而且与非传染性的代谢失调相关, 特别是其可以通过调节宿主脂肪吸收存储相关的基因, 影响后者的能量平衡。因此, 肠道菌群可能是在膳食结构变化与人的遗传体质的相互作用下导致肥胖等代谢性疾病发生的一个重要环节。对该环节的深入研究, 可能带来代谢性疾病预防和控制策略的革命性的变化。

关键词: 肠道菌群; 肥胖; 代谢性疾病

中图分类号: Q939.121 **文献标识码:** A

Unraveling the roles of Gut microbiota in predisposition to and progression of obesity and related metabolic disorders

Zhang Chenhong, Zhao Liping

(Shanghai Center for Systems Biomedicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China)

Abstract: The prevalence of obesity-related metabolic disorders has become a challenge to public health around the world. Recent evidences indicates that gut microbiota can help digest otherwise undigestible food components and regulate host fat storage genes, may thus play an important mediating role between diet, life style and host genetics in development of obesity and eventually many forms of metabolic diseases. Research along this line may lead to discovery of new therapeutic targets and revolutionary strategies for predictive, preventive and personalized management of metabolic disorders.

Key words: Gut microbiota; obesity; metabolic disorders

根据世界卫生组织 (WTO) 2006 年公布的数据, 全球已经有超过 10 亿的成年人超重 (BMI 在 25.0- 29.9kg/m²^[1]), 其中有 3 亿人为肥胖症患者 (BMI 超过 30kg/m²^[1])。发达国家和发展中国家肥

胖人口的比例都在不断上升, 肥胖已经成为威胁全人类的疾病, 并且与肥胖相关的代谢失调疾病如 2 型糖尿病、冠心病、动脉粥样硬化及非酒精性脂肪肝等的发生率也不断增加^[2-7]。如何遏制和治

收稿日期: 2007- 09- 18 修订日期: 2007- 09- 23

^{*} 国家自然科学基金重点项目 (30730005)

^{**} 通讯作者, E- mail: lpzhao@sjtu.edu.cn

作者简介: 赵立平 (1962-), 男, 博士, 教授, 主要从事微生物分子生态学和生态基因组学研究; 张晨虹 (1983-), 女, 博士生, 研究方向为肠道分子生态学。

疗肥胖及相关代谢性疾病, 成为亟待解决的公共健康问题。肥胖的发生是宿主的遗传特性与高脂饮食和缺乏体力活动的生活方式共同作用的结果^[8-11]。通过影响基因来治疗肥胖目前难以实现, 而大多数肥胖患者也难以长期坚持严格的膳食治疗^[12]。因此, 寻找新的治疗“靶点”非常必要, 近年来, 越来越多的科学家把目光对准了与人体能量代谢、储存密切相关的肠道菌群。

与人类共生的微生物数量庞大, 主要分布在人类的皮肤、口腔、胃肠道中, 其中肠道是这个复杂生物区系的“大本营”。正常成年人的肠道内的微生物总重量有 1~2 公斤, 包含约 500~1000 不同的种类, 其细胞总量几乎是人体自身细胞的 10 倍, 其编码的基因数量至少是人体自身基因的 100 倍^[13, 14]。如此数量庞大的微生物群体, 通过长期的协同进化, 已经成为人体密不可分的一个共存的“环境”因素, 其地位与作用相当于后天获得的一个重要“器官”^[15]。肠道菌群的基因组信息的总和被称为“肠道元基因组”(gut metagenome), 是控制人体健康的“人类第二基因组”。与人的基因组一起, 通过与环境条件的相互作用, 影响着人体的生理代谢。因此, 人体是一个由大量真核细胞与原核细胞共同构成的复杂系统, 正如诺贝尔奖获得者 Lederberg 形容的“超级生物体 (superorganism)”^[16]。

在人体内, 肠道菌群主要由 9 个门的细菌 (Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Cyanobacteria, Spirochaetes, VadinBE97) 和一种古菌 (Methanobrevibacter smithii) 组成^[17], 其中 Firmicutes 和 Bacteroidetes 占绝对优势 (>98%)^[14]。小鼠的肠道菌群也有类似的分布和数目, 仅 Fusobacteria 未检测到, 而 TM7 为其特有。与其他生态系统的菌群比较, 如土壤 (至少有 20 个门的细菌)^[18], 肠道菌群的多样性大为减少, 显

