



动物宿主—肠道微生物代谢轴研究进展

皮宇, 高侃, 朱伟云*

江苏省消化道营养与动物健康重点实验室, 南京农业大学消化道微生物研究室, 江苏 南京 210095

摘要: 肠道中栖息着数量庞大且复杂多样的微生物菌群, 在维持宿主肠道微环境稳态中发挥重要作用。微生物菌群可以利用宿主肠道的营养素, 发酵产生代谢产物, 与宿主机体形成宿主—微生物代谢轴(host-microbe metabolic axis)。该代谢轴既能影响营养素吸收和能量代谢, 又可调控宿主各项生理过程。本文主要阐述宿主-肠道微生物代谢轴的概念、肠-肝轴、肠-脑轴、肠道微生物与宿主肠道代谢轴的互动以及对机体健康的影响。

关键词: 肠道微生物, 宿主, 代谢轴, 肠-肝轴, 肠-脑轴

机体肠道中栖息着数量庞大、种类繁多的微生物, 并且这些微生物具有可遗传和相对稳定性的特点^[1]。肠道微生物能够参与调节宿主的多个代谢途径, 形成宿主与微生物菌群的代谢互动、信号转导, 在生理上连接肠道、肝脏、肌肉和大脑的免疫-炎症轴^[2]。肠道微生物与宿主免疫系统的互动从出生开始, 参与机体免疫系统发育形成过程, 同样, 机体免疫系统也会对微生物的组成产生影响。微生物与机体免疫系统之间的互动是通过一个复杂的信号转导途径来完成, 包括免疫系统的许多不同类别的分子。这些免疫介导的信号转导过程, 结合微生物与宿主之间的直接化学作用, 作用于机体的多个器官, 如肠道、肝脏、肌肉和大脑, 而这些复杂的相互作用包含了一系列

宿主-微生物代谢轴, 例如微生物-肠-肝轴、微生物-肠-脑轴等。本文将从宿主-微生物代谢轴概念、宿主-微生物代谢轴共代谢产物及其介导机体健康等主要内容进行综述, 以期加深关于肠道微生物对机体代谢贡献的认识。

1 宿主-微生物代谢轴

Nicholson 等提出宿主—微生物代谢轴(Host-microbe metabolic axis), 并将其定义为能够将一些特定的宿主细胞通路和一系列微生物种类、亚生态系统及微生物代谢活动联系在一起、多向的、互作的化学信号高速联通的途径^[2]。在代谢轴中, 多个微生物基因组能够共同有序的调节代谢过

基金项目: 国家自然科学基金(31430082); 国家“973 项目”(2013CB127300); 江苏省自然科学基金(BK20130058)

*通信作者。Tel: +86-25-84395523; E-mail: zhuweiyun@njau.edu.cn

收稿日期: 2016-05-05; 修回日期: 2016-06-18; 网络出版日期: 2016-07-07

程,从而使微生物代谢产物与宿主基因组结合,比如微生物产生的一些对宿主机体健康有利的代谢产物,如胆汁酸、胆碱以及短链脂肪酸(SCFAs)^[3]。此外,微生物的代谢产物还能够有助于调节宿主的代谢表型,如肥胖、T2D等,从而降低宿主的患病风险。

肠道微生物与机体形成的宿主-微生物代谢轴,对动物机体营养素代谢和免疫应答起重要作用。肠道内正常的微生物菌群能够代谢机体从外界摄入的以及内源性的大分子碳水化合物、蛋白质以及脂肪酸等物质,同时微生物还能与机体代谢互作产生各种代谢产物,如SCFAs、氨基酸、小肽、多胺以及胆酸盐、甲基供体等,这些代谢产物对肠上皮组织乃至整个机体的物质代谢和免疫稳定发挥着重要的作用^[2]。肠道细菌还含有病原体相关模式分子,如脂多糖、肽聚糖等,可以引起肠上皮细胞的免疫应答。一方面,肠道内微生物及其代谢产物与宿主肠上皮组织存在广泛的互作机制;另一方面,肠道微生物还参与宿主肠腔营养素的代谢作用。因此,微生物菌群结构的改变常常伴随肠道内环境各项生理功能的改变,进而引起机体整体代谢稳态的变化。Li等研究发现人体肠道共生的微生物具有调节人的代谢表型的作用,如人肠道中的普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)与人尿液中的8种代谢产物的类型有关^[4]。Mardinoglu等研究报道肠道微生物可以调节宿主机体的谷胱甘肽和氨基酸的代谢,谷胱甘肽是在机体每个细胞中都存在的一种关键抗氧化剂,其缺失会引发机体氧化性应激反应,而氧化性应激在多种生活方式疾病中扮演着重要角色^[5]。本实验室最新研究发现,肠道微生物菌群结构及其代谢产物经甲烷抑制剂(BCM)干预后,能够影响大鼠机体氨基酸和糖代谢作用^[6];通过长期饲喂

