

琥珀酸钠对高脂饮食小鼠代谢和肠道菌群的调节作用

宋彪章^{1,2†}, 曹宏^{1,2,3,4†}, 赵丽彤⁵,

张烽^{1,2,3,4}, 闫继爱^{1,3,4}, 马雪莹⁶, 李丹^{1,3,4*}, 杨菊^{1,3,4*}

¹江南大学附属医院临床营养科; ²江南大学生物工程学院; ³江南大学医学院, 无锡 214000; ⁴江苏集萃未来食品技术研究有限公司, 宜兴 214200; ⁵宁波市第二医院, 宁波 315000; ⁶无锡市食品安全检验检测中心, 无锡 214000

摘要: 研究不同剂量琥珀酸钠 (sodium succinate, SS) 对高脂饮食小鼠代谢指标及肠道菌群的改善作用。将 32 只 6 周龄 C57BL/6J 小鼠高脂饮食 8 周诱导小鼠肥胖模型后, 随机分为 4 组, 即高脂饮食组、低剂量、中剂量、高剂量琥珀酸钠组。通过定期记录体重, 代谢实验、检测血清血脂四项和促炎细胞因子水平、组织学分析、16S rRNA 基因测序等方法来研究琥珀酸钠对高脂饮食小鼠代谢和肠道菌群的影响。结果显示, 琥珀酸钠可以减缓高脂饮食小鼠体重的增加, 改善血脂和炎症水平、减少附睾白色脂肪细胞的扩张以及棕色脂肪白色化, 并且调节了肠道菌群的结构和组成。本研究表明琥珀酸钠通过提高高脂饮食小鼠的呼吸代谢作用增加能量消耗, 提高 *Akkermansia*、*Peptostreptococcaceae*、*Allobaculum* 的相对丰度, 降低 *Lachnospiraceae*、*Ileibacterium*、*Desulfovibrionaceae* 的相对丰度来改善高脂饮食小鼠的代谢紊乱和体重增加。

关键词: 琥珀酸钠; 高脂饮食; 呼吸; 促炎细胞因子; 肠道菌群

中图分类号: R589.2 文献标识码: A

Regulatory effects of sodium succinate on metabolism and intestinal flora in mice fed a high-fat diet

SONG Biao-zhang^{1,2†}, CAO Hong^{1,2,3,4†}, ZHAO Li-tong⁵,

ZHANG Feng^{1,2,3,4}, YAN Ji-ai^{1,3,4}, MA Xue-ying⁶, LI Dan^{1,3,4*}, YANG Ju^{1,3,4*}

¹Clinical Nutrition Department, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi 214000, China; ²School of Biotechnology, Jiang Nan University, Wuxi 214000, China; ³Medical School, Jiang Nan University, Wuxi 214000, China; ⁴Jiangsu Jicui Future Food Technology Research Institute Co., Ltd., Yixing 214200, China; ⁵Ningbo NO.2 Hospital, Ningbo 315000, China; ⁶Wuxi Food Safety Inspection and Testing Center, Wuxi 214000, China

Abstract: This study aims to investigate the effects of different doses of sodium succinate on metabolic indicators and intestinal flora in mice on a high-fat diet. After inducing obesity in 32 six-week-old C57BL/6J mice with an eight-week high-fat diet, the mice were randomly divided into four groups: a high-fat diet group, and a low-dose, a

medium-dose, and a high-dose sodium succinate group. Various methods were carried out to study the effects of sodium succinate on the metabolism and intestinal flora of mice fed a high-fat diet, including regular weight recording, metabolic cage experiments, serum lipid and proinflammatory cytokine level measurements, histological analysis, and 16S rRNA gene sequencing. The results indicate that sodium succinate could slow down the weight gain, decrease blood lipid and inflammation levels, reduce the expansion of epididymal adipose white tissue and the whitening of brown adipose tissue, and regulate the structure and composition of intestinal flora in HFD-fed mice. This study indicates that sodium succinate decreased the metabolic disorders and weight gain in mice fed a high-fat diet by increasing energy expenditure through enhanced respiratory metabolism. It also increased the relative abundance of *Akkermansia*, Peptostreptococcaceae, and *Allobaculum*, while decreasing the relative abundance of *Lachnospiraceae*, *Ileibacterium*, and *Desulfovibrionaceae*.

Key words: sodium succinate; high fat diet; breathe; proinflammatory cytokine; intestinal flora

代谢紊乱通常是指身体对能量、营养物质和激素的失调，涉及到多个方面，如脂质代谢、血糖调节和体重控制。长期高脂饮食会导致体内脂肪积累增加，引起体重增加。肥胖与炎症、代谢等因素的各种途径之间具有复杂的相互作用^[1,2]。脂肪组织包括白色脂肪、棕色脂肪。白色脂肪根据全身区域划分可以分为皮下脂肪库和内脏脂肪库^[3]。皮下脂肪库是最大的脂肪库，也是脂肪储存危害最小的部位。然而它的储存能力有限，超过这个限度时，脂肪会在异位储存库中积累，导致过量的异位脂肪积累和胰岛素抵抗^[4,5]。

