



## “微生物-肠-脑”轴介导的宿主食欲调节

刘鑫<sup>1,2</sup>, 王琪<sup>2,3,4</sup>, 黄萍<sup>2,3</sup>, 刘作华<sup>2,3,4</sup>, 齐仁立<sup>2,3,4\*</sup>

1 西南大学动物科学技术学院, 重庆 402460

2 重庆市畜牧科学院, 重庆 402460

3 国家生猪技术创新中心, 重庆 402460

4 农业农村部养猪科学重点实验室, 重庆 402460

刘鑫, 王琪, 黄萍, 刘作华, 齐仁立. “微生物-肠-脑”轴介导的宿主食欲调节. 微生物学报, 2022, 62(10): 3696–3708.

Liu Xin, Wang Qi, Huang Ping, Liu Zuohua, Qi Renli. “Microbiota-gut-brain” axis-mediated host appetite regulation. *Acta Microbiologica Sinica*, 2022, 62(10): 3696–3708.

**摘要:** 人和动物的食欲受到中枢神经系统和外周激素的协同调控。近年来, 一些研究指出肠道菌群的组成与变化通过多重途径影响宿主的食欲。肠道细菌分泌和产生的大量功能性代谢物如短链脂肪酸、次级胆汁酸和氨基酸衍生物等是其发挥调控作用的重要媒介物质。此外, 肠道菌群还能够影响消化系统营养感知、肠迷走神经信号投递、肠道激素分泌等, 这些也都会参与食欲和进食调节。在明确细菌调控食欲的作用机制后靶向调控和重组肠道微生物可能是改善宿主食欲的一种新策略, 有助于厌食症、暴食症等相关疾病的诊治。

**关键词:** 肠道菌群; 细菌代谢物; 食欲调控; 采食量; “微生物-肠-脑”轴

**基金项目:** 国家自然科学基金(U21A20245); 重庆市财政专项资金(20238, 21515); 重庆市荣昌区农牧高新技术专项(cstc2020ngzx0004)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (U21A20245), by the Projects of Special Funds of Chongqing (20238, 21515) and by the Project of the Agriculture and Animal Husbandry High-Tech Special Funds of Rongchang, Chongqing (cstc2020ngzx0004)

\*Corresponding author. Tel: +86-23-46792097; E-mail: qirenli1982@163.com

Received: 14 February 2022; Revised: 10 April 2022; Published online: 7 June 2022

# “Microbiota-gut-brain” axis-mediated host appetite regulation

LIU Xin<sup>1,2</sup>, WANG Qi<sup>2,3,4</sup>, HUANG Ping<sup>2,3</sup>, LIU Zuohua<sup>2,3,4</sup>, QI Renli<sup>2,3,4\*</sup>

1 College of Animal Science and Technology, Southwest University, Chongqing 402460, China

2 Chongqing Academy of Animal Sciences, Chongqing 402460, China

3 National Pig Technology Innovation Center, Chongqing 402460, China

4 Key Laboratory of Pig Industry Science, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Chongqing 402460, China

**Abstract:** The central nervous system and peripheral hormones jointly regulate the appetite of humans and animals. In recent years, it has been verified that the composition and changes of gut microbiota affect the host's appetite through multiple pathways. Intestinal bacteria can secrete and produce a large number of functional metabolites, such as short-chain fatty acids, secondary bile acids, and amino acid derivatives. In addition, gut microbiota can also affect the nutritional perception of the digestive system, delivery of intestinal vagus signals, secretion of intestinal hormones, among others, which are related to the appetite. Therefore, it is new strategy for improving host's appetite to clarify the mechanism of bacteria's regulation of appetite and perform targeted regulation and reorganization of gut microorganisms, which is helpful for the diagnosis and treatment of anorexia, bulimia, and other related diseases.

**Keywords:** gut microbiota; bacterial metabolites; appetite regulation; feed intake; “microbiota-gut-brain” axis

人和动物肠道内大量寄居的细菌等微生物具有复杂和重要的生理作用,影响和调控宿主的生长、发育、健康和多种疾病的形成<sup>[1-2]</sup>。肠道微生物与脑中枢存在密切的信息交流,被定义为“微生物-肠-脑”轴,它们之间的双向信息交流受到越来越多的研究和重视。近年来,一些研究指出肠道菌群能够经由神经、内分泌、代谢物、细胞因子等多重途径参与人和动物的食欲和采食量调控<sup>[3-4]</sup>。本文重点分析肠道菌群及其主要代谢产物调控宿主食欲的可能机制,进一步阐明“微生物-肠-脑”轴对话机制,为防治厌食症、暴食症等代谢疾病提供理论依据。

## 1 食欲调控系统

食欲是影响人和动物摄食行为和采食量的主要驱动因素,主要由外周组织和中枢神经系

统(central nervous system, CNS)协同控制。消化道、脂肪、骨骼肌等组织发出的营养感知和能量稳态信号经由激素、细胞因子、神经递质、神经脉冲等不同途径通过脑干孤束核(nucleus of solitary tract, NTS)投射到CNS,在下丘脑神经元回路中进一步加工、整合并释放。位于下丘脑的关键核团——弓状核(arcuate nucleus, ARC)发挥主要调控作用。ARC存在两类与食欲调控密切相关的神经元群:促食欲神经元——表达促进食欲的神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)和刺鼠相关蛋白(agouti-related protein, AgRP);抑食欲神经元——表达抑制食欲的阿片黑素皮质激素原(proopiomelanocortin, POMC)和可卡因-安非他明调节转录肽(cocaine and amphetamine-regulated transcript peptide, CART)。这些神经元群的表达和激活直接负责食欲调控和采食行

为。此外, ARC 核团缺乏血脑屏障(blood brain barrier, BBB), 可直接与外周循环中的激素、细胞因子和功能性化合物进行交流, 从而协调人和动物在不同生理状态的能量消耗, 控制不同营养水平下的采食量<sup>[5]</sup>。除了下丘脑, 位于中脑由神经递质多巴胺控制的采食奖赏调节系统(通过采食获得满足感和快感)也能够持续促进动物的采食<sup>[6]</sup>。