抗性淀粉干预猪的肠道微生物后,能够显著影响肝脏的脂代谢过程^[7]。

2 宿主-微生物代谢轴互作

2.1 肠-肝轴(Gut-liver axis)

肠道与肝脏在功能上存在广泛的联系,其相互作用被称为“肠-肝轴”,也称肠肝循环。肠道静脉血液中富含的细菌产物、环境毒素需依赖肝脏的固有免疫系统发挥防御作用,同时肝脏可通过胆汁的分泌来调节机体代谢、内分泌及免疫应答,进而影响肠道功能。肠道微生物在介导肠-肝轴中发挥着重要作用。研究显示,肠道菌群的紊乱导致肠黏膜通透性增加及内毒素(LPS)易位,诱发肝脏促炎因子的产生^[8]。此外,通过改善肠道微生物组成,能够在一定程度上促进肝脏的健康。益生菌摄入有效降低了非酒精性脂肪肝(non-alcohol fatty liver disease, NAFLD)患者血清肝酶,并且改善了肝脏氧化应激、代谢压力、脂质贮积及肝细胞脂肪变性^[9]。Torres等在患有急性结肠炎的小鼠模型上研究显示,饲喂添加混合益生菌(VSL#3)能够显著增加肝脏巨噬细胞和增殖细胞的数量^[10]。

2.2 肠-脑轴(Gut-brain axis)

肠-脑轴是由中枢神经系统(central nervous system, CNS)、自主神经系统以及肠神经系统(enteric nervous system, ENS)共同构成的网络系统,该系统广泛存在于动物肠道上,能够特异性识别肠道中的脑肠肽激素(胰高血糖素样肽-1、GLP-1、酪酪肽PYY等)^[11]。此外,动物肠道内分泌系统能够感应肠腔中的微生物及其代谢产物,通过肠-脑轴作用于CNS,调节机体各项生理功能。大量试验表明,微生物代谢产物SCFAs能够被分布

于小肠和结肠上皮的内分泌细胞(enteroendocrine cells, EECs)的游离脂肪酸受体 2 和 3(free fatty acids receptor, FFAR)识别表达, 作用于机体的脑-肠轴, 可促进脑肠肽(GLP-1 和 PYY)的分泌, 进而调节动物机体的摄食行为和能量代谢; 同时肠道 FFAR2 和 FFAR3 受体的激活还能够参与机体急性炎症的调控作用^[12]。肠道内分泌系统不仅参与机体食欲和能量代谢调控, 同时其还可通过脑-肠轴介导肠道各项生理功能, 包括肠肌反射、肠道免疫、肠道渗透性以及肠道内分泌调控等^[11]。同样, 肠道与脑也存在着互作关系。一方面, 肠道微生物影响着动物机体的行为和意识, 并对大脑具有潜在的保护机制^[13]。SCFAs 已被报道能够调节组蛋白去乙酰化酶(HDACs), 刺激交感神经系统, 并能够影响啮齿类动物的社会行为。Perry 等在啮齿类动物上的研究显示, 通过改变肠道微生物菌群结构增加乙酸盐含量后, 激活了副交感神经系统, 并使胰岛素和胃促生长素的分泌增加, 进而使食欲过盛, 最终引起肥胖及相关症状的产生^[14]。另一方面, 动物行为和意识的变化反过来影响着肠道微生物菌群结构。Mack 等研究显示神经性厌食症患者体重增加后, 机体粪样菌群、支链脂肪酸及胃肠道症状均未得以改善^[15]。

3 宿主-微生物代谢轴共代谢产物信号转导及其对机体健康的影响

在动物消化代谢食物和外源性物质(非宿主本身的化合物, 主要来源于进入肠道的食物以及由微生物产生的代谢物)过程中, 机体及其肠道微生物能够代谢产生大量的小分子物质, 如酚类、SCFAs、生物胺以及胆汁酸(胆盐)等, 这些小分子物质在关联宿主细胞和与宿主共生的微生物之间

的信息过程中以及对机体的健康起到至关重要的作用。

3.1 短链脂肪酸(SCFAs)