琥珀酸盐是一种在宿主和微生物代谢过程中非常重要的代谢产物^[6]。它作为琥珀酸脱氢酶的底物，能被氧化为延胡索酸，为机体提供能量。此外，通过饮食摄入的琥珀酸盐可以作为葡萄糖前体激活肠道糖异生，改善机体的葡萄糖稳态，并有助于调节血糖水平和体重^[7]。棕色脂肪是哺乳动物专门产生热量的脂肪^[8]，相比于白色脂肪细胞，它含有更小的脂滴，并且含有更多的线粒体。琥珀酸盐可以激活棕色脂肪，促进脂肪的燃烧，有助于维持代谢的平衡^[9]。

肠道菌群紊乱在肥胖发展过程扮演着重要的角色^[10]，可以影响食物的吸收和能量利用。此外，高脂饮食不仅会增加体内脂肪量还会扰乱肠道菌群的结构和多样性^[11]。作为宿主和肠道菌群相关作用的产物，琥珀酸盐影响能量的产生，其水平的改变与多种代谢性疾病相关，影响肥胖和2型糖尿病等代谢紊乱性疾病的发生和发展。因此，本研究旨在通过不同剂量的琥珀酸钠干预脂代谢紊乱小鼠，进一步了解琥珀酸钠的作用机制，为琥珀酸钠在未来治疗代谢性疾病以及临床应用上提供数据支持，有望为新型治疗策略的开发提供重要线索。

1 材料与方法

1.1 动物

本研究使用的动物为 6 周龄 SPF 级 C57BL/6J 雄性小鼠 32 只（合格证号：NO.320727211100791258），购于江苏集萃药康有限公司，使用及生产许可证号：SYK（苏）2017-0052。小鼠饲养在江南大学医学院实验动物中心，室温 22~28 °C，相对湿度 50%~70%，自动光控（12 h/12 h 明暗交替），可自由饮水。动物实验获得了江南大学动物伦理审查会审批同意，伦理号：JN.No20211015c0301230（396）。

1.2 试剂及仪器

琥珀酸钠（≥98%，生工生物工程股份有限公司）；60%脂肪供能高脂饲料（江苏省协同生物科技有限公司）；多聚甲醛（北京索莱宝科技有限公司，P110）

16MR-实验动物监测系统（美国 Columbus Instruments 公司）；AU680 全自动生化分析仪（美国 Beckman coulter 公司）；JJ-12J 脱水机（中国武汉俊杰电子有限公司）；JB-L5 包埋机（中国武汉俊杰电子有限公司）；RM2016 病理切片机（德国 Leica Biosystems 公司）；Pannoramic MIDI 扫描仪（匈牙利 3DHISTECH 有限公司）。

1.3 方法

1.3.1 动物实验设计

32 只小鼠高脂饲料喂养 8 周，随后被分为 4 组，高脂饮食（high-fat diet, HFD）组、低剂量琥珀酸钠组（low-dose sodium succinate, L-SS）、中剂量琥珀酸钠组（medium-dose sodium succinate, M-SS）、高剂量琥珀酸钠组（high-dose sodium succinate, H-SS），每组 8 只，全程高脂饲料喂养，组间体重配平无差异。从第 9 周开始，使用不同剂量的琥珀酸钠灌胃干预小鼠，其中低剂量、中等剂量、高剂量分别为 0.5、1.0、2.0 g/kg。HFD 组小鼠使用相同体积的生理盐水灌胃作为对照。

1.3.2 体重监测

琥珀酸钠干预后每周使用电子天平监测小鼠体重（body weight, BW），至解剖前。监测前需禁食 8 h，自由饮水。

1.3.3 实验动物呼吸代谢全面监测

实验开始前，检查每个代谢笼的密闭性、16 通道全面监测系统的稳定性以及遥感探测模块的状态。准备完毕后，每组随机选取 4 只小鼠分别放置于代谢笼中，保证它们可以自由进食、饮水和活动。启动 16 通道全面监测系统，开始记录动物在设定条件下的生理参数，监测和记录 48 h 内每只小鼠的 O₂ 消耗量、CO₂ 释放量、饮水/摄食量等数据。在实验过程中时刻关注光照和环境温度，以确保代谢笼房间通风良好。

1.3.4 血清血脂四项和促炎细胞因子测定

经小鼠眼眶取血后,离心取小鼠的血清,采用全自动生化分析仪测定胆固醇(cholesterol, CHOL)、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平。采用酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。

1.3.5 组织学分析

取出固定在4%多聚甲醛的棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)(取自肩胛间区)和附睾白色脂肪组织(epididymal white adipose tissue, EpiWAT),分别进行组织学分析。首先将组织进行脱水,石蜡包埋,切片厚4 μm ,石蜡切片脱蜡至水,苏木素-伊红染色,脱水封片,显微镜下镜检观察棕色脂肪白色化程度和附睾白色脂肪细胞大小。

随后使用软件Image J计算出附睾白色脂肪细胞的直径。

1.3.6 16S rRNA 基因测序

收集各只小鼠的新鲜粪便样本后置于-80 $^{\circ}\text{C}$ 下保存。对样本进行DNA抽提,按指定测序区域,合成带有barcode的特异引物,全部样本按照正式条件进行,每个样本3次重复,同一个样本的PCR产物混合后用2%琼脂糖凝胶电泳检测,随后切胶回收PCR产物。按照电泳的初步定量结果,将PCR产物用蓝色荧光定量系统进行检测定量,之后按照每个样本的测序量要求进行相应比例的混合,构建Miseq文库,Miseq测序。测序结束后,首先对原始数据进行优化,对操作分类单元(operational taxonomic unit, OTU)的代表序列作分类学分析,对OTU进行多种多样性指数分析。基于分类学信息,在各分类水平上进行群落结构的统计分析;基于系统发育进行UniFrac等分析。