## 2 肠道菌群及其主要生理作用

人和动物肠道存在复杂的微生物群落, 包括细菌、真菌、病毒、古细菌和原生动物, 其中细菌占绝大部分(占比超过 70%), 它们共同构成了肠道微生态体系。成年人肠道细菌总量大约  $3.8 \times 10^{13}$  个, 与自身体细胞数的比值约为 1:1, 被统称为肠道菌群<sup>[7]</sup>。肠道细菌主要可分为厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门和疣微菌门等, 前两者为成年个体的优势菌群, 约占全部细菌的 90%<sup>[8]</sup>。一般认为胚胎期, 母体内的胎儿是没有肠道菌群的存在; 在生产过程和出生以后, 幼儿肠道内细菌迅速定殖<sup>[1]</sup>。在生命早期, 肠道菌群多样性较低且组成结构变化剧烈, 呈现从耗氧菌到厌氧菌转变的演替过程。随着生长, 肠道菌群数量和多样性快速增加, 一般在婴儿 2-3 岁后逐渐趋于稳定。疫病、应激、环境、饮食和药物等诸多复杂因素均可影响肠道菌的组成与变化<sup>[2]</sup>。

成熟的肠道菌群与宿主机体之间逐渐形成一种稳定的共生关系, 对宿主的健康和器官发育具有积极作用, 如增强肠黏膜屏障和免疫功能、促进营养物质消化吸收以及平衡机体能量代谢等<sup>[9-11]</sup>。“肠-脑”轴作为消化道与大脑间信息沟通的“桥梁”, 是由 CNS、下丘脑-垂体-肾上腺轴、肠神经系统和肠道共同构成的神经-内

分泌-免疫调节网络, 与认知、压力应答和社交行为等密切相关。肠道菌群可通过肠神经系统、免疫系统和肠内分泌信号以及微生物代谢物等多重途径参与和介导“肠-脑”轴的信息交互, 从而极大影响宿主的大脑和行为<sup>[12]</sup>。研究指出, 抑郁症、帕金森症等脑部疾病与肠道菌群的失衡存在密切关系<sup>[13]</sup>。越来越多的研究证实, “微生物-肠-脑”轴在食欲和进食调控中发挥极其重要的作用<sup>[14]</sup>。

## 3 肠道菌群对食欲的影响及其主要作用途径

不同的研究指出肠道细菌的多样性、丰富度和代谢能力都会影响宿主的食欲和采食量。在无菌(germ free, GF)和悉生动物模型上, 肠道菌的定殖和缺失会引起食欲和采食量的显著变化。一项研究发现, GF 小鼠采食量比正常带菌小鼠增加 29%, 但总体脂含量却减少 42%。给 GF 小鼠定殖多形拟杆菌菌株可降低采食量, 增加肝脏脂肪从头合成和体脂。进一步研究发现, 将健康小鼠的盲肠菌群整体移植给 GF 小鼠会引起血液中瘦素(leptin)和胰岛素水平显著升高, 远端肠道的 2-脱氧葡萄糖 6-磷酸浓度增加约 2 倍<sup>[15]</sup>。综合这些结果表明, 肠道菌群的缺失会造成肠道对营养素吸收率降低, 进而导致宿主体内合成代谢受阻、能量消耗增加并引起采食量升高。相似地, 另一项试验发现与正常带菌小鼠相比, GF 小鼠下丘脑 NPY 和 AgRP 基因表达水平显著升高, POMC 表达水平和血清 leptin 浓度显著下降<sup>[16]</sup>。因此, 我们有理由相信, 肠道菌群通过“微生物-肠-脑”轴既可刺激外周能量稳态信号变化又可直接影响中枢食欲神经元表达来控制进食。

此外, 肠道菌群还可以影响肠道对食物中

营养组分的感知、肠道蠕动和肠道神经的激活。我们团队前期基于 GF 仔猪的试验发现, 肠道菌群缺失会造成仔猪肠道中多个 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR) 基因表达显著下调<sup>[17]</sup>, 而 GPCR 可以被糖类、脂肪酸、氨基酸等营养物质激活, 引发一系列激素和神经信号的产生, 调节肠道运动和采食进程<sup>[18]</sup>。

肠道菌群的组成结构和多样性变化都会不同程度地影响食欲和采食量。针对食欲紊乱疾病的研究发现, 食欲旺盛的肥胖个体肠道中厚壁菌门数量增加, 拟杆菌门和变形菌门数量减少; 而食欲不振的神经性厌食症患者肠道中拟杆菌门和放线菌门相对丰度增加, 厚壁菌门相对丰度降低<sup>[19-20]</sup>。不同的研究发现并证实一些功能菌及其代谢物在食欲调控中发挥了重要的作用。动物肠道最为常见菌群之一——普氏菌属菌具有较强的纤维发酵利用能力, 能增加宿主采食量, 可能是影响宿主食欲的关键菌群<sup>[21]</sup>。动物试验发现给猪补充短双歧杆菌, 采食量降低, 下丘脑中的 NPY 神经元水平降低, 而 POMC 神经元水平升高<sup>[22]</sup>。给高脂日粮饲喂的小鼠灌

胃益生菌 VSL#3 (乳酸杆菌、双歧杆菌和链球菌的混合物), 小鼠食物摄入量减少, 下丘脑中 NPY 和 AgRP 基因表达水平显著降低, POMC 显著增加。进一步研究发现 VSL#3 导致肠道细菌代谢物丁酸的含量明显增加, 而丁酸通过介导 GPCR41 来促进 L 细胞分泌胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)。CLP-1 可以增加饱腹感减少进食<sup>[23]</sup>。环境、药物或者应激引起的肠道微生物多样性变化也会明显影响到食欲。有研究发现人类婴儿期长期使用抗生素处理会引起肠道微生物多样性降低, 并造成孩子生长后期食物摄入明显增加和肥胖的形成<sup>[24]</sup>。肥胖症患者和神经性厌食症患者的肠道微生物多样性显著降低也证实这一点<sup>[19-20]</sup>。从上述研究可知, 肠道菌群是宿主食欲和采食量的有效调节因素, 可以作为相关疾病的标记物和诊治靶点。在临床医学上通过施用益生菌、益生元和粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT) 等干预手段调节疾病患者或亚健康人群的肠道菌群来改善食欲、治疗进食障碍疾病取得了一定成效(表 1), 为相关疾病的治疗提供新的方法, 具有广阔的应用前景。

表 1 干预肠道菌群改善人类食欲和进食相关疾病的临床研究

Table 1 Clinical studies about the intervening gut microbiota to improve human appetite and treat feeding diseases

Methods of microbial modulation	Human	Effects
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> <sup>[25]</sup> Inulin-type fructans <sup>[26]</sup>	Obese women with food addiction	Improved body weight, appetite score and eating behavior by inhibiting NPY expression
Fructan extracted from chicory roots <sup>[27]</sup>	Adults with overweight/obesity	Increased feelings of fullness and reduced the food intake by altering the composition of gut microbiota (e.g. increased <i>Bifidobacterium</i> )
FMT <sup>[28]</sup>	Healthy adults	Increased satiety score by increasing serum intestinal peptide concentrations (GLP-1 and PYY)
	Anorexia nervosa	Improved patient weight and symptoms by promoting beneficial microbial colonization and SCFA production