短链脂肪酸(SCFAs)主要由乙酸、丙酸、丁酸等组成, 主要来源于盲肠和结肠微生物对食物中膳食纤维或复合碳水化合物的降解发酵产生。同时, SCFAs 也可以是蛋白质降解和氨基酸发酵的主要产物。比如, 梭状芽孢杆菌属(*Clostridium*)可以通过丙烯酸途径发酵丙氨酸产生丁酸, 也可以在苏氨酸脱氢酶的作用下发酵苏氨酸产生丙酸。甘氨酸也可以通过 Stickland 反应产生乙酸等^[16]。微生物发酵产生的 SCFAs 在宿主机体中发挥着重要的生理功能, 如抗病原微生物、抗肿瘤、调节肠道菌群、改善肠道功能、维持体液和电解质平衡, 给宿主尤其是宿主结肠上皮提供能量等^[17]。研究表明, SCFAs 可为机体提供 10%–15%的能量, 其中丁酸能够作为结肠上皮的能量来源, 乙酸和丙酸则参与肝脏的能量代谢。研究显示, 无菌小鼠的结肠上皮细胞表现出 ATP 水平匮乏甚至产生自噬反应等严重缺乏能量状态并表现出激活 AMP 蛋白激酶(AMPK)酶活增加的特征, 而 AMPK 能够感受细胞的能量状态^[18]。同样, 在无菌小鼠肝脏中也出现类似的结果^[19]。另外, 乙酸、丙酸和丁酸还能够作为葡萄糖、胆固醇和脂质代谢的重要代谢底物^[20]。

在哺乳动物上, SCFAs 还能够影响结肠上皮细胞的增殖、分化以及调控基因的表达^[21]。然而, 这些作用归根于丁酸作为一种有效的组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 能够调节哺乳动物约 2%的转录活动^[22]。研究显示, SCFAs 能够作用于机体的脑-肠轴, 调节动物机体的摄食行为和能量代谢以及参与机体急性炎症的调控作用^[12]。SCFAs 除了能够作为宿主本身的肠道细胞提供营养源, 还能给一些

胃肠道微生物如脱硫肠状菌属(*Desulfotomaculum*)提供营养源^[2]。丁酸主要由梭状芽孢杆菌属(*Clostridium*)、真细菌属(*Eubacterium*)和罗氏菌属(*Roseburium*)等菌属代谢产生。研究显示,日粮中添加丁酸钠能够改善仔猪肠道发育、提高机体抗氧化能力和生长性能,并可以通过调节肠道的通透性来降低仔猪腹泻率^[23-24]。在细胞培养模型和小鼠模型研究中发现丁酸能够通过刺激脂肪细胞产生瘦素和诱导肠道 L-内分泌细胞分泌 GLP-1 来调节机体的能量平衡^[25]。本实验室在研究 SCFAs (丙酸和丁酸)受体 FFAR2(GPR43)和 FFAR3 (GPR41)表达规律时发现,SCFAs 能够通过抑制 HDACs 的活性来刺激猪 SVFs 细胞的成脂分化作用^[26]。丁酸还能够调节机体中性粒细胞的功能和迁移,抑制炎症细胞因子诱导的血管细胞粘附分子-1 的表达,增加结肠上皮细胞紧密连接蛋白的表达,并通过减少人体免疫细胞细胞因子和趋化因子的释放产生抗炎作用^[2]。Mora 等通过体外培养脂肪细胞来研究 SCFAs 对脂代谢的影响,发现丁酸能够通过增加激素敏感性、脂肪酶和脂肪甘油三酯脂酶活性来降低脂肪细胞中脂肪含量^[27]。最新研究显示,SCFAs,特别是丁酸能够降低 TGF- β 1 和 IL-6 的浓度,并通过诱导 CD4⁺和 CD25⁺对 T 细胞产生调节作用增强机体免疫^[28]。本实验室近期在大鼠上的研究显示,饲喂大鼠高蛋白日粮(45%蛋白水平)后会影响到后肠微生物的组成及代谢产物(降低丁酸产量),最终降低了机体免疫功能,影响机体健康^[29]。因此,通过调节肠道微生物丁酸的产量能够为机体免疫功能和屏障完整性的恢复以及能量代谢调节提供新的措施。丁酸还能够被结肠上皮细胞直接利用产生酮体和二氧化碳。其它 SCFAs,如乙酸和丙酸,通过血液循环进入机体的各个器官被氧化、进行脂质合成和参