示出对特定环境的适应。肠道菌群的 16S rDNA 序列数据显示出高阶分类单元数目相对较少, 但种及以下高多样性的特点, 在系统进化树上表现出稀疏的进化直线和丰富的末端分叉^[19]。这样的扇形结构代表了典型的肠道菌群结构^[20]。

与人体共生、共进化的肠道菌群在人体的生理代谢活动中发挥着重要的作用。很早人们就认识到肠道微生物区系的一个主要的代谢功能就是发酵那些不能被小肠吸收的食物残渣和上皮细胞分泌的内生黏液^[21]。肠道内微生物群落的基因多样性为这个复杂系统提供了很多宿主不具备的酶和生化代谢通路, 使其可以通过发酵降解多糖和没有被吸收的寡糖来产生能量, 而代谢的终极产物是短链脂肪酸^[22]。这些复杂代谢活动的结果是产生能被宿主吸收和利用的能量和底物, 并且为微生物自身的生长和增殖提供能量和营养物质。另外, 肠道细菌还参与了维生素的合成及各种离子如钙、镁、铁的吸收^[21, 23]。肠道细菌代谢产生的短链脂肪酸的一个主要作用就是可以营养肠上皮细胞, 很多相关的研究也认为肠道内的细菌与宿主之间的相互作用在很大程度上影响了肠上皮的分化^[24, 25]。除了在营养和消化方面的作用, 肠道菌群对于宿主所起到的免疫和防病功能也被很多研究所证实。宿主与肠道内的细菌在粘膜表面进行的交流对于免疫系统的建立和发展起到十分重要的“教育”作用^[26], 人们在建立动物模型研究免疫细胞记忆机制的时候发现肠道菌与上皮细胞、肠淋巴组织之间的复杂关系与免疫记忆有很密切的关联^[27-29]。在成年人体中, 免疫系统也会受到肠道细菌与宿主之间的相互作用的影响^[30, 31]。人肠道共生的微生物在不停地对外界环境做出调整来避开宿主的免疫反应^[32]。另一方面, 宿主体内定植的正常微生物是抵抗外源微生物定植的重要防线, 对于机体组织免受外来病原菌的侵袭具有很重要的

保护作用^[33-36]。肠道菌群与宿主免疫系统之间的关系失调是包括肥胖和各类代谢性疾病在内的很多复杂疾病的重要特征。

近年来, 肠道菌群对人体健康的影响日益引起国际上的重视, 越来越多的研究显示, 正常菌群不仅在消化、免疫和抗病方面有诸多不可替代的作用, 而肠道菌群结构的改变与失衡更是与多种非感染性疾病, 特别是慢性代谢性病的发生密切相关。英国帝国理工大学的科学家、代谢组学的倡导者 Nicholson 的研究小组 2007 年发表的学术论文指出, 肠道菌群与宿主的代谢活动密切相关。他们以小鼠为模型, 用自上而下的系统生物学 (a top-down systems biology) 的方法揭示了宿主代谢谱与其肠道菌群结构有着显著的相关性^[37]。以研究肠道菌群的结构变化作为切入点来探讨营养与肥胖和相关的代谢性疾病发生的关系已经成为最近国际上的一个研究热点。

肠道菌群不仅能够如上文所述帮助消化利用宿主自己不能利用的营养物质, 使宿主获得更多能量, 更令人兴奋的是, 研究发现菌群可以直接调节宿主脂肪存储组织的基因表达活性, 使宿主增加脂肪的积累。美国的 Jeffery I. Gordon 领导的小组通过对无菌小鼠 (GF) 和肠道内定植正常菌群的普通小鼠 (CONV-R) 的比较, 研究肠道菌群对宿主的代谢, 特别是对脂肪存储的影响。在给予相同的多糖丰富的食物 (57% 碳水化合物, 5% 脂肪) 的情况下, CONV-R 小鼠与 GF 小鼠相比, 身体脂肪总量增加 42%, 而每天食物消耗却减少 29%^[15]。这组数据似乎只是证实了肠道菌群能够帮助宿主消化多糖而获得更多的能量^[38]。但接下来的分析却证实了肠道菌群与宿主脂肪代谢的关系决不仅限于此。CONV-R 小鼠相对 GF 小鼠身体脂肪总量增加反映的是脂肪细胞显著的过度肥大, 而非其数量的增加^[15]。菌群的定植增加了宿主

