



读书报告

literature report



答辩人：胡文攀



时间：2019/6/16



Available online at www.sciencedirect.com



Chinese Journal of Natural Medicines 2019, 17(1): 0003–0014

**Chinese
Journal of
Natural
Medicines**

•Special topic•

An insoluble polysaccharide from the sclerotium of *Poria cocos* improves hyperglycemia, hyperlipidemia and hepatic steatosis in *ob/ob* mice via modulation of gut microbiota

SUN Shan-Shan^{1,2}, WANG Kai^{2,3}, MA Ke^{2,3}, BAO Li^{2,3}, LIU Hong-Wei^{2,3*}

¹ *School of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China;*

² *State Key Laboratory of Mycology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;*

³ *University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100049, China*

Available online 20 Jan., 2019



研究背景

This PPT template for the rice husk designer pencil demo works, focusing on the production of high-end design

代谢综合征

- 代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是以中心性肥胖、糖代谢或糖调节受损、高血压、血脂异常为主要病症
- 以胰岛素抵抗为共同的病理生理基础
- 以多种代谢性疾病同时出现在一个个体中为临床特征的一组复杂的代谢紊乱症候群，是严重影响人类健康的临床病症



核心成分：**肥胖**

(一) WHO和NCEP ATPIII的标准

Mets 指标	WHO	NCEP ATPIII
高血压	·正在接受降压治疗 ·BP>140/90mm Hg	·降压治疗及/或 ·BP>130/85mm Hg
血脂异常	·血浆TG>1.7mmol/L(150mg/dl)及/ 或 HDL-C: 男性<0.9mmol/L(35mg/dl), 女性<1.0mmol/L(40mg/dl)	·TG>150mg/dl ·HDL-C: 男性 <40mg/dl, 女性 <50mg/dl
肥胖	·BMI>30kg/m ² 及/或 ·腰臀比: 男性>0.9, 女性>0.85	·腰围: 男性 >102cm(40in), 女性 >88cm(35in)
血糖代谢异常	·2型糖尿病或 ·糖耐量减低(IGT)	·空腹血糖>110mg/dl
其他	·微量白蛋白尿=过夜尿白蛋白分泌率 >20@g/min(30mg/g Cr)	
诊断标准	·2型糖尿病或IGT合并以上任何2项标准 ·如果糖耐量正常, 必须具有其他3项异常	·以上任何3项异常



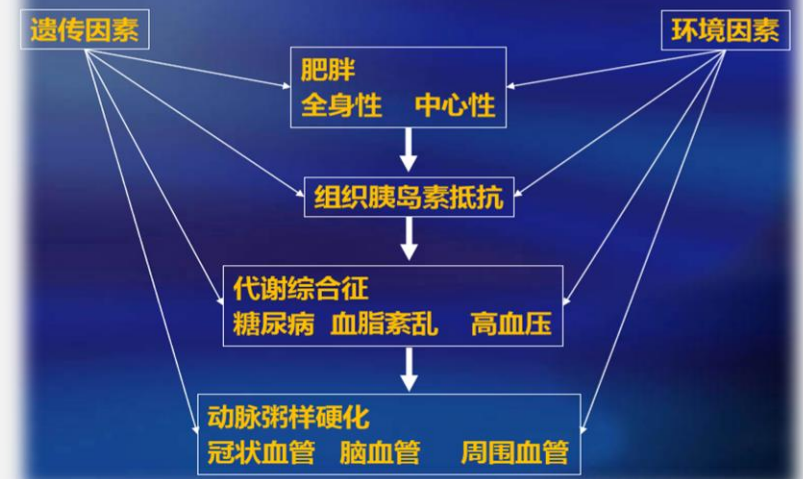
世界卫生组织和美国胆固醇教育计划

代谢综合征 (MS)

代谢综合征发病原因

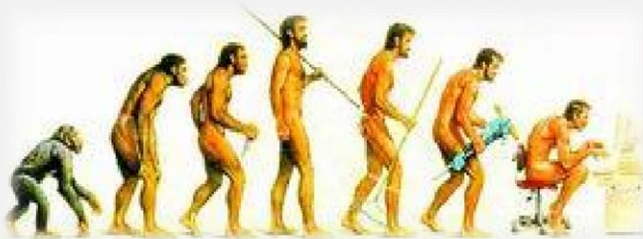
- **胰岛素抵抗**是导致代谢综合征的核心
- MS发病有高危人群
- MS与年龄相关 (≥ 40 岁)
- 环境因素