与能量代谢过程,特别是在肝脏的肝细胞中利用丙酸进行糖异生^[25]。SCFAs 具有刺激肠蠕动和肠转运的功能,并且在体外结肠黏膜系统下,生理浓度下的 SCFAs 能够增加 5-羟色胺(5-HT)8-10 倍的释放量^[30]。总之,SCFAs 是肠道微生物重要的代谢产物之一,并对宿主的一系列活动产生影响,包括能量代谢、宿主-微生物信号以及调控结肠内环境 pH 值,进而影响结肠微生物菌群结构、肠道蠕动以及肠道上皮细胞的增殖。

3.2 生物胺(Biogenic amines)

肠道内生物胺主要由微生物对氨基酸进行脱羧基作用产生,主要包括组胺、酪胺、色胺、尸胺、腐胺、亚精胺和精胺,其中组胺、酪胺、色胺、尸胺分别是组氨酸、酪氨酸、色氨酸、赖氨酸的代谢产物,而腐胺、亚精胺和精胺可以由精氨酸代谢产生。参与氨基酸脱羧作用的细菌主要有拟杆菌属、梭菌属、双歧杆菌属、肠杆菌属、乳酸杆菌属和链球菌属等。生物胺类物质在机体的生命活动中起到重要作用。一方面,生物胺能够介导机体的一系列生理功能,包括调控基因的表达、信号转导、离子通道功能、DNA 和蛋白质合成以及细胞凋亡等^[31]。另一方面,生物胺还能够介导机体的免疫应答反应。在哺乳动物中,多胺能够通过抑制巨噬细胞炎症细胞因子的合成减少全身炎症反应,低浓度的多胺还能够引发肠道屏障功能障碍^[32]。另外,多胺还具有抗炎作用,能够抑制由脂多糖(LPS)介导的炎症反应^[33]。研究表明,添加外源性腐胺能够促进哺乳期仔猪的空肠绒毛-隐窝轴上皮细胞的分化,同时可通过 Wnt 信号通路调控空肠绒毛-隐窝轴细胞的分化成熟^[34]。

此外,肠道微生物具有催化仲胺和亚硝酸盐向亚硝胺转化的能力,而后者具有高致癌性^[35]。

高浓度的多胺具有潜在的上皮细胞毒性,能够引起细胞氧化应激和致癌风险增加^[36],研究发现高浓度的精胺和亚精胺能够引起腹泻。肠道黏膜的单胺和多胺氧化酶能够代谢胺类物质,降低后者浓度后,能够减少其对上皮的损伤作用^[37]。

3.3 胆盐(胆汁酸)(Bile salt)

初级胆汁酸和鹅去氧胆汁酸由胆固醇在肝脏中转化而来,其主要功能是促进膳食中脂肪的代谢、脂溶性维生素和胆固醇的吸收。胆汁酸在肠道和肝脏之间能够形成一个完整的肝肠循环,而肠道微生物在胆汁酸的肠肝循环中起到关键性作用。研究表明,无菌啮齿类动物与正常同类相比胆汁酸总量较多,而胆汁酸种类较少^[38]。胆汁酸在肠道内的转化主要通过肠道内厌氧菌属的拟杆菌属(*Bacteroides*)、真细菌属(*Eubacterium*)和梭状芽孢杆菌属(*Clostridium*)来介导,通过胆盐水解酶的作用将牛磺酸和甘氨酸与胆汁酸盐去结合化,形成游离的胆汁酸。

胆汁酸作为一种信号分子,能够通过结合细胞受体如法尼酯 X 受体(FXR; NR1H4)和 G 蛋白偶联受体(GPCRs; TRG5)参与调节脂类物质代谢、维持机体内环境的稳态。FXR 的激活在调节机体胆汁酸平衡过程中起着至关重要的作用。研究显示,回肠 FXR 受体激活后能促进成纤维细胞的生长因子(FGF)19 和小鼠同源 FGF15 的基因转录水平表达量上升,进而抑制胆汁酸的合成^[39]。此外,FXR 受体的激活还能促进小的异源二聚体(SHP)的基因表达、回肠胆汁酸结合蛋白(IBABP)基因的转录水平以及有机溶质转运蛋白 α - β (OST α -OST β) 基因表达量,进而调节胆汁酸在回肠末端的吸收和转运作用^[40]。TRG5 受体的激活能够诱导肠道内 L 细胞分泌 GLP-1,从而改善肝脏和胰腺功能、增强肥胖小鼠的葡萄糖耐受性^[41]。研究显示,激活