通过梳理当前主要相关研究,我们汇总了肠道菌群调控宿主食欲和采食量可能涉及的不同途径:(1) 肠道菌群在帮助宿主分解和利用食物的基础上影响肠道对脂肪、氨基酸和糖类等营养素的感知和吸收进程,然后经由肠迷走神经系统传递信号到 CNS 并激活食欲调控神经元<sup>[29-30]</sup>。(2) 细菌直接影响和刺激外周组织分泌和产生胃饥饿素(ghrelin)、GLP-1、leptin 和胰岛素等数十种激素,它们经由循环系统或迷走神经系统到达并影响 CNS 神经元<sup>[31]</sup>。(3) 肠道内不同细菌代谢和转化产生大量的短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、次级胆汁酸和功能性氨基酸衍生物等细菌产物。这些化合物除了直接为肠道细胞提供能量,更多的是作为信号分子进入血液循环并到达脑中枢和胰腺、肌肉、脂肪等外周组织,既可直接作用于下丘脑食欲调控神经元群,也可以间接地经由影响周身代谢稳态和能量平衡来参与食欲调节<sup>[3]</sup>。

## 4 肠道菌群影响食欲调节的作用机制

### 4.1 肠道菌群影响食欲因子分泌

人和动物体内存在并循环流通大量参与食欲调节的激素、肽和细胞因子,主要包括:(1) 进食前后由胃肠道分泌产生的急性、短期的饥饿以及饱腹诱导信号,分别有 ghrelin、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、GLP-1 和酪酪肽(peptide YY, PYY)等肠道激素;(2) 与体内脂肪组织含量呈正相关的 leptin 和胰岛素,它们分别由脂肪和胰腺组织产生,与能量平衡的长期调控有关<sup>[32]</sup>。以上食欲因子可以通过体液、免疫或神经途径将外周信号传送到 CNS,激活和调控下丘脑和脑干等部位的食欲控制信号。肠道微生物的定殖、组成和状态可影响这些外周激素因子的自分泌、旁分泌和内分泌,进而参与采食量调控。

### 4.1.1 胃肠激素

Ghrelin 主要由胃底和小肠前端分泌产生,对于刺激进食和调控饱腹感具有重要作用。Ghrelin 一方面与迷走神经传入纤维末端上的受体结合后,可将饥饿信号传递给大脑;另一方面能直接穿过 BBB 与下丘脑 ARC 进行交流,进而上调促食欲神经元群 NPY/AgRP 表达,同时抑制 POMC 神经元活性,最终增加食物摄入量并减少能量消耗<sup>[33]</sup>。有研究指出肠道菌群影响血液 ghrelin 水平,循环中的 ghrelin 与肠道内拟杆菌属、普氏菌属数量呈正相关,而与双歧杆菌属、乳杆菌属和直肠真杆菌数量呈负相关<sup>[34]</sup>。

与 ghrelin 作用相反,消化道产生的食欲抑制激素 CCK、GLP-1 和 PYY 则主要是通过激活 POMC 神经元来发挥厌食作用。此外,它们还可减少胃酸分泌、延缓胃排空和肠道蠕动,从而增强饱腹感和调节能量消耗来影响食欲<sup>[35]</sup>。其中, GLP-1 受体在迷走传入神经末梢和下丘脑中均表达, GLP-1 与其结合可引起机体饱腹感<sup>[36]</sup>。而 PYY<sub>3-36</sub> 是 PYY 主要存在形式,对 NPY 受体家族中的 Y2 受体更具亲和力,两者结合后能降低 NPY/AgRP 的促食欲活性,并解除后者对 POMC 的抑制作用,进而产生厌食效应<sup>[5]</sup>。Duca 等<sup>[37]</sup>发现, GF 小鼠的回肠内分泌细胞(enteroendocrine cell, EEC)数量以及肠道饱腹肽 CCK、GLP-1 和 PYY 的蛋白表达水平与正常小鼠相比显著降低,这也部分反映了 GF 小鼠采食量高于普通带菌小鼠的原因。

我们团队前期试验发现将健康成年肥猪的粪便菌群移植给新生仔猪,明显促进仔猪生长和脂肪沉积,提高了肠道细菌多样性并改变菌群组成,增加了普雷沃氏菌等纤维利用菌的丰度。此外,受体仔猪血液中 ghrelin 水平极显著升高, GLP-1 水平显著升高而 CCK 变化不明显<sup>[38]</sup>。

这些研究说明肠道菌群定殖和组成可通过改变消化道分泌功能和食欲调控相关激素的水平,快速影响“微生物-肠-脑”轴介导的营养感知和采食行为。

#### 4.1.2 外周能量稳态信号

体脂蓄积和机体长期的能量稳态变化是决定采食量变化的持续性影响因素。主要由白色脂肪组织分泌产生的 leptin 可能对机体长期的能量稳态维持和食欲调控具有重要影响。通常循环系统中的 leptin 水平与白色脂肪含量成正比,而高水平的 leptin 会通过影响胰岛素产生和降低采食量来反馈抑制脂肪的合成,实现 leptin 的动态平衡<sup>[39]</sup>。Leptin 通过饱和运输系统跨越 BBB,与下丘脑 ARC 中的 leptin 受体靶向结合后,下调 NPY/AgRP 水平,并激活 POMC/CART 活性,从而产生厌食效应和减少食物摄入<sup>[40]</sup>。由于肠道菌群对于营养吸收和代谢平衡具有显而易见的重要影响,脂肪沉积和脂肪细胞分泌产生的 leptin 水平都会受到肠道菌的干预影响。许多研究报道了益生元(如壳聚糖)和益生菌(如植物乳杆菌)可改变肠道菌群组成,改善糖耐量和脂代谢,缓解高脂饮食造成的肥胖,减少体脂过度蓄积,并伴随着 leptin 水平和采食量的明显变化<sup>[41-42]</sup>。反之,leptin 的水平也会对肠道菌群造成影响。一项动物实验发现 leptin 基因缺失的遗传性肥胖 ob/ob 小鼠与正常小鼠相比,使用同样富含多糖的饲料喂养,肥胖小鼠肠道的硬壁菌门比例明显更高,而拟杆菌的比例明显较低<sup>[43]</sup>。

除了 leptin,胰岛素信号也被证实能通过不同途径直接调控食欲:(1) 胰岛素与其受体特异性结合后,刺激胰岛素受体底物 1 和蛋白激酶 B (serine-threonine protein kinase, Akt)磷酸化,而 Akt 继续激活其下游信号分子叉头转录因子表达,从而上调 POMC 神经元活性<sup>[44]</sup>;(2) 胰