成人代谢综合征发病示意图



环境因素：

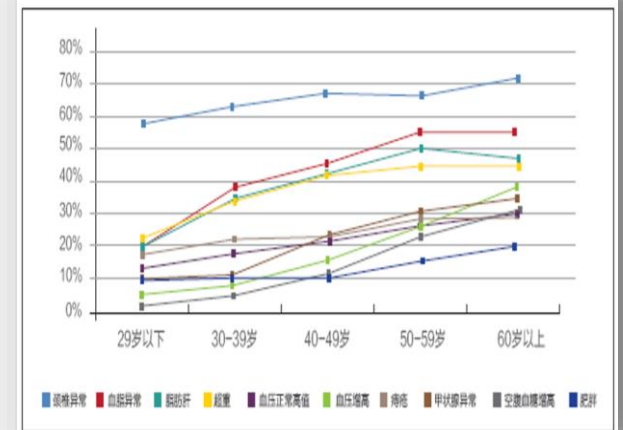
- 体力活动减少
- 热量获取过多
- 心理应激增多



高危人群：

- 有非酒精性脂肪肝、心脑血管疾病、通风、多囊卵巢综合征、
- 肥胖、高血压、高血脂、2型糖尿病。

图3：企业家体检异常指标检出率的年龄分布图



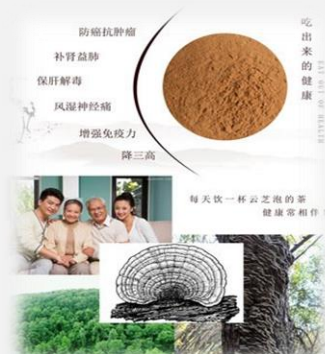


茯苓 (*Wolfiporia cocos*)，是**拟层孔菌科真菌茯苓的干燥菌核**，常寄生在松树根上，形如甘薯，球状，外皮淡棕色或黑褐色，内部粉色或白色，精制后称为白茯苓或者云苓。茯苓在不同的发育阶段表现出3种不同的形态特征，即菌丝体、菌核和子实体。

茯苓自古就为补益佳品，《本经》谓其：“**久服安魂养神，不饥延年**”。《普济方》载有茯苓久服令人长生之法。历代医家均将其视为常用的延年益寿之品，因其药性缓和，可益心脾、利水湿，补而不峻，利而不猛，既可扶正，又可去邪。故被称为平补之佳品。



真菌**多糖毒性低、特异性高**，具有多种生理活性，在药食领域具有广阔的应用前景。目前，我国市场上的茯苓多糖主要用于提高机体免疫力、肿瘤治疗。



1. 抗肿瘤
2. 增强机体免疫
3. 抗衰老
4. 抗糖尿病、保肝作用



实验设计

This PPT template for the rice husk designer pencil demo works, focusing on the production of high-end design

茯苓多糖：WIP



ob/ob肥胖小鼠

正常小鼠

- WIP-L: 每日灌胃WIP (0.5g/kg-1);
- WIP-H: 每日灌胃WIP (1.0 g/kg-1); (n = 10)
- Inulin: 每日灌胃菊粉(5.0 g/kg-1);
- Model: 灌胃等量水;
- Control : 灌胃等量水。

持续4周

- ◆ WIP对缓解高血糖、胰岛素抵抗是否有效?
- ◆ WIP对缓解高血脂、脂肪变性是否有效?
- ◆ WIP对肠道微生物是否有益影响?
- ◆ WIP对SCFAs及肠道完整性是否有影响?
- ◆ WIP介导糖脂代谢是否由肠道菌群起作用?



实验结果

This PPT template for the rice husk designer pencil demo works, focusing on the production of high-end design

WIP → 高血糖 ?

This PPT template for the rice husk designer pencil demo works, focusing on the production of high-end design



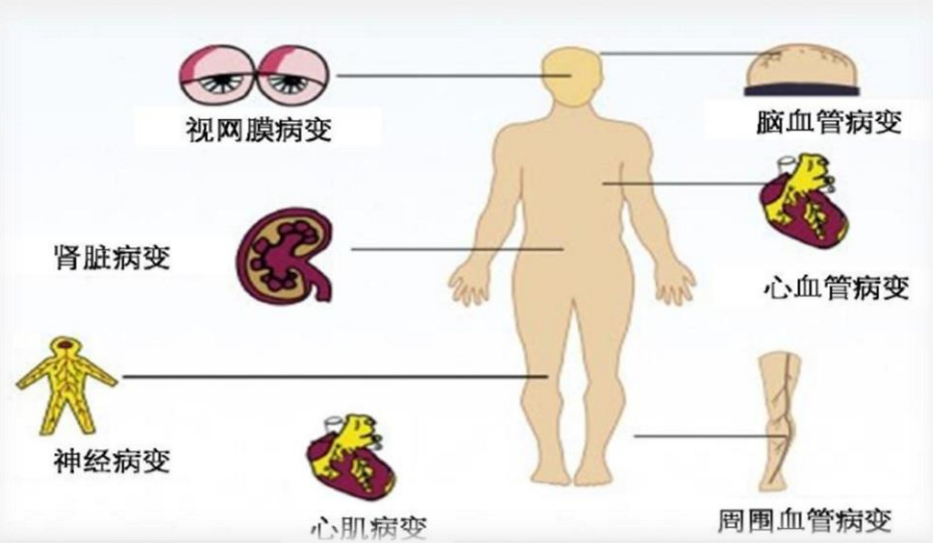


什么是高血糖 ?