棕色脂肪组织和肌肉的 TGR5 能够增加机体能量的消耗,同时能够防止饮食诱导的肥胖^[42]。因此,可以推断肠道菌群可以通过调节胆汁酸代谢池的组成对 FXR 和 TGR5 受体信号进行调控,进而调控机体脂代谢和糖代谢作用,最终对 II 型糖尿病和肥胖程度起到决定性作用。除此之外, Baghdasaryan 等在胆管硬化老鼠模型上的研究显示,抑制肠道胆汁酸的吸收作用后,能够有效改善老鼠胆汁淤积肝和胆管损伤^[43]。分子串联体(抗凋亡蛋白 Bcl2、核受体 Shp 及长链非编码 RNA-H19)能够通过调节机体胆汁酸的平衡来维持机体肝脏的正常功能^[44]。因此,维持机体胆汁酸的稳态是改善机体健康的一个重要前提。

3.4 胆碱(Choline)

胆碱是细胞膜的重要组成部分,作为一种必需膳食营养素主要是从食物中获得,如红肉和鸡蛋,但也可以由机体自身来合成,并主要在肝脏中代谢。胆碱对肝脏中的脂质代谢和极低密度脂蛋白的合成也有重要的作用。在人和小鼠上的研究均显示,当食物中的胆碱水平不足时常伴随着肠道微生物生态失衡,并造成脂肪肝的发生^[45]。特别是,在人类粪样菌群中低水平的 γ 变形菌属 (*Gammaproteobacteria*) 和高水平的产芽孢菌属 (*Erysipelotrichi*) 与脂肪肝的发生具有强的相关性^[46]。此外,研究表明肠道微生物与宿主酶活性的交互作用会将胆碱转化成具有毒性的甲胺,比如三甲胺是由肠道微生物产生可进一步在肝脏中被代谢产生氧化三甲胺^[47-48]。这些转化可能会降低胆碱的生物利用水平,并可能引发老鼠的 NAFLD^[47]。通过改变肠道微生物组成和微生物对胆碱的代谢能力,可能对调节 NAFLD 以及葡萄糖稳态产生重要作用^[47]。此外,研究表明血浆中氧化三甲胺及其代谢产物的水平与心脑血管疾病有

关。这种相关性表现在对动脉粥样硬化倾向的老鼠使用广谱抗生素治疗后，其动脉粥样硬化发病率显著降低^[49]。因此，如果能够找到一种肠道微生物，其对胆固醇和胆碱的作用能力存在差异性，可能有助于心脑血管疾病的预防和治疗。

3.5 酚类(Phenols)

人类机体每天能够产生 50–100 mg 挥发性酚类，其主要存在形式为 4-甲酚、对甲酚、苯酚以及少量的 4-乙基苯酚^[50]。在哺乳动物体内，甲酚主要由结肠微生物代谢产生，主要来源于梭状芽孢杆菌属(*Clostridium*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)和脆弱类杆菌属(*Bacteroides fragilis*)等菌属对酪蛋白的分解作用。而大肠杆菌(*E. coli*)与苯酚的产生有关。苯酚被认为是结肠癌诱因之一，能够促进亚硝酸盐向 N-亚硝基二甲胺转化，还可以直接和亚硝酸盐反应生成对亚硝基苯酚和对重氮萘醌，后者均具有致癌性^[51]。人尿液中 4-甲酚代谢物浓度会随着人体不同的生理和病理状况而发生改变，这可能是因为在不同的生理状况下，其机体微生物菌群结构发生改变引起的。Ott 等研究表明患有炎症性肠病的病人肠道中乳酸杆菌属和拟杆菌属数量会显著降低，最终导致肠道微生物菌群结构发生变化^[52]；研究还发现在机体体重减轻的过程中，肠道微生物厚壁菌门和拟杆菌门的比例会发生显著变化^[53]。

4 小结

宿主-微生物代谢轴(如肠-肝轴、肠-脑轴)在动物体内发挥重要的生理作用。机体肠道内正常的微生物菌群能够代谢宿主从外界摄入的以及内源性的大分子碳水化合物、蛋白质以及脂肪酸等物质，同时微生物还能与机体代谢互作产生各种代

谢产物，如 SCFAs、氨基酸、小肽、多胺以及胆酸盐、甲基供体等。而正是这些代谢产物对肠上皮组织乃至整个机体的物质代谢和免疫稳定发挥着重要的作用。一方面，微生物具备对营养素较强的代谢和应答能力，包括微生物区系的改变和代谢的变化，进而发挥其在机体代谢和免疫调节中的角色。另一方面，宿主机体本身的营养状态和机体代谢产物又会对微生物机体产生影响，进而影响微生物的活动和代谢产物，最终对动物机体的健康产生一定的影响。研究肠道微生物组成与宿主营养素的代谢，了解宿主-微生物代谢轴，有助于加深关于肠道微生物对动物机体代谢贡献的认识，为维持动物健康乃至人的健康提供理论参考依据。