岛素可触发下丘脑血管生成素样蛋白 14 表达,后者进一步抑制腺苷酸活化蛋白激酶诱导的信号级联反应,由此降低动物食欲和采食量<sup>[45]</sup>。有学者发现,在高脂饮食喂养的小鼠,通过灌胃罗伊氏乳杆菌和鼠李糖乳杆菌,可改善肠道菌群组成和多样性并恢复因高脂饮食造成的肠道损伤,明显降低胰岛素浓度,以增加饱腹感并减少食物摄入量<sup>[46]</sup>。

综合这些不同的研究表明,肠道菌群可通过影响机体长期的糖、脂代谢,体脂含量以及 leptin、胰岛素等激素的水平影响能量稳态平衡,改变食欲和采食量。

## 4.2 调控食欲的功能性细菌代谢物

肠道菌群分解和利用饲料中纤维、脂类和氨基酸等营养物质或宿主来源的大分子化合物,如胆汁酸(bile acids, BAs)和内源性蛋白质等,代谢生成 SCFAs、次级 BAs、支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs)和  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)等功能性细菌代谢物,它们在食欲和采食量调控方面发挥重要作用。

### 4.2.1 短链脂肪酸

乙酸、丙酸和丁酸为主的 SCFAs 是拟杆菌门和厚壁菌门等细菌在盲肠和结肠中厌氧发酵非消化性碳水化合物(如膳食纤维、抗性淀粉等)产生的主要代谢物,在调节宿主食欲和能量代谢方面具有重要作用。SCFAs 对食欲的调控主要涉及两方面:一方面是 SCFAs 通过影响外周器官活动,促进食欲激素产生,而后经迷走神经进入大脑,形成一种肠-脑神经回路机制来调节机体采食量;另一方面,SCFAs,特别是乙酸,能直接影响大脑食欲神经元表达,而不依赖于外周激素变化来实现对食欲的调控作用。

SCFAs 通过与肠道、脂肪和胰腺组织上的游离脂肪酸受体(free fatty acid receptor, FFAR)

2 和 FFAR3 (也称 GPCR43 和 41)相互作用, 诱导饱腹肽 GLP-1、PYY 以及肥胖信号 leptin、胰岛素的分泌, 进而影响大脑 NPY/AgRP 和 POMC/CART 神经元群的表达, 从而参与对摄食的短期调节及长期的能量平衡<sup>[47]</sup>。在仔猪饲料中添加 0.1% 的 SCFAs 混合物可明显减少仔猪平均日采食量, 而血清 GLP-1、PYY 和 leptin 浓度以及结肠 FFAR2 和盲肠 FFAR3 mRNA 表达显著上调<sup>[48]</sup>。Li 等<sup>[49]</sup>给小鼠急性口服 5% 丁酸钠, 同样发现动物的食物摄入量急剧减少, 且脂肪组织被激活, 同时伴随着 ARC、NTS 和迷走神经背侧复合体(dorsal vagus complex, DVC)中 c-fos 阳性神经元的数量和 NPY 神经元活性降低。

一项关于乙酸对采食量影响的研究中发现, 小鼠结肠菌群发酵菊粉产生的乙酸可穿过 BBB 直接进入 CNS; 同时, 腹腔注射乙酸后可以快速被大脑吸收, 进而调节下丘脑促食欲及厌食神经元活性, 导致机体食物摄入量减少, 但不影响循环 GLP-1 和 PYY 的浓度<sup>[50]</sup>。这在一定程度上证实乙酸可独立于外周激素, 对中枢食欲网络产生直接联系。

#### 4.2.2 次级胆汁酸

BA 由肝脏胆固醇合成, 在宿主摄入食物时释放到肠腔, 经肠球菌属、拟杆菌属等肠道细菌的解偶联和 7-脱羟基作用进一步代谢转变为石胆酸、脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)等次级 BA<sup>[51]</sup>。除影响脂质代谢和机体炎症等, 次级 BA 还可充当功能信号分子, 主要通过激活 G 蛋白胆汁酸偶联受体(takeda G-protein-coupled receptors, TGR5)和法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)来调节食欲激素的分泌水平, 从而控制食欲。

次级 BA 可活化肠 L 细胞上的 TGR5, 诱导外周食欲激素生成, 进而调节其他激素分泌,

对宿主食欲和糖代谢等产生一定影响。研究表明, 包含 DCA 在内的 BA 混合物可上调 L 细胞上 TGR5 的表达, 且与 TGR5 共定位的 PYY 和 GLP-1 含量明显增加, 由此促进 GLP-1 与胰腺  $\beta$  细胞上特定受体结合, 诱导能量稳态信号胰岛素的产生, 进一步调节机体摄食行为<sup>[52]</sup>。但对 TGR5 基因敲除小鼠进行肠道灌注 BAs 后, 未检测到 EEC 释放 PYY 和 GLP-1 的信号<sup>[52-53]</sup>。

此外, BAs 在调节食欲过程中, 其介导的 FXR 信号通路在其中同样起着不可或缺的作用。肠道 FXR 被次级 BA 特异性激活后, 其下游成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGF) 15/19 生成增多, 后者由肠细胞从基底外侧膜释放到门静脉进入体循环, 随即穿过 BBB, 直接与下丘脑中单通道跨膜蛋白  $\beta$ Klotho-FGFR4 复合物结合, 作用于大脑<sup>[54]</sup>。且有研究发现, 小鼠侧脑室注射 FGF19 后, ARC 核团中 FGFR 活性上调, 而 NPY 和 AgRP 基因表达减少<sup>[55]</sup>。这说明 BA-FXR-FGF19 途径通过抑制 NPY/AgRP 神经元活性, 在调控宿主进食行为方面发挥重要作用。

#### 4.2.3 支链氨基酸(BCAA)

异亮氨酸(isoleucine, Ile)、亮氨酸(leucine, Leu)和缬氨酸(valine, Val)统称为 BCAAs, 它们无法由宿主自身合成, 需由普氏菌属、链球菌属和拟杆菌属等肠道菌群生成或直接从食物中获取, 是一类参与采食量调节的必需 AA<sup>[56]</sup>。BCAAs 的缺乏、过量以及它们之间比例的不平衡均能导致食欲抑制, 而比例平衡的 BCAAs 则会促进宿主摄食。BCAAs 对采食量的调控涉及如下途径: 一方面 BCAAs 通过激活氨基酸受体, 影响食欲因子水平; 另一方面, BCAAs 可调节下丘脑食欲通路, 从而影响神经元表达。