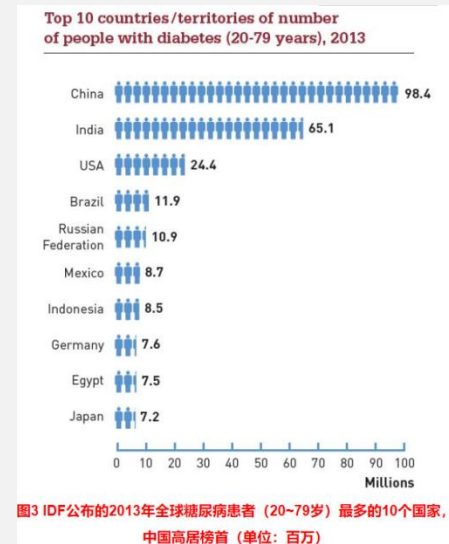
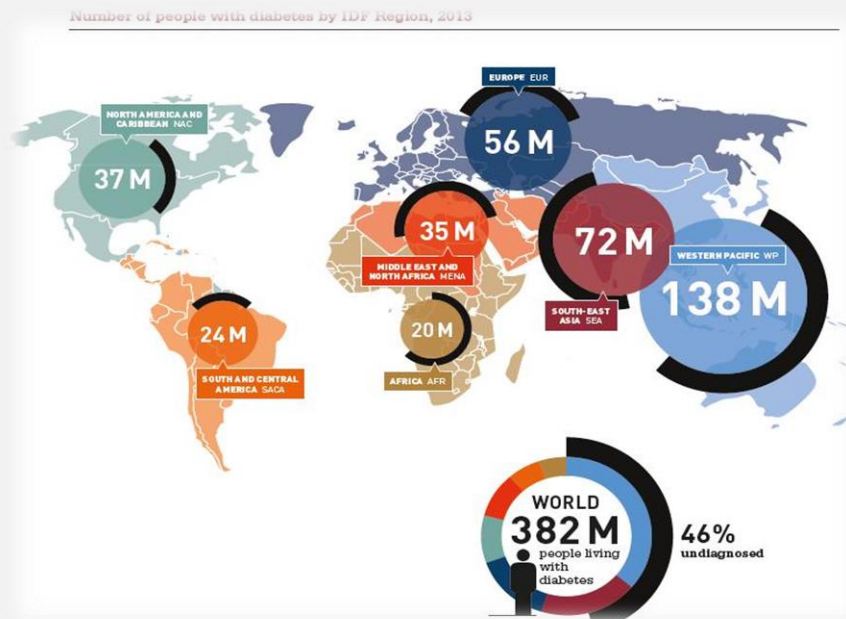
空腹血糖高于**4.0-6.1mmol/L**，或餐后两小时血糖高于**7.8mmol/L**，称为高血糖，短期高血糖对人体无害，然而长期的高血糖会使全身各个组织器官发生病变，导致急慢性并发症的发生。



高血糖也是**糖尿病**的早期症状



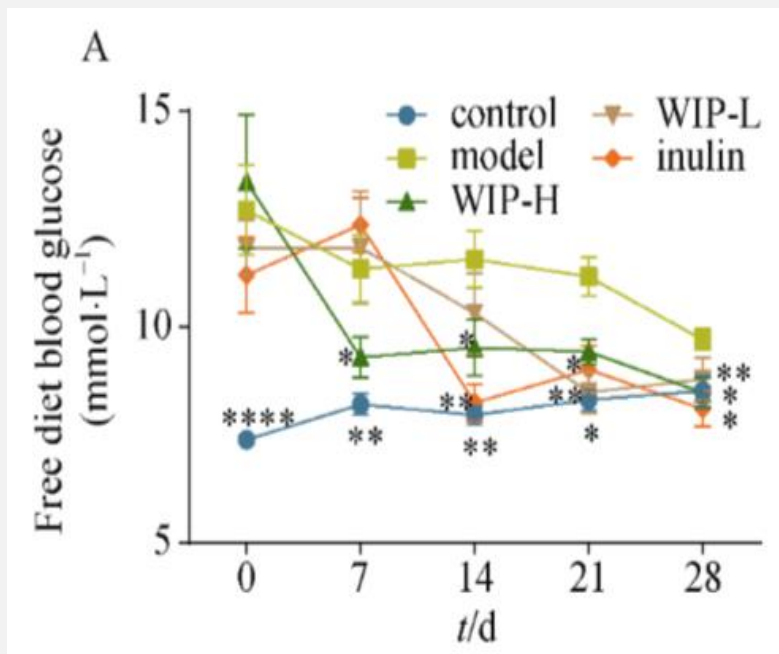
IFD发布最新糖尿病地图 (2013年)