参考文献

- [1] Fischbach MA, Segre JA. Signaling in host-associated microbial communities. *Cell*, 2016, 164(6): 1288–1300.
- [2] Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*, 2012, 336(6086): 1262–1267.
- [3] Nicholson JK, Wilson ID. Opinion: understanding 'global' systems biology: metabonomics and the continuum of metabolism. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2003, 2(8): 668–676.
- [4] Li M, Wang BH, Zhang MH, Rantalainen M, Wang SY, Zhou HK, Zhang Y, Shen J, Pang XY, Zhang ML, Wei H, Chen Y, Lu HF, Zuo J, Su MM, Qiu YP, Jia W, Xiao CN, Smith LM, Yang SL, Holmes E, Tang HR, Zhao GP, Nicholson JK, Li LJ, Zhao LP. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(6): 2117–2122.
- [5] Mardinoglu A, Shoae S, Bergentall M, Ghaffari P, Zhang C, Larsson E, Bäckhed F, Nielsen J. The gut microbiota modulates host amino acid and glutathione metabolism in mice. *Molecular Systems Biology*, 2015, 11(10): 834.
- [6] Yang YX, Mu CL, Luo Z, Zhu WY. Bromochloromethane, a methane analogue, affects the microbiota and metabolic profiles of the rat gastrointestinal tract. *Applied and Environmental Microbiology*, 2015, 82(3): 778–787.

- [7] Sun Y, Yu K, Zhou L, Fang L, Su Y, Zhu W. Metabolomic and transcriptomic responses induced in the livers of pigs by the long-term intake of resistant starch. *Journal of Animal Science*, 2016, 94(3): 1083–1094.
- [8] Zeuzem S. Gut-liver axis. *International Journal of Colorectal Disease*, 2000, 15(2): 59–82.
- [9] Paoletta G, Mandato C, Pierri L, Poeta M, Di Stasi M, Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(42): 15518–15531.
- [10] Torres MIG, Isidro RA, López A, Vázquez AE, Cruz ML, Isidro AA, Appleyard CB. Effect of the probiotic mixture VSL#3 on macrophage and proliferating cell numbers in the liver of rats undergoing acute colitis. *The FASEB Journal*, 2016, 30(1 Supplement): lb694.
- [11] Efeyan A, Comb WC, Sabatini DM. Nutrient-sensing mechanisms and pathways. *Nature*, 2015, 517(7534): 302–310.
- [12] Alvarez-Curto E, Milligan G. Metabolism meets immunity: the role of free fatty acid receptors in the immune system. *Biochemical Pharmacology*, 2016, 114: 3–13.
- [13] Mu CL, Yang YX, Zhu WY. Gut microbiota: the brain peacekeeper. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 345.
- [14] Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang DY, Cardone RL, Petersen KF, Kibbey RG, Goodman AL, Shulman GI. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*, 2016, 534(7606): 213–217.
- [15] Mack I, Cuntz U, Grämer C, Niedermaier S, Pohl C, Schwartz A, Zimmermann K, Zipfel S, Enck P, Penders J. Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles, and gastrointestinal complaints. *Scientific Reports*, 2016, 6: 26752.
- [16] Macfarlane GT, Gibson GR, Beatty E, Cummings JH. Estimation of short-chain fatty acid production from protein by human intestinal bacteria based on branched-chain fatty acid measurements. *FEMS Microbiology Letters*, 1992, 101(2): 81–88.
- [17] Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, Saeedi B, Scholz CC, Bayless AJ, Wilson KE, Glover LE, Kominsky DJ, Magnuson A, Weir TL, Ehrentraut SF, Pickel C, Kuhn KA, Lanis JM, Nguyen V, Taylor CT, Colgan SP. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host & Microbe*, 2015, 17(5): 662–671.
- [18] Donohoe DR, Garge N, Zhang XX, Sun W, O'Connell TM, Bunker MK, Bultman SJ. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metabolism*, 2011, 13(5): 517–526.
- [19] Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(3): 979–984.
- [20] den Besten G, Lange K, Havinga R, van Dijk TH, Gerding A, van Eunen K, Müller M, Groen AK, Hooiveld GJ, Bakker BM, Reijngoud DJ. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2013, 305(12): G900–G910.
- [21] Davie JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *The Journal of Nutrition*, 2003, 133(7 Suppl): 2485S–2493S.
- [22] Chang PV, Hao LM, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(6): 2247–2252.
- [23] Huang C, Song PX, Fan PX, Hou CL, Thacker P, Ma X. Dietary sodium butyrate decreases postweaning diarrhea by modulating intestinal permeability and changing the bacterial communities in weaned piglets. *The Journal of Nutrition*, 2015, 145(12): 2774–2780.
- [24] Yue M, Xu L, Fang CL, Feng J. Effects of sodium butyrate on reproductive performance and antioxidant capacity of sows and growth performance of piglets. *Chinese Journal of Animal Science*, 2014, 50(23): 44–47. (in Chinese).
岳敏, 许丽, 方翠林, 冯杰. 丁酸钠对母猪生产性能和抗氧化功能及后代仔猪生长的影响. *中国畜牧杂志*, 2014, 50(23): 44–47.
- [25] Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, Hammer RE, Williams SC, Crowley J, Yanagisawa M, Gordon JI. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(43): 16767–16772.
- [26] Li GL, Yao W, Jiang HL. Short-chain fatty acids enhance adipocyte differentiation in the stromal vascular fraction of porcine adipose tissue. *The Journal of Nutrition*, 2014, 144(12): 1887–1895.
- [27] Mora S, Fullerton R. Effects of short chain fatty acids on glucose and lipid metabolism in adipocytes. *The FASEB Journal*, 2015, 29: 672–675.
- [28] Asarat M, Apostolopoulos V, Vasiljevic T, Donkor O.