1.4 数据处理

采用Microsoft Excel和GraphPad Prism软件(9.5.1版)进行统计分析。对于符合正态分布和方差齐性的数据,两个独立组的比较采用 t 检验,两个以上组的数据采用单因素方差分析。数据以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 琥珀酸钠对高脂饮食小鼠体重的影响

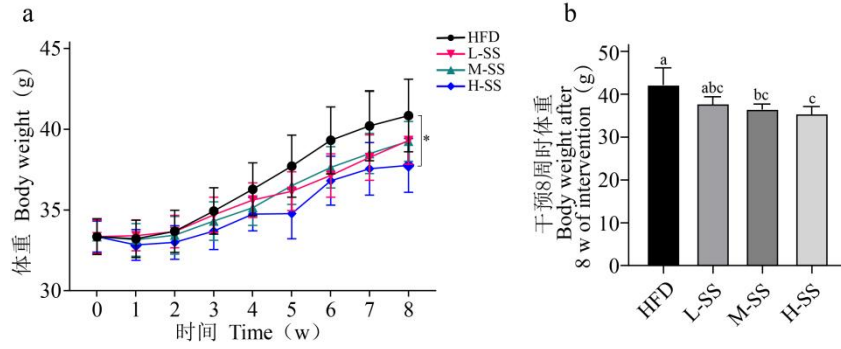


图 1 琥珀酸钠对高脂饮食小鼠体重的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig.1 Effect of sodium succinate on body weight in mice fed a high-fat diet ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

在高脂饲料喂养 8 周后，使用不同剂量的琥珀酸钠干预小鼠 8 周。在干预期间，每周对小鼠体重进行监测，统计后发现琥珀酸钠能够减缓高脂饮食引起体重的增加 ($P < 0.05$ ，见图 1a)。解剖前，对每组小鼠进行称重，统计后发现，M-SS 组和 H-SS 组的小鼠体重显著低于 HFD 组 ($P < 0.05$ ，见图 1b)。L-SS 组体重增加低于 HFD 组，但未出现差异。三种剂量的琥珀酸钠干预都能减缓高脂饮食引起的体重的增加，且随剂量的增加与减重效果呈正相关，高剂量 (2.0 g/kg) 琥珀酸钠干预后的减重效果最好。因此，研究提示琥珀酸钠可以减缓高脂饮食小鼠体重的增加。