肠道内葡萄糖的吸收以及血清中的葡萄糖和胰岛素含量^[15], 从而影响了两种基础转录因子 - ChREBP 和 SREBP-1, 进而诱导了肝脏的脂肪合成^[15, 39, 40]。微生物发酵产生的短链脂肪酸可以刺激肝脏中脂肪代谢相关的酶^[41]。甘油三酯通过低密度脂蛋白 (LPL) 的中介作用, 从肝脏进入循环系统, 进而被脂肪细胞吸收^[42, 43]。肠上皮细胞可以产生一种 LPL 的抑制因子——禁食诱导脂肪细胞因子 (Faif), 而肠道菌群能够调控 Faif 的表达^[15]。通过比较 GF 及 CONV-R 的野生型和 Faif-/- 小鼠, 证实了 Faif 是体内具有重要生理作用的 LPL 调控因子, 而且是菌群诱导的脂肪存储 (肥胖) 增加的重要中介因子^[15]。这个小组在 2007 年最新的研究中解释了 GF 小鼠能够抵抗饮食诱导的肥胖的机理, 涉及到两个独立的调控脂肪酸代谢的途径: (1) Faif 的水平升高, 诱导了过氧化物酶体增殖物激活受体辅助激活因子 Pgc-1 ——与棕色脂肪细胞的分化及其生理功能关系密切的辅助转录激活因子; (2) 提高了 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) ——控制细胞能量代谢的关键酶——的活性^[44]。这个发现有力的支持了肠道菌群能够调控宿主能量平衡的观点, 强调了其在人类这样的“超级生物体”的生理代谢中的地位。

而肥胖对宿主肠道微生态产生很大影响, 肠道菌群的数量与组成会发生很大改变。一方面, 肥胖个体的肠内细菌过度生长可能性较高, 主要可能与肥胖改变了肠的运动性有关, 比如肥胖病人易患肠易激综合症和假性结肠梗阻^[45, 46]。还有证据表明, 由于肥胖改变了机体对某些神经肽如缩胆囊肽、铃蟾肽等的敏感性, 从而影响了肠的运动性^[47, 48]。肠道菌群可以产生和代谢乙醇^[49, 50], 对宿主乙醇代谢的研究可以证明肥胖个体肠内细菌的过度生长。遗传型肥胖的 ob/ob 型小鼠与瘦型小鼠相比, 其呼出的气体中乙醇含量较高, 而对肥胖患

者的临床研究中也得出相一致的结论^[51, 52]。另一方面,肥胖会改变肠道菌群结构和组成。Gordon 和他的同事分析了 5088 个来自于相同饮食结构的遗传性肥胖小鼠 (ob/ob) 和瘦型小鼠 (ob/+, +/+) 肠道末端微生物的 16S rRNA 基因序列,发现肥胖小鼠肠道中拟杆菌门细菌的丰度下降 50%,而厚壁菌门细菌的比例升高^[19]。若将肥胖小鼠的肠道菌群移植至野生型无菌小鼠体内,会增加后者从食物中摄取的能量而引起肥胖^[53]。因此肥胖表型可以随菌群在不同个体间发生转移,菌群元基因组对肥胖表型的贡献可见十分重要。对人体的研究获得与动物实验一致的结果,12 名肥胖患者在坚持减肥食谱 1 年,体重明显下降后,他们肠道中的拟杆菌门微生物的丰度逐渐升高,而厚壁菌门微生物的比例下降^[54]。

多种代谢性疾病如冠心病、动脉粥样硬化、糖尿病、非酒精性脂肪肝等都与肥胖密切相关,肥胖患者中这些代谢性疾病的发病率高于体重正常的人^[55]。这些代谢性疾病的发生发展是否也与肠道菌群有关呢?近来,很多研究者在研究代谢性疾病时,都注意到了肠道菌群在这些疾病中的作用。糖尿病是由于血糖自平衡失调而表现高血糖症状的慢性综合疾病,在发病过程中碳水化合物和脂肪代谢紊乱,影响全身各器官组织的正常生理活动。