Gloaguen 等<sup>[57]</sup>报道, 饲料中缺乏 Val 会降低猪采食量, 但额外添加 Leu 则导致 BCAAs

间比例不平衡, 进而加剧厌食现象。其次, 在一项体外猪模型研究中, 分别用 0、2.5、5.0、10.0 和 15.0 mmol/L 的 BCAAs 刺激猪空肠组织, 发现 10.0 mmol/L 的 BCAAs 明显增加 CCK 释放和味觉受体第一家族成员 1/3 (taste receptor family1 member 1/3, T1R1/3) 的 mRNA 及蛋白表达; 且研究者进一步给予 T1R1/3 的抑制剂显示出 CCK 和 T1R1/3 水平减少<sup>[58]</sup>。表明 BCAAs 可通过空肠 T1R1/3 诱导饱腹激素 CCK 的分泌, 并证实过量补充 BCAAs 会影响胃肠道反馈信号, 从而减少宿主食物摄入量。

此外, 基于猪的试验发现在低蛋白饲料中添加 Ile、Leu 和 Val 来平衡饲料 BCAAs 水平, 可调节仔猪结肠菌群结构, 有利于乳酸杆菌等有益菌增殖, 同时机体采食量显著增加, 经进一步验证, 指出该作用主要通过 Leu 和 Val 平衡介导的<sup>[59]</sup>。Zheng 等<sup>[60]</sup>也有同样的发现, 并证实仔猪采食量的增加是因为 BCAAs 作为信号分子, 通过激活下丘脑中哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 级联反应及抑制一般 AA 控制途径, 从而上调 NPY 和 AgRP 神经元表达, 同时下调黑皮质素 4 受体和 CART 活性来实现。

#### 4.2.4 $\gamma$ -氨基丁酸

GABA 作为哺乳动物 CNS 中主要的抑制性神经递质, 可由拟杆菌属、副杆菌属和埃希氏杆菌属等肠道菌群利用饲料谷氨酸经谷氨酸脱羧酶的催化作用大量生成, 具有调节宿主食欲的功能<sup>[61]</sup>。

多数研究认为 GABA 难以穿过 BBB, 而肠源性 GABA 主要是通过靶向结合其受体, 调节食欲激素水平, 随后经迷走神经将信号发送至下丘脑, 控制其内食欲神经元群表达, 从而参与机体摄食行为。李佳佳<sup>[62]</sup>发现灌胃 30 mg/kg 的 GABA 可明显提高小鼠采食量, 并上调空肠

GABA 转氨酶 2 及 GABA-A 受体基因表达水平, 下调与 GABA-A 受体共定位表达的 GLP-1 水平; 同时增加 NPY 活性及 ARC、NTS 和 DVC 中 c-fos 阳性神经元表达量, 降低 POMC 活性。研究者随后切断小鼠迷走神经, 观察到与假手术组相比, 迷走神经切断小鼠采食量、NPY 活性以及 NTS、DVC 中 c-fos 表达显著下降, 而 POMC 活性则升高。

但 Sato 等<sup>[63]</sup>给予小鼠 0、5、20 和 50 g/kg 的 GABA, 发现 50 g/kg GABA 明显提高循环 GABA 含量, 且只有在 50 g/kg 剂量下, 脑 GABA 水平才略有增加, 可小鼠食物摄入量却显著减少。故此推测, 高浓度 GABA 可能使其部分穿过 BBB, 并可能通过循环 GABA 作用以及中枢神经效应来控制食物摄入。而脑源 GABA 被报道可能经如下机制影响食欲: (1) GABA 通过靶向结合其受体或参与 mTOR 信号通路, 介导 NPY 和 AgRP 以及 POMC 和 CART 神经元的表达<sup>[64-65]</sup>; (2) GABA 作为味觉调节神经递质, 通过与 GABA-A 和 GABA-B 受体相互作用, 参与味觉感知信号通路<sup>[66]</sup>; (3) GABA 通过影响多巴胺和血清素相关受体表达来调节大脑边缘系统奖励回路, 最终调控动物食物摄入<sup>[65]</sup>。

## 5 总结与展望

综上所述, “微生物-肠-脑”轴在人和动物的食欲调节和代谢稳态调控中扮演了重要的角色。肠道菌群凭借其产生的大量功能性代谢物如乙酸、GABA 直接到达 CNS 影响宿主食欲, 还能够调节 ghrelin、leptin 等外周激素分泌和肠道营养感知, 经由循环系统和神经系统来调控采食量(图 1)。利用精准营养供给、抗生素、益生菌、益生元、菌群移植等方式干预和重组肠道微生物可定向改变宿主的食欲和采食行为, 这对于提高健康水平以及对摄食相关疾病