2.2 琥珀酸钠对高脂饮食小鼠能量代谢的影响

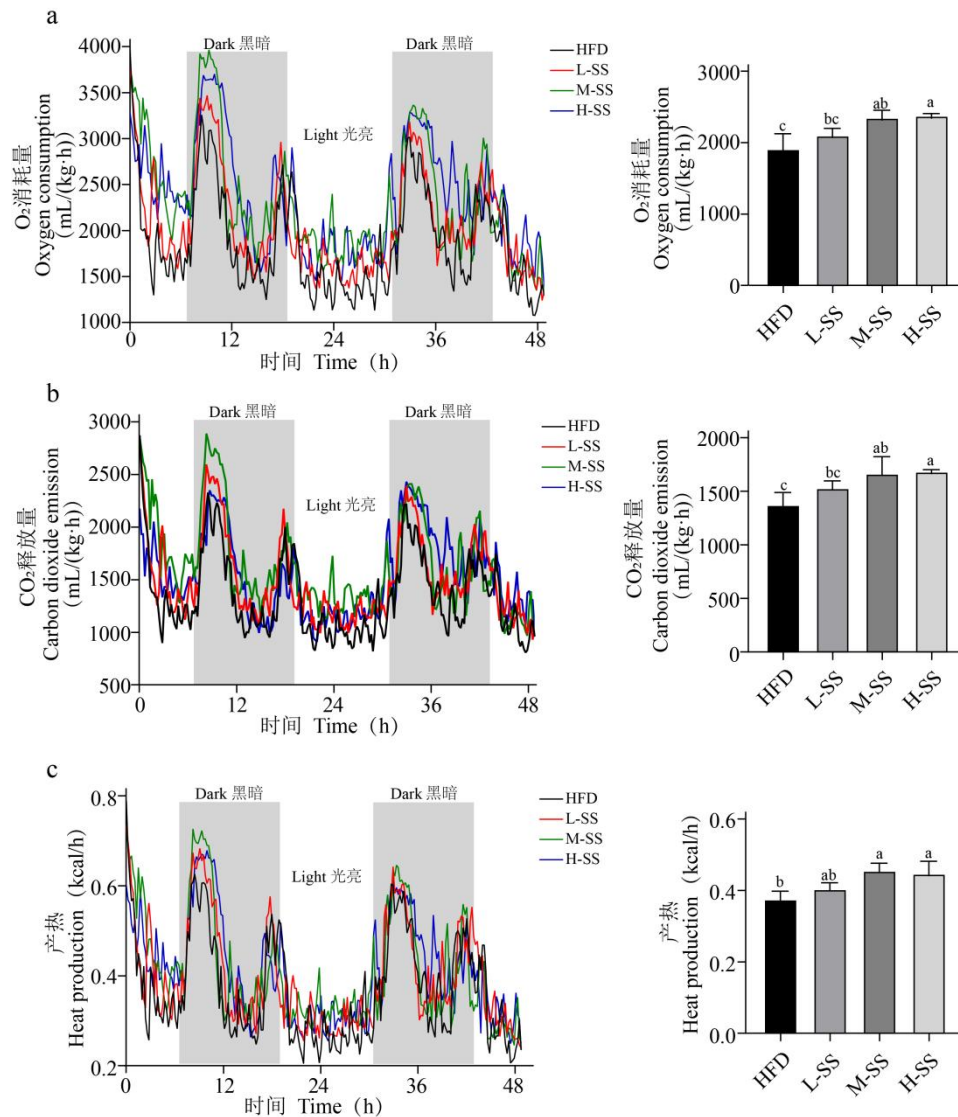


图 2 琥珀酸钠影响高脂饮食小鼠的呼吸和产热 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig.2 Sodium succinate affects respiration and thermogenesis in mice fed a high-fat diet ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

为探究琥珀酸钠对高脂饮食小鼠呼吸表型的影响，对各组小鼠进行了 48 h 代谢实验。结果显示，M-SS 和 H-SS 组相比于 HFD 组耗氧量显著增加 ($P < 0.05$ ，见图 2a)，说明在琥珀酸钠干预后，小鼠需要更多的有氧呼吸。此外，琥珀酸钠干预的高脂饮食小鼠 CO₂ 释放量显著增加 ($P < 0.05$ ，见图 2b)，这与 O₂ 消耗量增加的结果一致，表明了琥珀酸钠能够增强高脂饮食小鼠的呼吸作用。产热是能量代谢的关键指标之一。代谢笼实验数据表明，与 HFD 组相比，M-SS 和 H-SS 组产热显著增加 ($P < 0.05$ ，见图 2c)。产热增加代表更高的能量消耗，结果与 O₂ 消耗量和 CO₂ 释放量升高一致。综上所述，琥珀酸钠能够改善高脂饮食小鼠的呼吸表型，增加了能量消耗。

2.3 琥珀酸钠对高脂饮食小鼠血脂和促炎细胞因子水平的影响

高脂饮食会造成小鼠体内代谢紊乱,过程往往伴随着血脂水平异常与促炎细胞因子水平提高。与 HFD 组相比, H-SS 组小鼠血清 CHOL、HDL-C、LDL-C 含量显著降低 ($P<0.05$, 见图 3a、3c、3d)。L-SS 组和 M-SS 组虽然也有降低但未出现差异。对于甘油三酯 (TG) 水平, L-SS 组与其他三组相比显著升高 ($P<0.05$, 见图 3b)。血清促炎细胞因子指标测定后发现,与 HFD 组相比, H-SS 组血清 IL-6、TNF- α 水平显著降低 ($P<0.05$, 见图 3e、3f)。血清 TNF- α 的浓度随着灌胃琥珀酸钠的剂量的升高而降低 (见图 3f), 然而 L-SS 组的 IL-6 水平最高, 且与其他组相比具有显著性差异 ($P<0.05$, 见图 3e)。简而言之, 琥珀酸钠能够改善高脂饮食小鼠血脂异常和降低促炎细胞因子水平。

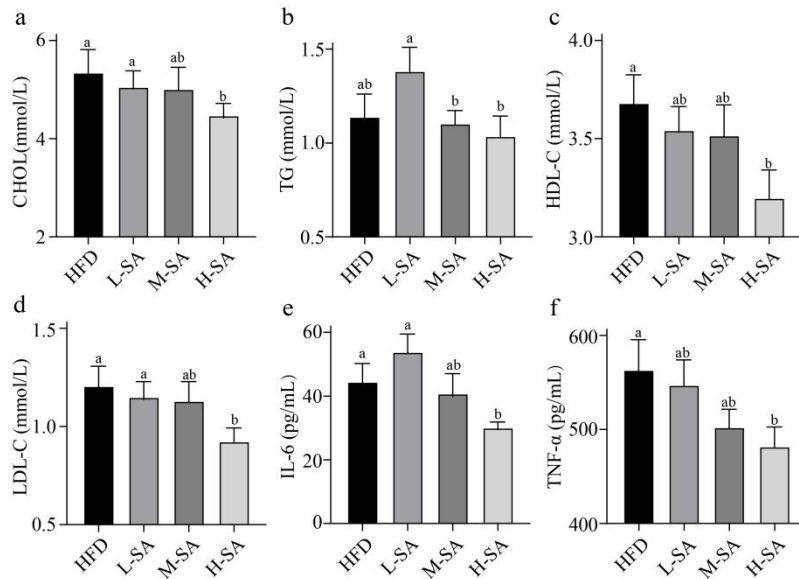


图 3 琥珀酸钠对血清中血脂和促炎细胞因子水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig.3 Effects of sodium succinate on serum lipid levels and proinflammatory cytokine ($\bar{x} \pm s, n=8$)