型糖尿病的发病过程较为复杂,形成时间较长,是一种常见的与肥胖、衰老、久坐不动的生活习惯和遗传倾向性相关的疾病。肠道菌群作为一种“内化的”环境因素,参与这种后天发生的代谢疾病是容易理解的。前文提到的 Gordon 小组报道的肠道菌群在调节宿主脂肪吸收存储的研究中,葡萄糖耐受试验提示了相比无菌小鼠,正常饲养的小鼠更容易发生胰岛素抵抗^[15]。Nature Immunology 在 2004 年刊登的论文指出,肠道细菌 B.thetaiotaomicron 可以调节宿主体内 PPAR- 受体的

转运和活性,因而可能与胰岛素抵抗的发生和型糖尿病的发展有关^[56]。非酒精性脂肪肝 Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种肝组织病理学改变但无过量饮酒史的临床综合征,与失代偿期肝硬化、肝功能衰竭、原发性肝癌的发生密切相关。而肥胖导致亚临床炎症是非酒精脂肪肝的高风险因子之一。英国科学家的研究数据显示,肠道菌群可能在 NAFLD 的发生发展中扮演了相当重要的角色。Dumas 等人对一种饮食诱导易发葡萄糖代谢异常和脂肪肝的小鼠 (129S6) 进行血液和尿液代谢组学研究时,发现这个品系的小鼠易发葡萄糖代谢异常和脂肪肝与其胆碱代谢紊乱有关,而胆碱的代谢是由肠道菌群和宿主的酶协同作用完成的。在高脂食物诱导下,这种小鼠的肠道菌群将胆碱转化为甲胺,因而降低了胆碱的生物活性,如同缺乏胆碱的膳食结构的影响类似,会导致 NAFLD 的发生^[57]。

人体肠道内存在的这个几乎是世界上密度最高的微生物群落,在宿主的生理代谢活动中有着不可替代的作用。尤其是肠道菌群在宿主代谢活动中,影响着宿主脂肪的代谢和储存,调控了宿主能量平衡。肠道菌群可能是在膳食结构变化与人的遗传体质的相互作用下导致肥胖及相关的代谢性疾病发生的一个重要环节。对于这个中间环节的深入研究,很有可能使我们对肥胖等代谢性疾病的发生、发展的机理取得全新的认识,进而引起诊断、预测、预警和治疗的根本性变化。

参考文献

- [1] Kuczmarski R J, Flegal KM. Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States. *Am J Clin Nutr*, 2000. 72 (5): p. 1074-1081.
- [2] Yamagishi S, K. Nakamura, and H. Inoue, Acarbose is a promising therapeutic strategy for the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Med Hy-*