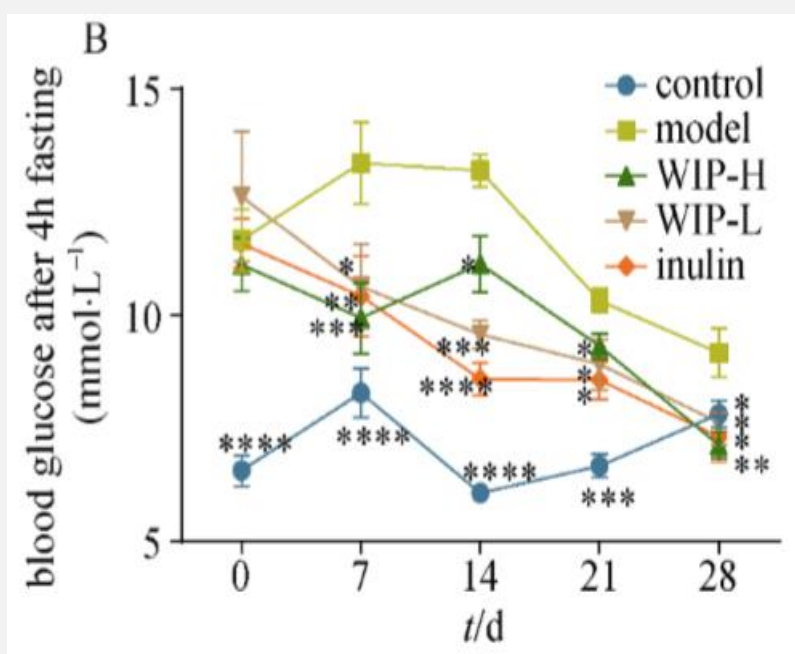
西太平洋地区和东南亚地区

WIP---高血糖和胰岛素抵抗

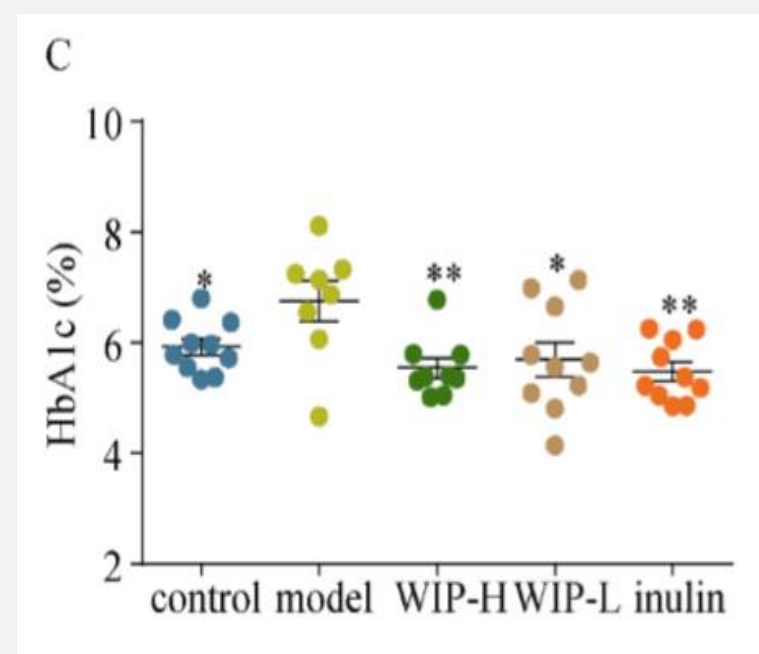
自由摄食血糖水平 ↓



禁食4h后血糖水平 ↓



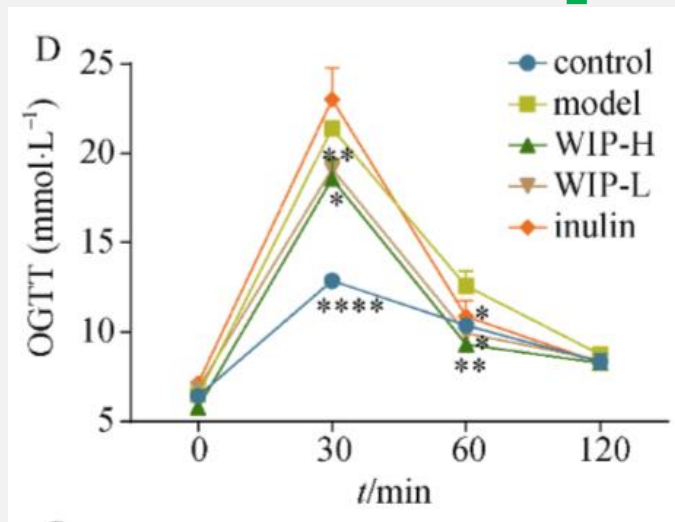
糖化血红蛋白 ↓



$P < 0.05$; * * $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ vs model

WIP---高血糖和胰岛素抵抗

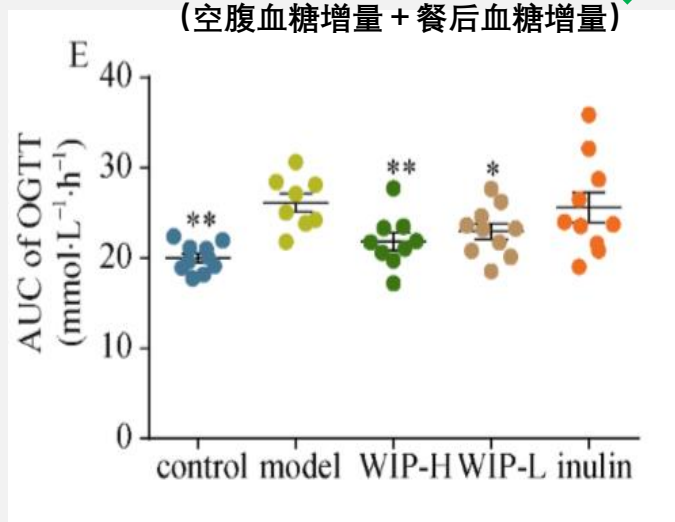
口服葡萄糖耐量



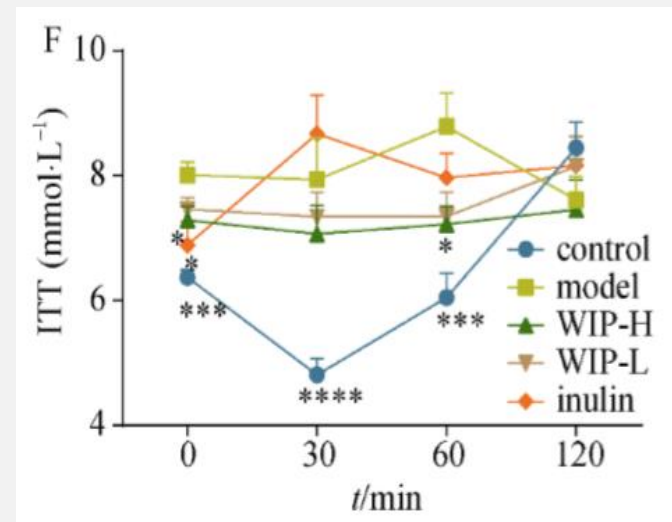
OGTT曲线下面积



(空腹血糖增量 + 餐后血糖增量)