2.4 琥珀酸钠对高脂饮食小鼠脂肪脂质沉积的影响

代谢紊乱会造成脂肪细胞的数量和体积增大,进而导致肥胖。因此对小鼠各组织称重后发现,四组高脂饮食小鼠的棕色脂肪组织重量未统计出差异,但随着灌胃琥珀酸钠的浓度升高,棕色脂肪组织重量也有增加的趋势,同样棕色脂肪占体重的比率也在上升 (见图 4b、4c)。对于附睾白色脂肪, H-SS 组小鼠的重量显著低于 HFD 组, M-SS 和 H-SS 组小鼠的 EpiWAT/BW 均显著低于 HFD 组 ($P<0.05$, 见图 5a、5b)。H&E 染色结果显示, HFD 组棕色脂肪白色化严重,出现大量脂滴,随着灌胃琥珀酸钠的剂量升高,棕色脂肪白色化程度减弱,脂肪细胞空泡化 (见图 4a)。通过统计附睾白色脂肪直径, M-SS 和 H-SS 组的附睾白色脂肪细胞直径显著小于 HFD 组 ($P<0.05$, 见图 5c、5d)。以上结果表明琥珀酸钠可以显著减轻高脂饮食小鼠棕色脂肪的白色脂质沉积及附睾白色脂肪细胞的大小。

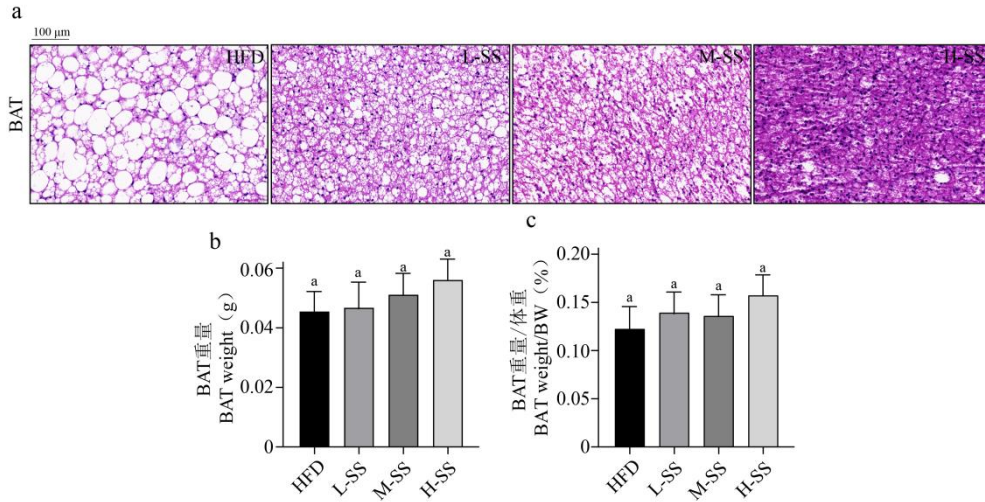


图 4 琥珀酸钠改变棕色脂肪组织的形态学 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig.4 Sodium succinate alters the morphology of brown adipose tissue ($\bar{x} \pm s, n=8$)

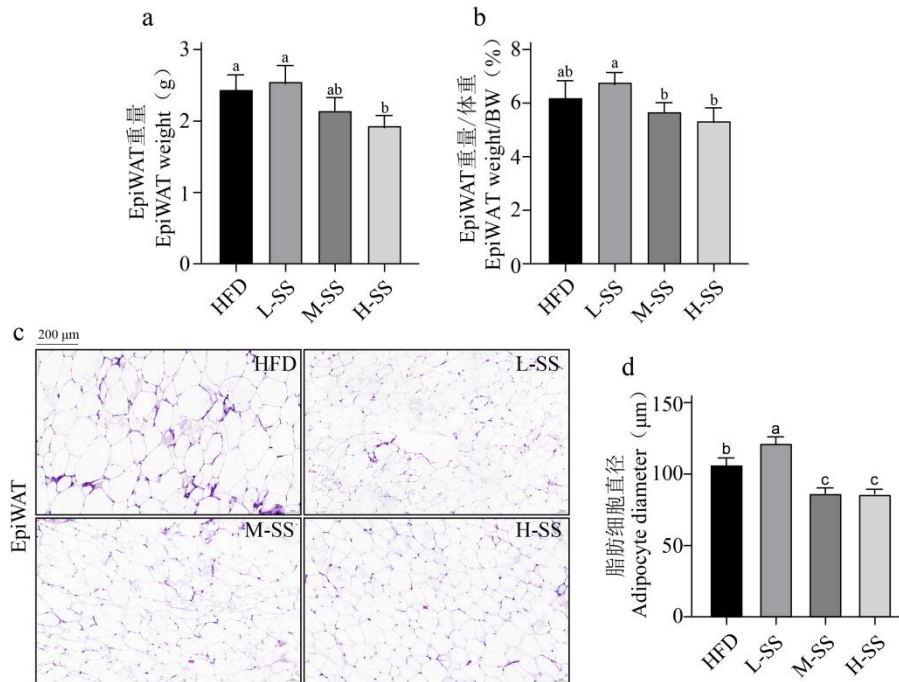


图 5 琥珀酸钠改变附睾白色脂肪组织的形态学 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig.5 Sodium succinate alters the morphology of epididymal white adipose tissue ($\bar{x} \pm s, n=8$)