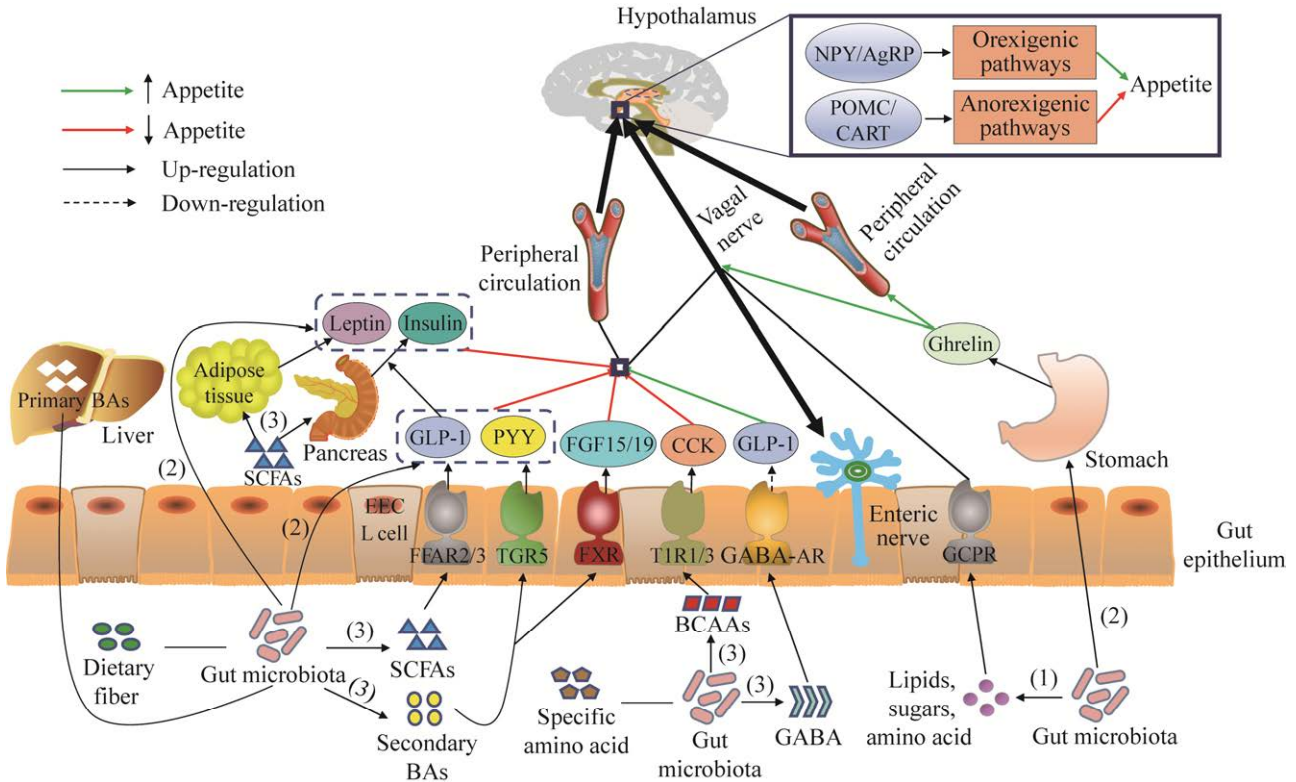


图 1 肠道菌群调节宿主食欲示意图<sup>[32]</sup>

Figure 1 Schematic diagram of gut microbiota regulating host appetite<sup>[32]</sup>. (1) Gut microbiota promotes intestinal perception and absorption of nutrients such as fat, sugar and amino acids. After the nutrients activate GPCR, they send signals to CNS through vagus nerve system and activate appetite regulating neurons. (2) Gut microbiota can directly affect the gastrointestinal tract, fat and pancreatic tissue to produce appetite peptides such as ghrelin, GLP-1, PYY, leptin and insulin, which reach and act on appetite regulating neurons in the brain center through the peripheral circulation or vagus nervous system. (3) Gut microbiota decomposes and uses nutrients such as fiber and amino acids or host-derived macromolecular compounds such as BAs to generate functional bacterial metabolites such as SCFAs, secondary BAs, BCAAs and GABA, which play an important role in the regulation of appetite and feed intake. ① SCFAs can induce the secretion of GLP-1, PYY, leptin and insulin by interacting with FFAR2/3 in intestine, fat and pancreas. ② Secondary BAs promotes the release of GLP-1, PYY and FGF15/19 by activating TGR5 and FXR. ③ BCAAs can induce CCK secretion through jejunum T1R1/3. ④ GABA binds to GABA-A receptors and inhibits GLP-1 production by L cells.

如厌食症、暴食症等的诊治具有重要的影响。但是，由于肠道微生物及其代谢物数量庞大、种类繁多，我们目前还不能完全精确地识别其调控靶点和作用机制，利用无菌动物、悉生动物和各种微生物学研究方法进一步揭示肠道微生物调控食欲的作用机制具有重要的科学意义和应用价值。

## 参考文献

- [1] Tokarek J, Gadzinowska J, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. What is the role of gut microbiota in obesity prevalence? A few words about gut microbiota and its association with obesity and related diseases. *Microorganisms*, 2021, 10(1): 52.
- [2] 潘杰, 刘来浩, 牟建伟. 肠道菌群与人类健康研究进展. *山东师范大学学报: 自然科学版*, 2021, 36(4): 337–365.

- Pan J, Liu LH, Mu JW. Research progress of gut microbiota and human health. *Journal of Shandong Normal University: Natural Science*, 2021, 36(4): 337–365. (in Chinese)
- [3] Han H, Yi B, Zhong RQ, Wang MY, Zhang SF, Ma J, Yin YL, Yin J, Chen L, Zhang HF. From gut microbiota to host appetite: gut microbiota-derived metabolites as key regulators. *Microbiome*, 2021, 9(1): 162.
- [4] Romani-Pérez M, Bullich-Vilarrubias C, López-Almela I, Liébana-García R, Olivares M, Sanz Y. The microbiota and the gut-brain axis in controlling food intake and energy homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(11): 5830.
- [5] Alhabeeb H, AlFaiz A, Kutbi E, AlShahrani D, Alsuhaib A, AlRajhi S, Alotaibi N, Alotaibi K, AlAmri S, Alghamdi S, AlJohani N. Gut hormones in health and obesity: the upcoming role of short chain fatty acids. *Nutrients*, 2021, 13(2): 481.
- [6] Baik JH. Dopaminergic control of the feeding circuit. *Endocrinology and Metabolism: Seoul, Korea*, 2021, 36(2): 229–239.
- [7] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biology*, 2016, 14(8): e1002533.
- [8] Song QQ, Wang YK, Huang LX, Shen MY, Yu Y, Yu Q, Chen Y, Xie JH. Review of the relationships among polysaccharides, gut microbiota, and human health. *Food Research International*, 2021, 140: 109858.
- [9] 孙凤婷. 中国人群肠道具有抑制炎症作用的脆弱拟杆菌的分离筛选和功能评价. 江南大学硕士学位论文, 2020.
- [10] Fu J, Wang TH, Xiao X, Cheng YZ, Wang FQ, Jin ML, Wang YZ, Zong X. *Clostridium butyricum* ZJU-F1 benefits the intestinal barrier function and immune response associated with its modulation of gut microbiota in weaned piglets. *Cells*, 2021, 10(3): 527.
- [11] Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*, 2021, 70(6): 1174–1182.
- [12] Cusotto S, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. The neuroendocrinology of the microbiota-gut-brain axis: a behavioural perspective. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2018, 51: 80–101.
- [13] 沈馨, 孙志宏. 微生物-肠-脑轴与神经系统疾病的研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37(11): 3781–3788. Shen X, Sun ZH. Microbe-gut-brain axis and neurological disorders: a review. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2021, 37(11): 3781–3788. (in Chinese)
- [14] Van De Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-gut-brain axis: modulator of host metabolism and appetite. *The Journal of Nutrition*, 2017, 147(5): 727–745.
- [15] Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *PNAS*, 2004, 101(44): 15718–15723.
- [16] Schéle E, Grahnmö L, Anesten F, Hallén A, Bäckhed F, Jansson JO. The gut microbiota reduces leptin sensitivity and the expression of the obesity-suppressing neuropeptides proglucagon (*gcg*) and brain-derived neurotrophic factor (*bdnf*) in the central nervous system. *Endocrinology*, 2013, 154(10): 3643–3651.
- [17] Qi RL, Sun J, Qiu XY, Zhang Y, Wang J, Wang Q, Huang JX, Ge LP, Liu ZH. The intestinal microbiota contributes to the growth and physiological state of muscle tissue in piglets. *Scientific Reports*, 2021, 11: 11237.
- [18] Moran AW, Daly K, Al-Rammahi MA, Shirazi-Beechey SP. Nutrient sensing of gut luminal environment. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 2021, 80(1): 29–36.
- [19] Palmas V, Pisanu S, Madau V, Casula E, Deledda A, Cusano R, Uva P, Vascellari S, Loviselli A, Manzin A, Velluzzi F. Gut microbiota markers associated with obesity and overweight in Italian adults. *Scientific Reports*, 2021, 11: 5532.
- [20] Monteleone AM, Troisi J, Fasano A, Dalle Grave R, Marciello F, Serena G, Calugi S, Scala G, Corrivetti G, Cascino G, Monteleone P, Maj M. Multi-omics data integration in anorexia nervosa patients before and after weight regain: a microbiome-metabolomics investigation. *Clinical Nutrition*, 2021, 40(3): 1137–1146.
- [21] Yang H, Yang M, Fang SM, Huang XC, He MZ, Ke SL, Gao J, Wu JY, Zhou YY, Fu H, Chen CY, Huang LS. Evaluating the profound effect of gut microbiome on host appetite in pigs. *BMC Microbiology*, 2018, 18(1): 215.
- [22] Valent D, Arroyo L, Fàbrega E, Font-I-Furnols M, Rodríguez-Palmero M, Moreno-Muñoz JA, Tibau J, Bassols A. Effects of a high-fat-diet supplemented with probiotics and  $\omega$ 3-fatty acids on appetite regulatory neuropeptides and neurotransmitters in a pig model. *Beneficial Microbes*, 2020, 11(4): 347–359.