- potheses, 2005. 65(2): p. 377- 379.
- [3] Fagot- Campagna A. et al. Diabetes, impaired fasting glucose, and elevated HbA1c in U.S. adolescents the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*, 2001. 24(5): p. 834- 837.
- [4] Pan, W.H., et al., Body mass index and obesity- related metabolic disorders in Taiwanese and US whites and blacks implications for definitions of overweight and obesity for Asians *Am J Clin Nutr*, 2004. 79(1): p. 31- 39.
- [5] Hedley, A.A., et al., Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults 1999- 2002. *Jama*, 2004. 291(23): p. 2847- 2850.
- [6] Flegal, K.M., et al., Estimating deaths attributable to obesity in the United States *Am J Public Health*, 2004. 94(9): p. 1486- 1489.
- [7] Flegal, K.M., C.L. Ogden, and M.D. Carroll, Prevalence and trends in overweight in Mexican - american adults and children. *Nutr Rev*, 2004. 62 (7 Pt 2): p. S144- 148.
- [8] Beynen, A.C., M.B. Katan, and L.F. Van Zutphen, Hypo- and hyperresponders individual differences in the response of serum cholesterol concentration to changes in diet. *Adv Lipid Res*, 1987. 22: p. 115- 171.
- [9] Hopkins P.N., Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta- analysis and review. *Am J Clin Nutr*, 1992. 55(6): p. 1060- 1070.
- [10] Krauss R.M. and D.M. Dreon, Low- density- lipoprotein subclasses and response to a low- fat diet in healthy men. *Am J Clin Nutr*, 1995. 62(2): S478- 487.
- [11] Dreon, D.M., et al., Low- density lipoprotein subclass patterns and lipoprotein response to a reduced- fat diet in men. *Faseb J*, 1994. 8(1): 121- 126.
- [12] Friedman, J.M., Modern science versus the stigma of obesity. *Nat Med*, 2004. 10(6): p. 563- 9.
- [13] Xu, J., et al., A genomic view of the human- *Bacteroides thetaotaomicron* symbiosis *Science*, 2003. 299 (5615): p. 2074- 2076.
- [14] Eckburg, P.B., et al., Diversity of the human intestinal microbial flora *Science*, 2005. 308(5728): p. 1635- 1638.
- [15] Backhed, F., et al., The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. 101(44): p. 15718- 15723.
- [16] Hooper, L.V. and J.I. Gordon, Commensal host- bacterial relationships in the gut. *Science*, 2001. 292(5519): p. 1115- 1118.
- [17] Backhed, F., et al., Host- bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 2005. 307(5717): p. 1915- 1920.
- [18] Dunbar, J., et al., Empirical and theoretical bacterial diversity in four Arizona soils *Appl Environ Microbiol*, 2002. 68(6): p. 3035- 3045.
- [19] Ley, R.E., et al., Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. 102(31): p. 11070- 11075.
- [20] Ley, R.E., D.A. Peterson, and J.I. Gordon, Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 2006. 124(4): p. 837- 848.
- [21] Roberfroid, M.B., et al., Colonic microflora: nutrition and health. Summary and conclusions of an International Life Sciences Institute (ILSI) [Europe] workshop held in Barcelona, Spain. *Nutr Rev*, 1995. 53(5): p. 127- 130.
- [22] Cummings JH., et al., Digestion and physiological properties of resistant starch in the human large bowel. *Br J Nutr*, 1996. 75(5): p. 733- 747.
- [23] Conly, J.M., et al., The contribution of vitamin K2 (menaquinones) produced by the intestinal microflora to human nutritional requirements for vitamin K. *Am J Gastroenterol*, 1994. 89(6): p. 915- 923.
- [24] Alam, M., T. Midtvedt, and A. Uribe, Differential cell kinetics in the ileum and colon of germfree rats *Scand J Gastroenterol*, 1994. 29(5): p. 445- 451.
- [25] Frankel, W.L., et al., Mediation of the trophic effects of short- chain fatty acids on the rat jejunum and colon. *Gastroenterology*, 1994. 106(2): p. 375- 380.
- [26] Brandtzaeg, P., et al., Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa humoral immunity and intraepithelial lymphocytes *Gastroenterology*, 1989. 97 (6): p. 1562- 1584.
- [27] Falk, P.G., et al., Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology. *Microbiol Mol Biol Rev*, 1998. 62(4): p. 1157- 1170.
- [28] Umesaki, Y., et al., Expansion of alpha beta T- cell receptor- bearing intestinal intraepithelial lymphocytes after microbial colonization in germ- free mice and its independence from thymus *Immunology*, 1993. 79(1): p. 32- 37.
- [29] Butler, J.E., et al., Antibody repertoire development in fetal and newborn piglets III. Colonization of the gastrointestinal tract selectively diversifies the preimmune repertoire in mucosal lymphoid tissues *Immunology*, 2000. 100(1): p. 119- 130.
- [30] Moreau, M.C. and V. Gaboriau- Routhiau, The absence of gut flora, the doses of antigen ingested and aging affect the long- term peripheral tolerance induced by ovalbumin feeding in mice. *Res Immunol*, 1996. 147(1): p. 49- 59.
- [31] Sudo, N., et al., The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol*, 1997. 159(4): p. 1739- 1745.
- [32] Krinos, C.M., et al., Extensive surface diversity of a