2.5 琥珀酸钠对高脂饮食小鼠肠道菌群的影响

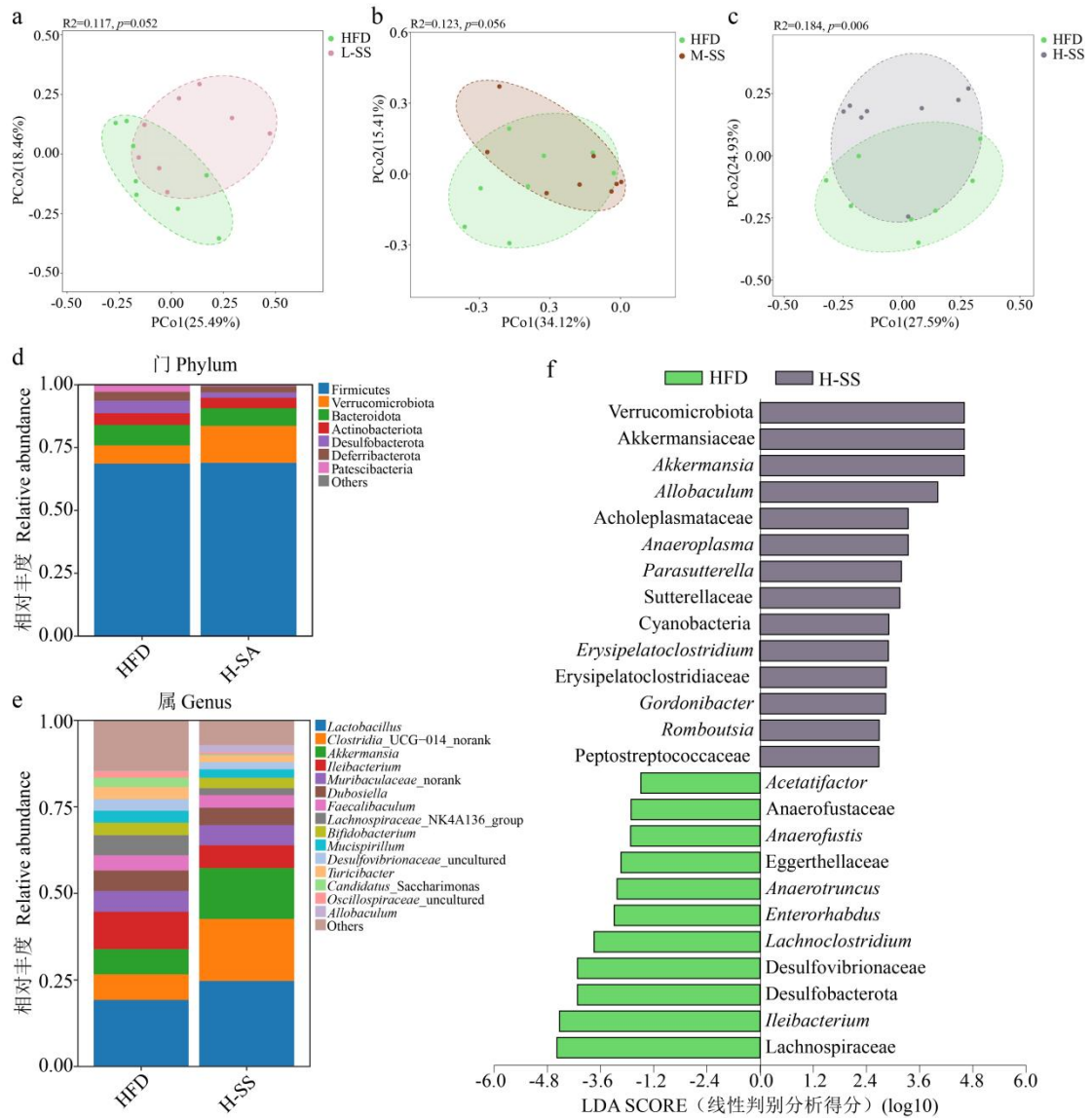


图 6 琥珀酸钠改变肠道菌群的组成和结构

Fig.6 Sodium succinate alters the composition and structure of the intestinal flora

为了进一步了解琥珀酸钠对高脂饮食小鼠肠道菌群的结构和组成影响,对各组小鼠粪便进行 16S rRNA 基因测序。PCoA 结果显示不同剂量的琥珀酸钠干预后, L-SS、M-SS 和 H-SS 三组和 HFD 组的聚类区域明显不同, 并随着灌胃琥珀酸钠的剂量的升高, 聚类区域出现显著分离 ($P < 0.05$, 见图 6a、6c)。此外, 对于 HFD 组和 H-SS 组两组比较而言, 前两个主成分的综合贡献占总变异的 52.52% (见图 6c)。