- [23] Yadav H, Lee JH, Lloyd J, Walter P, Rane SG. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *The Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(35): 25088–25097.
- [24] Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TIA, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *International Journal of Obesity*, 2011, 35(4): 522–529.
- [25] Narmaki E, Borazjani M, Ataie-Jafari A, Hariri N, Doost AH, Qorbani M, Saidpour A. The combined effects of probiotics and restricted calorie diet on the anthropometric indices, eating behavior, and hormone levels of obese women with food addiction: a randomized clinical trial. *Nutritional Neuroscience*, 2022, 25(5): 963–975.
- [26] Reimer RA, Willis HJ, Tunnicliffe JM, Park H, Madsen KL, Soto-Vaca A. Inulin-type fructans and whey protein both modulate appetite but only fructans alter gut microbiota in adults with overweight/obesity: a randomized controlled trial. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017, 61(11): 1700484.
- [27] Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, De Backer F, Neyrinck AM, Delzenne NM. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2009, 90(5): 1236–1243.
- [28] De Clercq NC, Frissen MN, Davids M, Groen AK, Nieuwdorp M. Weight gain after fecal microbiota transplantation in a patient with recurrent underweight following clinical recovery from anorexia nervosa. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2019, 88(1): 58–60.
- [29] Duca FA, Waise TMZ, Peppler WT, Lam TKT. The metabolic impact of small intestinal nutrient sensing. *Nature Communications*, 2021, 12: 903.
- [30] Kaelberer MM, Buchanan KL, Klein ME, Barth BB, Montoya MM, Shen XL, Bohórquez DV. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science*, 2018, 361(6408): eaat5236.
- [31] Sun LJ, Li JN, Nie YZ. Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk. *Chinese Medical Journal*, 2020, 133(7): 826–833.
- [32] Park C, Li B, Deng Y, Shi LL, Hu WP, Lin GH, Zuo ZG, Liu Z. Gut microbiota and obesity: focus on hormone regulation and appetite control. *Global Journal of Microbiology*, 2021, 2(1): 1–16.
- [33] Son JV, Koekkoek LL, La Fleur SE, Serlie MJ, Nieuwdorp M. The role of the gut microbiota in the gut-brain axis in obesity: mechanisms and future implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(6): 2993.
- [34] Queipo-Ortuño MI, Seoane LM, Murri M, Pardo M, Gomez-Zumaquero JM, Cardona F, Casanueva F, Tinahones FJ. Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. *PLoS One*, 2013, 8(5): e65465.
- [35] Cifuentes L, Acosta A. Homeostatic regulation of food intake. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2022, 46(2): 101794.
- [36] Dagbasi A, Lett AM, Murphy K, Frost G. Understanding the interplay between food structure, intestinal bacterial fermentation and appetite control. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 2020, 79(4): 514–530.
- [37] Duca FA, Swartz TD, Sakar Y, Covasa M. Increased oral detection, but decreased intestinal signaling for fats in mice lacking gut microbiota. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39748.
- [38] 张卓, 黄金秀, 杨飞云, 兰云贤, 朱思源, 刘静波, 刘作华, 齐仁立. 早期粪菌移植对仔猪肠道发育、肠道菌群组成和肠道激素分泌的影响. *动物营养学报*, 2021, 33(7): 3745–3758.
- Zhang Z, Huang JX, Yang FY, Lan YX, Zhu SY, Liu JB, Liu ZH, Qi RL. Effects of early fecal microbiota transplantation on intestinal development, intestinal microbiota composition and intestinal hormone secretion of piglets. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2021, 33(7): 3745–3758. (in Chinese)
- [39] Ghadge AA, Khaire AA. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine*, 2019, 121: 154735.
- [40] 张国华, 齐千慧, 王伟, 杨华. 食欲调节肽的作用机制及研究现状. *食品工业科技*, 2021, 42(5): 369–377, 382.
- Zhang GH, Qi QH, Wang W, Yang H. Research on mechanisms of appetite-regulating peptides. *Science and Technology of Food Industry*, 2021, 42(5): 369–377, 382. (in Chinese)
- [41] Tang D, Wang YH, Kang WY, Zhou JN, Dong R, Feng Q. Chitosan attenuates obesity by modifying the intestinal microbiota and increasing serum leptin levels