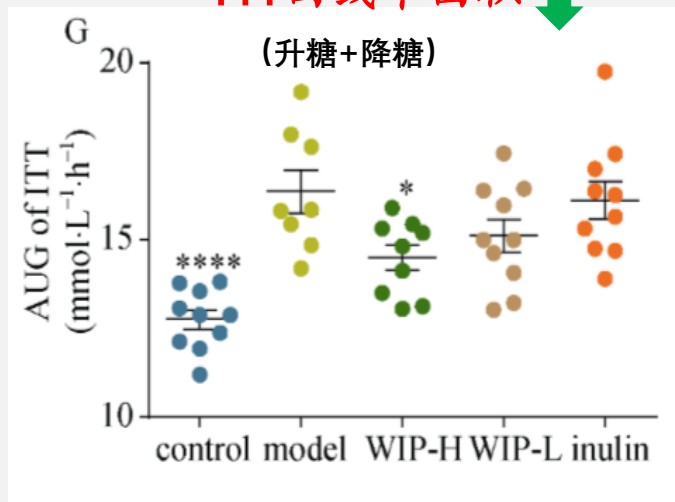
胰岛素抵抗



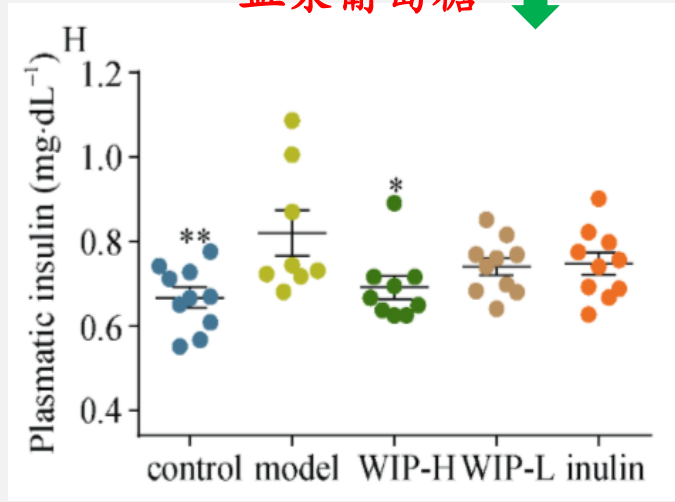
ITT曲线下面积



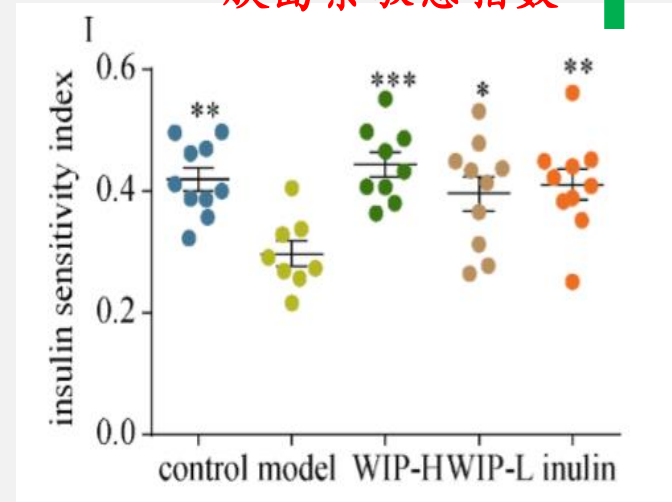
(升糖+降糖)



血浆葡萄糖



胰岛素敏感指数



D、E、I: on the 24th day of treatment

F、G、H、I: on the 27th day of treatment

WIP---高血糖和胰岛素抵抗

本实验小结:

- **WIP**在7天治疗后显著降低禁食小鼠和自由摄食小鼠血糖水平
- 糖化血红蛋白 (HbA1c)作为临床中血糖水平的主要指标, 在**WIP**治疗后显著降低。
- **WIP**治疗后提高葡萄糖耐量, 减轻胰岛素抵抗, 并且曲线下平均面积(AUC)明显显著降低, 胰岛素敏感指数升高。

2

WIP → 高血脂 ?

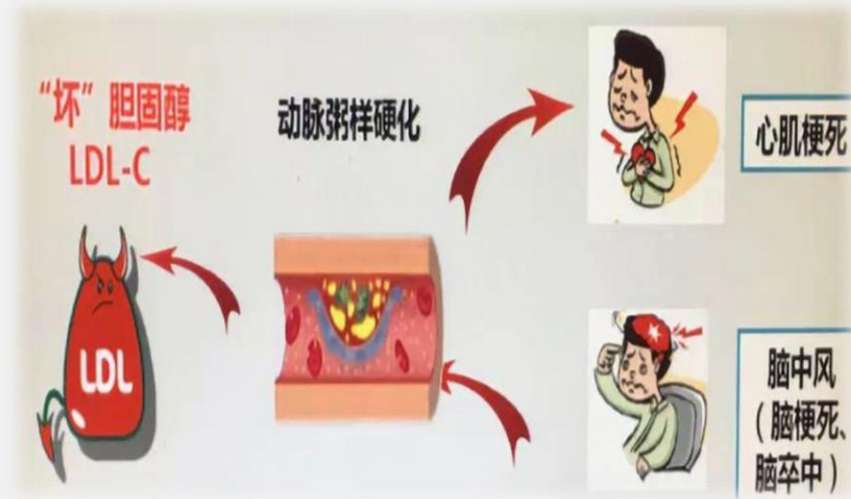