在门水平上, Firmicutes、Verrucomicrobiota、Bacteroida 的相对丰度在两组间比较高, 涵盖了整个宿主肠道的 84% 以上的菌 (见图 6d)。在属水平上, *Lactobacillus*、*Clostridia_UCG-014_norank*、*Akkermansia*、*Ileibacterium*、*Muribaculaceae_norank*、*Dubosiella*、*Faecalibaculum* 相对丰度较高 (见图 6e)。进行组间线性判别分析 (linear discriminant analysis

effect size, LEfSe) 来发现 HFD 组和 H-SS 组差异的物种。结果表明: 在门水平上, 肠道内高浓度琥珀酸钠会导致高脂饮食小鼠在肠道中显著富集 Verrucomicrobiota、Cyanobacteria, 降低 Desulfobacterota 的丰度; 在科水平上, 琥珀酸钠干预后, 小鼠显著富集 Akkermansiaceae、Acholeplasmataceae、Sutterellaceae、Erysipelatoclostridiaceae、Peptostreptococcaceae, 降低高脂饮食引起的 Lachnospiraceae、Eggerthellaceae、Anaerofustaceae 的富集; 在属水平上, H-SS 组的优势菌属为 *Akkermansia*、*Allobaculum*、*Anaeroplasma*、*Parasutterella*、*Erysipelatoclostridium*、*Gordonibacter*、*Romboutsia*, HFD 组的优势菌属为 *Ileibacterium*、*Desulfovibrionaceae*、*Lachnoclostridium*、*Enterorhabdus*、*Anaerotruncus*、*Anaerofustis*、*Acetatifactor* (见图 6f)。

3 讨论与结论

棕色脂肪富含丰富的线粒体, 是一种具有产热、耗能作用的特殊脂肪组织。对脂肪组织称重后发现, 棕色脂肪组织重量随着肠道内琥珀酸钠浓度增大而增加。H&E 染色结果显示, 琥珀酸钠能够明显减弱棕色脂肪白色化程度, 且随着剂量增加效果更显著。有研究表明, 通过小鼠给药琥珀酸盐可以启动棕色脂肪产热, 而且产热能力随着琥珀酸钠剂量升高而增加。因此推断随着灌胃琥珀酸钠的剂量升高可以减少棕色脂肪的白色化, 增强了线粒体的呼吸能力, 促进棕色脂肪“燃烧”, 进而达到体重降低的目的。高剂量琥珀酸钠干预下的小鼠附睾白色脂肪重量显著低于 HFD 组。H&E 染色后统计细胞直径大小后发现, M-SS 和 H-SS 组的附睾白色脂肪细胞直径显著低于 HFD 组。

肠道菌群可以影响宿主从饮食中获取能量并储存能量的能力, 与宿主代谢具有密切的关系^[12]。此外肠道菌群可以调节血清、脂肪组织和肝组织中的脂质组成^[13]。对 H-SS 组和 HFD 组进行 LEfSe 后发现, 高剂量琥珀酸钠干预后的小鼠肠道显著富集了 *Akkermansia*、*Allobaculum*、*Peptostreptococcaceae*, 并且能够减少 HFD 组 *Lachnospiraceae*、*Ileibacterium*、*Desulfovibrionaceae* 等相对丰度。研究表明, 高脂饮食小鼠的肠道中会富集 *Lachnospiraceae*, *Lachnospiraceae* 与肥胖和 2 型糖尿病等代谢紊乱性疾病密切相关^[14-16]。此外, 肠道中 *Ileibacterium* 和 *Desulfovibrionaceae* 丰度的增加都与代谢紊乱密切相关^[17, 18]。其中 *Desulfovibrionaceae* 是一种硫酸盐还原菌和内毒素 (LPS) 产生菌, 能够产生 H₂S 来减少肠道黏液层的二硫键, 破坏黏液屏障, 进而促进炎症的发生发展^[19, 20]。通过高剂量琥珀酸钠干预, 高脂饮食小鼠肠道中 *Verrucomicrobiota* 被大量富集。属于该门的 *Akkermansia* 丰度变化较大。之前的研究表明, 高脂饮食会显著降低 *Akkermansia* 的丰度^[21]。*Akkermansia* 是一种益生菌, 在体内调节肠道屏障功能和脂质代谢方面发挥着重要作用。有研究发现经

Akkermansia 治疗的高脂小鼠促炎细胞因子 (IL-6、IL-1 β) 水平降低, 血清 LPS 水平显著降低, 并且改善了胰岛素抵抗和代谢紊乱^[21-23]。一方面 *Akkermansia* 可以通过降解黏蛋白来保护宿主肠黏膜屏障和上皮完整性^[24], 另一方面 *Akkermansia* 增加肠道黏液层的厚度, 降低肠道通透性并减少了 LPS 对肠道屏障的损伤^[25]。此外有研究发现, 与胆汁酸代谢有关的细菌 (*Peptostreptococcaceae*) 丰度提高有助于改善肥胖相关的代谢综合征^[26]。*Allobaculum* 是短链脂肪酸生产者, 其丰度的提高也有助于改善代谢^[27]。简而言之, 琥珀酸钠可以改善高脂饮食小鼠肠道菌群的组成和结构, 通过影响有益菌和有害菌丰度来改善代谢紊乱及肥胖的发展。

综上所述, 本研究使用琥珀酸钠对高脂饮食小鼠进行干预, 发现琥珀酸钠可以通过提高小鼠的呼吸作用促进产热、改善血脂水平、降低促炎细胞因子含量、减少附睾白色脂肪扩张、改善棕色脂肪白色化以及调节肠道菌群结构和组成, 提高 *Akkermansia*、*Allobaculum*、*Peptostreptococcaceae* 的相对丰度, 降低 *Lachnospiraceae*、*Ileibacterium*、*Desulfovibrionaceae* 的相对丰度等共同作用下, 改善了高脂饮食小鼠的代谢紊乱和体重的增加。