- Short-chain fatty acids regulate cytokines and Th17/Treg cells in human peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. *Immunological Investigations*, 2016, 45(3): 205–222.
- [29] Mu CL, Yang YX, Luo Z, Guan LL, Zhu WY. The colonic microbiome and epithelial transcriptome are altered in rats fed a high-protein diet compared with a normal-protein diet. *The Journal of Nutrition*, 2016, 146(3): 474–483.
- [30] Grider JR, Piland BE. The peristaltic reflex induced by short-chain fatty acids is mediated by sequential release of 5-HT and neuronal CGRP but not BDNF. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2007, 292(1): G429–G437.
- [31] Ma X, Sun P, He PL, Han PF, Wang JJ, Qiao SY, Li DF. Development of monoclonal antibodies and a competitive ELISA detection method for glycinin, an allergen in soybean. *Food Chemistry*, 2010, 121(2): 546–551.
- [32] Matsumoto M, Kurihara S, Kibe R, Ashida H, Benno Y. Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23652.
- [33] Van den Bossche J, Lamers WH, Koehler ES, Geuns JMC, Alhonen L, Uimari A, Pirmes-Karhu S, Van Overmeire E, Morias Y, Brys L, Vereecke L, De Baetselier P, Van Ginderachter JA. Pivotal advance: arginase-1-independent polyamine production stimulates the expression of IL-4-induced alternatively activated macrophage markers while inhibiting LPS-induced expression of inflammatory genes. *Journal of Leukocyte Biology*, 2012, 91(5): 685–699.
- [34] Wang XC, Xiong X, Yang HS, Gao W, Gong M, Yin YL. Impact of putrescine and proline on suckling piglet jejunum villus-crypt axis epithelial polyamine metabolism and wnt signal pathway. *Scientia Agricultura Sinica*, 2015, 48(8): 1609–1615. (in Chinese).
王小城, 熊霞, 杨焕胜, 高巍, 龚敏, 印遇龙. 腐胺和脯氨酸对哺乳期仔猪空肠绒毛-隐窝轴上皮细胞的多胺代谢及 Wnt 信号通路的影响. *中国农业科学*, 2015, 48(8): 1609–1615.
- [35] Hecht SS. Approaches to cancer prevention based on an understanding of *N*-nitrosamine carcinogenesis. *Experimental Biology and Medicine*, 1997, 216(2): 181–191.
- [36] Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature Reviews Microbiology*, 2014, 12(10): 661–672.
- [37] Windey K, De Preter V, Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2012, 56(1): 184–196.
- [38] Swann JR, Want EJ, Geier FM, Spagou K, Wilson ID, Sidaway JE, Nicholson JK, Holmes E. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(Suppl 1): 4523–4530.
- [39] Potthoff MJ, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine. *Genes & Development*, 2012, 26(4): 312–324.
- [40] Frankenberg T, Rao A, Chen F, Haywood J, Shneider BL, Dawson PA. Regulation of the mouse organic solute transporter alpha-beta, ostalpha-ostbeta, by bile acids. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2006, 290(5): G912–G922.
- [41] Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, Macchiarulo A, Yamamoto H, Matakaki C, Pruzanski M, Pellicciari R, Auwerx J, Schoonjans K. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metabolism*, 2009, 10(3): 167–177.
- [42] Watanabe M, Houten SM, Matakaki C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H, Messaddeq N, Harney JW, Ezaki O, Kodama T, Schoonjans K, Bianco AC, Auwerx J. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*, 2006, 439(7075): 484–489.
- [43] Baghdasaryan A, Fuchs CD, Österreicher CH, Lemberger UJ, Halilbasic E, Pählman I, Graffner H, Krones E, Fickert P, Wahlström A, Ståhlman M, Paumgartner G, Marschall HU, Trauner M. Inhibition of intestinal bile acid absorption improves cholestatic liver and bile duct injury in a mouse model of sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology*, 2016, 64(3): 674–681.
- [44] Zhang YX, Liu CE, Barbier O, Smalling R, Tsuchiya H, Lee SM, Delker D, Zou A, Hagedorn CH, Wang L. Bcl2 is a critical regulator of bile acid homeostasis by dictating Shp and lncRNA H19 function. *Scientific Reports*, 2016, 6: 20559.
- [45] Henao-Mejia J, Elinav E, Jin CC, Hao LM, Mehal WZ, Strowig T, Thaïss CA, Kau AL, Eisenbarth SC, Jurczak MJ, Camporez JP, Shulman GI, Gordon JI, Hoffman HM, Flavell RA. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*, 2012, 482(7384): 179–185.
- [46] Spencer MD, Hamp TJ, Reid RW, Fischer LM, Zeisel SH, Fodor AA. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology*, 2011, 140(3): 976–986.
- [47] Dumas ME, Barton RH, Toye A, Cloarec O, Blancher C, Rothwell A, Fearnside J, Tatoud R, Blanc V, Lindon JC,