This PPT template for the rice husk designer pencil demo works, focusing on the production of high-end design





什么是高血脂？

也称作“**血脂异常**”，是指血液中脂类物质升高，低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）升高，高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）降低。主要是“坏”**胆固醇LDL-C**过多，容易造成血液粘稠，引发一系列疾病。



偏好人群

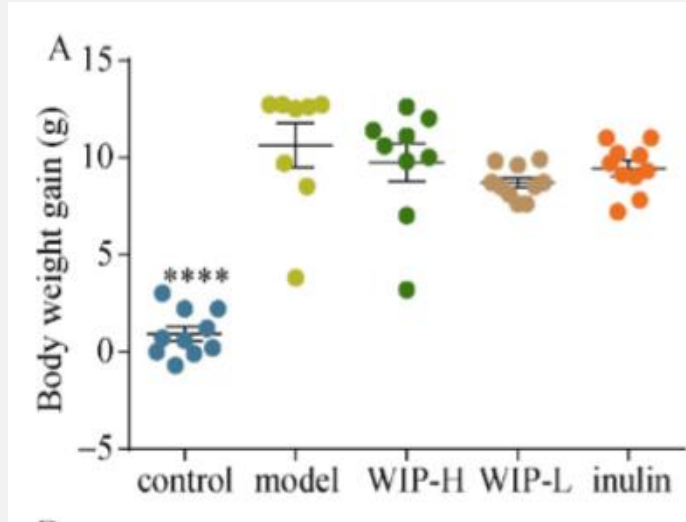
高血脂不是“独行侠”，常与高血压和高血糖结伴

高血压	高血糖
 50% ↑ 高 ↑	 高 ↑ 高 ↑
<ul style="list-style-type: none">一项研究显示：高血脂患者合并高血压比例高达50%¹一项研究显示：高血脂合并高血压时，心血管疾病风险更高²	<ul style="list-style-type: none">一项研究显示：高血脂患者合并高血糖比例比血脂正常人群高1倍³一项研究显示：高血脂合并糖尿病患者，心脑血管疾病死亡风险很高⁴