参考文献

- 1 Čolak E, Pap D. The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders[J]. J Med Biochem, 2021, 40:1-9.
- 2 Chait A, den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease[J]. Front Cardiovasc Med, 2020, 7:22.
- 3 Shen W, Wang Z, Punyanita M, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification[J]. Obes Res, 2003, 11:5-16.
- 4 Smith U, Kahn BB. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids[J]. J Intern Med, 2016, 280:465-475.
- 5 Zhang M, Hu T, Zhang S, et al. Associations of different adipose tissue depots with insulin resistance: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Sci Rep, 2015, 5:18495.
- 6 Connors J, Dawe N, Van Limbergen J. The role of succinate in the regulation of intestinal inflammation[J]. Nutrients, 2018, 11:25.
- 7 De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Zitoun C, Duchamp A, et al. Microbiota-produced succinate improves glucose homeostasis via intestinal gluconeogenesis[J]. Cell Metab, 2016, 24:151-157.
- 8 Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance[J]. Physiol Rev, 2004, 84:277-359.

- 9 Liao FH, Yao CN, Chen SP, et al. Transdermal delivery of succinate accelerates energy dissipation of brown adipocytes to reduce remote fat accumulation[J]. *Mol Pharm*, 2022, 19:4299-4310.
- 10 Dao MC, Clément K. Gut microbiota and obesity: Concepts relevant to clinical care[J]. *Eur J Intern Med*, 2018, 48:18-24.
- 11 Li M, Wang S, Li Y, et al. Gut microbiota-bile acid crosstalk contributes to the rebound weight gain after calorie restriction in mice[J]. *Nat Commun*, 2022, 13:2060.
- 12 Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101:15718-15723.
- 13 Kenny DJ, Plichta DR, Shungin D, et al. Cholesterol metabolism by uncultured human gut bacteria influences host cholesterol level[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28:245-257.e246.
- 14 Zeng H, Ishaq SL, Zhao FQ, et al. Colonic inflammation accompanies an increase of β -catenin signaling and *Lachnospiraceae/Streptococcaceae* bacteria in the hind gut of high-fat diet-fed mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 35:30-36.
- 15 Kameyama K, Itoh K. Intestinal colonization by a *Lachnospiraceae* bacterium contributes to the development of diabetes in obese mice[J]. *Microbes Environ*, 2014, 29:427-430.
- 16 Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2012, 490:55-60.
- 17 Liu Y, Luo L, Luo Y, et al. Prebiotic Properties of green and dark tea contribute to protective effects in chemical-induced colitis in mice: a fecal microbiota transplantation study[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68:6368-6380.
- 18 Yuan G, Tan M, Chen X. Punic acid ameliorates obesity and liver steatosis by regulating gut microbiota composition in mice[J]. *Food Funct*, 2021, 12:7897-7908.
- 19 Zhang XY, Chen J, Yi K, et al. Phlorizin ameliorates obesity-associated endotoxemia and insulin resistance in high-fat diet-fed mice by targeting the gut microbiota and intestinal barrier integrity[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12:1-18.
- 20 Ijssennagger N, van der Meer R, van Mil SWC. Sulfide as a mucus barrier-breaker in inflammatory bowel disease?[J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22:190-199.
- 21 Wang B, Kong Q, Li X, et al. A high-fat diet increases gut microbiota biodiversity and energy expenditure due to nutrient difference[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10):3197.
- 22 Li QM, Zha XQ, Zhang WN, et al. *Laminaria japonica* polysaccharide prevents high-fat-diet-induced insulin

resistance in mice via regulating gut microbiota[J].Food Funct,2021,12:5260-5273.

- 23 Shin NR, Lee JC, Lee HY, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice[J]. Gut, 2014, 63: 727-735.
- 24 Lee JY, Jin HS, Kim KS, et al. Nutrient-specific proteomic analysis of the mucin degrading bacterium *Akkermansia muciniphila*[J]. Proteomics, 2022, 22: e2100125.
- 25 Li J, Lin S, Vanhoutte PM, et al. *Akkermansia muciniphila* protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in ApoE^{-/-} mice[J]. Circulation, 2016, 133: 2434-2446.
- 26 Song Z, Chen J, Ji Y, et al. Amuc attenuates high-fat diet-induced metabolic disorders linked to the regulation of fatty acid metabolism, bile acid metabolism, and the gut microbiota in mice[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 242: 124650.
- 27 Shi H, Li X, Hou C, et al. Effects of pomegranate peel polyphenols combined with inulin on gut microbiota and serum metabolites of high-fat-induced obesity rats[J]. J Agric Food Chem, 2023, 71: 5733-5744.

收稿日期: 2024-05-27 接受日期:

基金项目: 江南大学附属医院研究型医院医学科研项目(YJZ202305); 国家市场监督管理总局技术创新中心(特殊食品)2023年开放课题(TISF2023001); 国家自然科学基金青年科学基金项目(32101033); 江苏省自然科学基金青年科学基金项目(BK20210060)

†共同第一作者

*通信作者 E-mail: yangju0909@jiangnan.edu.cn, danli0827@163.com