- Mitchell SC, Holmes E, McCarthy MI, Scott J, Gauguier D, Nicholson JK. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(33): 12511–12516.
- [48] Prentiss PG, Rosen H, Brown N, Horowitz RE, Malm OJ, Levenson SM. The metabolism of choline by the germfree rat. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1961, 94(3): 424–429.
- [49] Wang ZN, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu XM, Chung YM, Wu YP, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WHW, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 2011, 472(7341): 57–63.
- [50] Bone E, Tamm A, Hill M. The production of urinary phenols by gut bacteria and their possible role in the causation of large bowel cancer. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1976, 29(12): 1448–1454.
- [51] Kikugawa K, Kato T. Formation of a mutagenic diazoquinone by interaction of phenol with nitrite. *Food and Chemical Toxicology*, 1988, 26(3): 209–214.
- [52] Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Fölsch UR, Timmis KN, Schreiber S. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut*, 2004, 53(5): 685–693.
- [53] Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006, 444(7122): 1022–1023.

Advances in host-microbe metabolic axis

Yu Pi, Kan Gao, Weiyun Zhu *

Laboratory of Gastrointestinal Microbiology, Jiangsu Key Laboratory of Gastrointestinal Nutrition and Animal Health, College of Animal Science and Technology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, Jiangsu Province, China

Abstract: There are large number of complex and diverse microbiota in gastrointestinal tract, and the gut microbes play an important role in maintaining gut environment homeostasis, not only affecting nutrient absorption and energy metabolism, but also regulating host physiological functions. Intestinal microorganisms can use nutrients of the host and then produce microbial metabolites, finally form host-microbe metabolic axis between host and gut microbes. The axis plays an important role in animal nutrition metabolism and immune homeostasis, and eventually affects the overall metabolism of host. We reviewed the concept of host-microbe metabolic axis, gut-liver axis, gut-brain axis, the interaction between gut microbiota and the host intestinal metabolism axis, and its impact on host health, with the aim to deepen our understanding about the contribution of intestinal microbes to host metabolism.

Keywords: intestinal microbes, host, metabolic axis, gut-liver axis, gut-brain axis

(本文责编: 张晓丽)

Supported by the Key Program of National Natural Science Foundation of China (31430082), by the National Key Basic Research Program of China (2013CB127300) and by the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20130058)

*Corresponding author. Tel: +86-25-84395523; E-mail: zhuweiyun@njau.edu.cn

Received: 5 May 2016; Revised: 18 June 2016; Published online: 7 July 2016