- commensal microorganism by multiple DNA inversions Nature, 2001. 414(6863): p. 555- 558.
- [33] Baba, E., et al., The role of intestinal microflora on the prevention of Salmonella colonization in gnotobiotic chickens Poult Sci, 1991. 70(9): p. 1902- 1907.
- [34] Bernet, M.F., et al., Lactobacillus acidophilus LA 1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria Gut, 1994. 35(4): p. 483- 489.
- [35] Hooper, L.V., et al., A molecular sensor that allows a gut commensal to control its nutrient foundation in a competitive ecosystem. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. 96(17): p. 9833- 8.
- [36] Brook, I., Bacterial interference. Crit Rev Microbiol, 1999. 25(3): p. 155- 172.
- [37] Martin, F.P., et al., A top-down systems biology view of microbiome-mammalian metabolic interactions in a mouse model. Mol Syst Biol, 2007. 3: p. 112.
- [38] Yamanaka, M., T. Nomura, and M. Kametaka, Influence of intestinal microbes on heat production in germ-free, gnotobiotic and conventional mice. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 1977. 23(3): p. 221- 226.
- [39] Towle, H.C., Glucose and cAMP: adversaries in the regulation of hepatic gene expression. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. 98(24): p. 13476- 13478.
- [40] Dentin, R., et al., Hepatic glucokinase is required for the synergistic action of ChREBP and SREBP- 1c on glycolytic and lipogenic gene expression. J Biol Chem, 2004. 279(19): p. 20314- 20326.
- [41] Rolandelli, R.H., et al., The effect of pectin on hepatic lipogenesis in the enterally-fed rat. J Nutr, 1989. 119(1): p. 89- 93.
- [42] Haemmerle, G., et al., Hormone-sensitive lipase deficiency in mice causes diglyceride accumulation in adipose tissue, muscle, and testis J Biol Chem, 2002. 277(7): p. 4806- 4815.
- [43] Haemmerle, G., et al., Hormone-sensitive lipase deficiency in mice changes the plasma lipid profile by affecting the tissue-specific expression pattern of lipoprotein lipase in adipose tissue and muscle. J Biol Chem, 2002. 277(15): p. 12946- 12952.
- [44] Backhed, F., et al., Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. 104(3): p. 979- 984.
- [45] Crowell, M.D., L.J Cheskin, and F. Musid, Prevalence of gastrointestinal symptoms in obese and normal weight binge eaters Am J Gastroenterol, 1994. 89(3): p. 387- 391.
- [46] O'Malley, K.J., et al., Acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome) after renal transplantation. Am J Surg, 1999. 177(6): p. 492- 496.
- [47] Fink, H., et al., Major biological actions of CCK- - a critical evaluation of research findings Exp Brain Res, 1998. 123(1- 2): p. 77- 83.
- [48] Lieveør, R.J., et al., Obese women are less sensitive for the satiety effects of bombesin than lean women. Eur J Clin Nutr, 1998. 52(3): p. 207- 212.
- [49] Ludwig, J., et al., Nonalcoholic steatohepatitis Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc, 1980. 55(7): p. 434- 438.
- [50] Nosova, T., et al., Aldehyde dehydrogenase activity and acetate production by aerobic bacteria representing the normal flora of human large intestine. Alcohol Alcohol, 1996. 31(6): p. 555- 564.
- [51] Cope, K., T. Risby, and A.M. Diehl, Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis Gastroenterology, 2000. 119(5): p. 1340- 7.
- [52] Nair, S., et al., Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis Am J Gastroenterol, 2001. 96(4): p. 1200- 1204.
- [53] Turnbaugh, P.J., et al., An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature, 2006. 444(7122): p. 1027- 1031.
- [54] Ley, R.E., et al., Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature, 2006. 444(7122): p. 1022- 1023.
- [55] You, T., et al., Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005. 288(4): p. E741- 747.
- [56] Kelly, D., et al., Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. Nat Immunol, 2004. 5(1): p. 104- 112.
- [57] Dumas M.E., et al., Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. 103(33): p. 12511- 12516.

推荐人: 高福

高福, 研究员, 博士生导师, 中科院微生物研究所所长, 研究方向为分子病毒与分子免疫学, 973 计划首席科学家, 曾在英国牛津大学担任讲师、博士生导师、Group leader.