- in mice. *Journal of Functional Foods*, 2020, 64: 103659.
- [42] Lee J, Jang JY, Kwon MS, Lim SK, Kim N, Lee J, Park HK, Yun MS, Shin MY, Jo HE, Oh YJ, Ryu BH, Ko MY, Joo W, Choi HJ. Mixture of two *Lactobacillus plantarum* strains modulates the gut microbiota structure and regulatory T cell response in diet-induced obese mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2018, 62(24): e1800329.
- [43] Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *PNAS*, 2005, 102(31): 11070–11075.
- [44] Kudo M, Hayashi M, Tian P, Liu DY, Wu LL, Li W, Hong ZY, Zhao YT, Nishigaki T, Nishihara M, Koike K, Liu TH, Gao M, Japan MLCLAMN. YNCRG inhibited metabolic syndrome through appetite suppression and improved lipid metabolism in metabolic syndrome model rats. *OBM Integrative and Complementary Medicine*, 2020, 5(3): 1–26.
- [45] Kim HK, Youn BS, Shin MS, Namkoong C, Park KH, Baik JH, Kim JB, Park JY, Lee KU, Kim YB, Kim MS. Hypothalamic Angptl4/Fiaf is a novel regulator of food intake and body weight. *Diabetes*, 2010, 59(11): 2772–2780.
- [46] Zheng FL, Wang Z, Stanton C, Ross RP, Zhao JX, Zhang H, Yang B, Chen W. *Lactobacillus rhamnosus* FJSYC<sub>4</sub>-1 and *Lactobacillus reuteri* FGSZY33L6 alleviate metabolic syndrome via gut microbiota regulation. *Food & Function*, 2021, 12(9): 3919–3930.
- [47] Jiao AR, Yu B, He J, Yu J, Zheng P, Luo YH, Luo JQ, Yan H, Wang QY, Wang HF, Mao XB, Chen DW. Sodium acetate, propionate, and butyrate reduce fat accumulation in mice via modulating appetite and relevant genes. *Nutrition*, 2021, 87/88: 111198.
- [48] Jiao AR, Yu B, He J, Yu J, Zheng P, Luo YH, Luo JQ, Mao XB, Chen DW. Short chain fatty acids could prevent fat deposition in pigs via regulating related hormones and genes. *Food & Function*, 2020, 11(2): 1845–1855.
- [49] Li Z, Yi CX, Katiraei S, Kooijman S, Zhou EC, Chung CK, Gao YQ, Van Den Heuvel JK, Meijer OC, Berbée JFP, Heijink M, Giera M, Van Dijk KW, Groen AK, Rensen PCN, Wang YN. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut*, 2018, 67(7): 1269–1279.
- [50] Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, Anastasovska J, Ghourab S, Hankir M, Zhang S, Carling D, Swann JR, Gibson G, Viardot A, Morrison D, Louise Thomas E, Bell JD. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nature Communications*, 2014, 5: 3611.
- [51] Di S, Wang YT, Han L, Bao Q, Gao ZZ, Wang Q, Yang YY, Zhao LH, Tong XL. The intervention effect of traditional Chinese medicine on the intestinal flora and its metabolites in glycolipid metabolic disorders. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 2019: 2958920.
- [52] Kuhre RE, Wewer Albrechtsen NJ, Larsen O, Jepsen SL, Balk-Møller E, Andersen DB, Deacon CF, Schoonjans K, Reimann F, Gribble FM, Albrechtsen R, Hartmann B, Rosenkilde MM, Holst JJ. Bile acids are important direct and indirect regulators of the secretion of appetite- and metabolism-regulating hormones from the gut and pancreas. *Molecular Metabolism*, 2018, 11: 84–95.
- [53] Bensalem A, Murtaza B, Hichami A, Khan AS, Oulamara H, Merlen G, Berrichi M, Agli AN, Tordjmann T, Khan NA. Bile acid receptor TGR5 is critically involved in preference for dietary lipids and obesity. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2020, 76: 108298.
- [54] Mertens KL, Kalsbeek A, Soeters MR, Eggink HM. Bile acid signaling pathways from the enterohepatic circulation to the central nervous system. *Frontiers in Neuroscience*, 2017, 11: 617.
- [55] Marcelin G, Jo YH, Li XS, Schwartz GJ, Zhang Y, Dun NJ, Lyu RM, Blouet C, Chang JK, Chua S Jr. Central action of FGF19 reduces hypothalamic AGRP/NPY neuron activity and improves glucose metabolism. *Molecular Metabolism*, 2014, 3(1): 19–28.
- [56] Gojda J, Cahova M. Gut microbiota as the link between elevated BCAA serum levels and insulin resistance. *Biomolecules*, 2021, 11(10): 1414.
- [57] Gloaguen M, Le Floc'h N, Corrent E, Primot Y, Van Milgen J. Providing a diet deficient in valine but with excess leucine results in a rapid decrease in feed intake and modifies the postprandial plasma amino acid and  $\alpha$ -keto acid concentrations in pigs. *Journal of Animal Science*, 2012, 90(9): 3135–3142.
- [58] Tian M, Heng JH, Song HQ, Zhang YF, Chen F, Guan WT, Zhang SH. Branched chain amino acids stimulate gut satiety hormone cholecystokinin secretion through activation of the umami taste receptor T1R1/T1R3 using an *in vitro* porcine jejunum model. *Food & Function*, 2019, 10(6): 3356–3367.

- [59] Yin J, Ma J, Li YY, Ma XK, Chen JS, Zhang HH, Wu X, Li FN, Liu ZQ, Li TJ, Yin YL. Branched-chain amino acids, especially of leucine and valine, mediate the protein restricted response in a piglet model. *Food & Function*, 2020, 11(2): 1304–1311.
- [60] Zheng LF, Wei HK, Cheng CS, Xiang QH, Pang JM, Peng J. Supplementation of branched-chain amino acids to a reduced-protein diet improves growth performance in piglets: involvement of increased feed intake and direct muscle growth-promoting effect. *The British Journal of Nutrition*, 2016, 115(12): 2236–2245.
- [61] Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, Liu JK, Sharma A, Levering J, McDonald D, Dietrich D, Ramadhar TR, Lekbua A, Mroue N, Liston C, Stewart EJ, Dubin MJ, Zengler K, Knight R, Gilbert JA, Clardy J, Lewis K. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nature Microbiology*, 2019, 4(3): 396–403.
- [62] 李娃娃.  $\gamma$ -氨基丁酸通过迷走神经调节食欲的机制. 西南大学硕士学位论文, 2020.
- [63] Sato K, Komaru T, ARIMA T, Jardson C, Yanaka N, Kumrungsee T. Dietary GABA and its combination with vigabatrin mimic calorie restriction and induce antiobesity-like effects in lean mice. *Journal of Functional Foods*, 2021, 78: 104367.
- [64] Lenard NR, Berthoud HR. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. *Obesity: Silver Spring, Md*, 2008, 16(Suppl 3): S11–S22.
- [65] Zhang C, Wang XD, Su RY, He JQ, Liu SB, Huang QC, Qin CJ, Zhang ML, Qin JG, Chen LQ. Dietary gamma-aminobutyric acid (GABA) supplementation increases food intake, influences the expression of feeding-related genes and improves digestion and growth of Chinese mitten crab (*Eriocheir sinensis*). *Aquaculture*, 2022, 546: 737332.
- [66] Chaudhari N. Is there a role for GABA in peripheral taste processing. *Current Opinion in Physiology*, 2021, 20: 105–111.