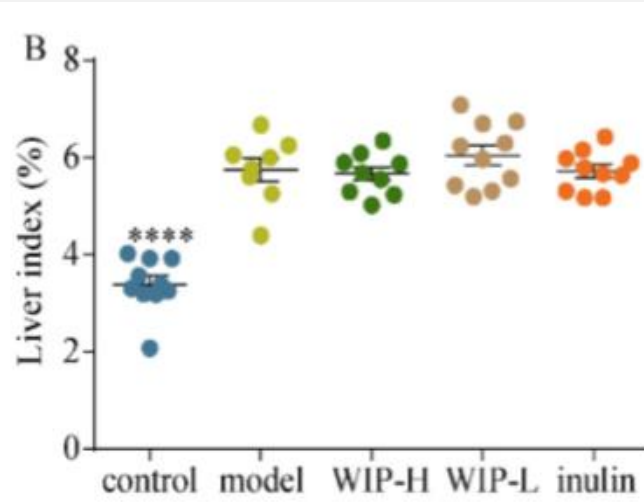


WIP---高脂血症和肝脂肪变性

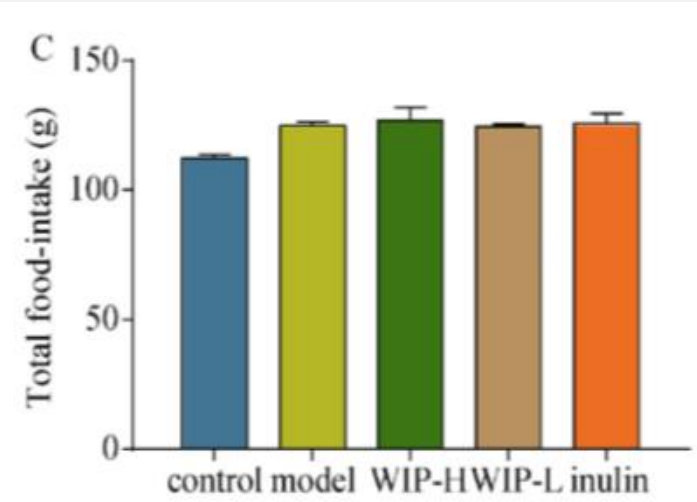
体重



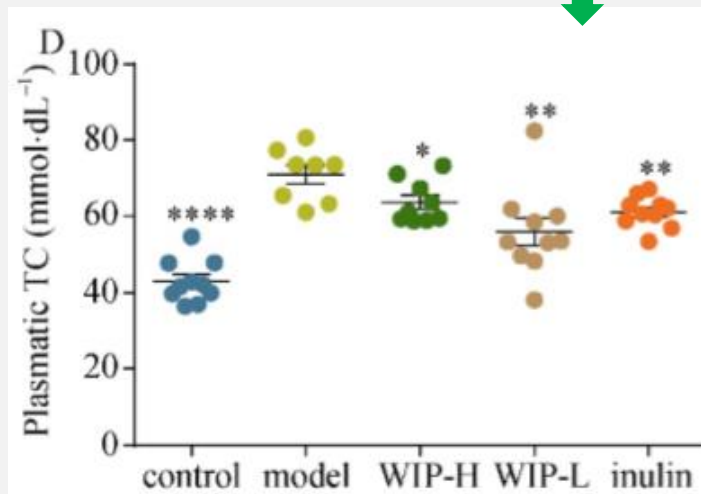
肝脏指数



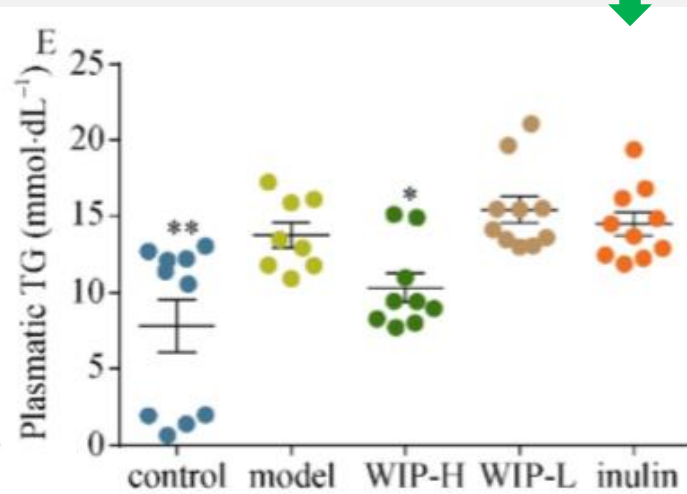
食物摄入量



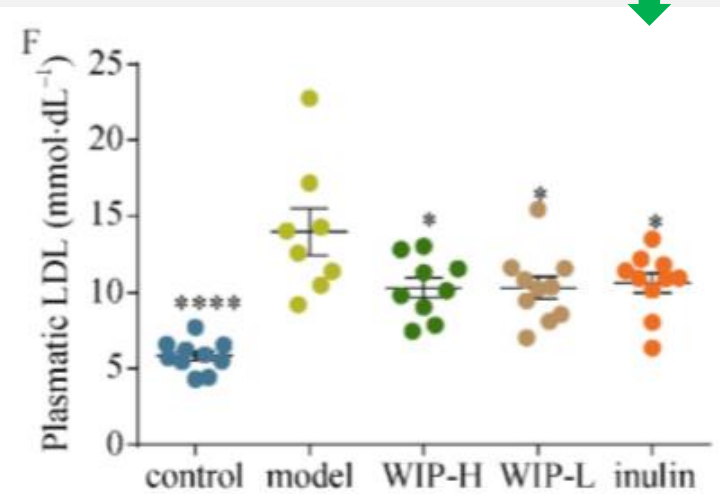
血浆总胆固醇



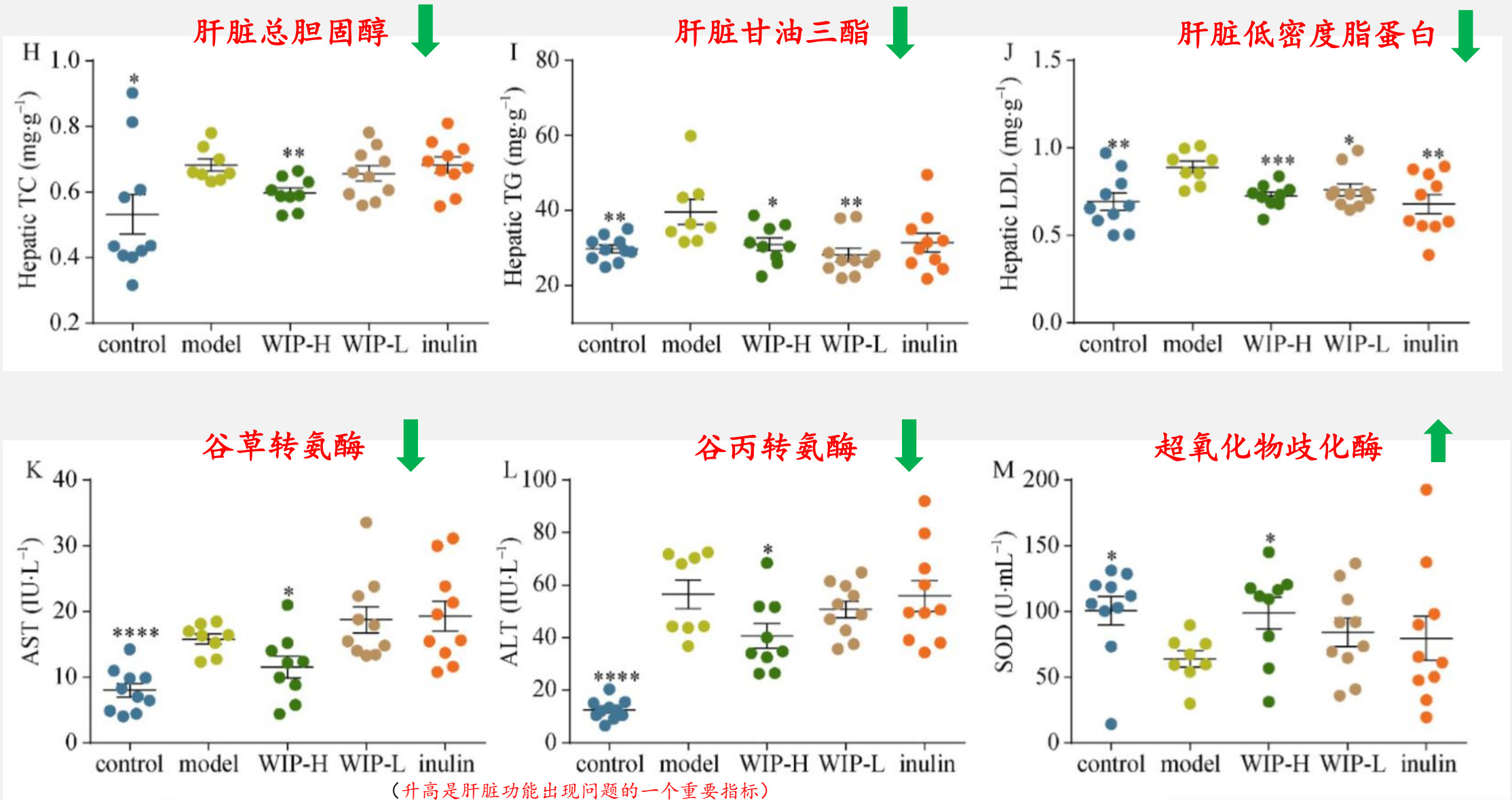
血浆甘油三酯



血浆低密度脂蛋白



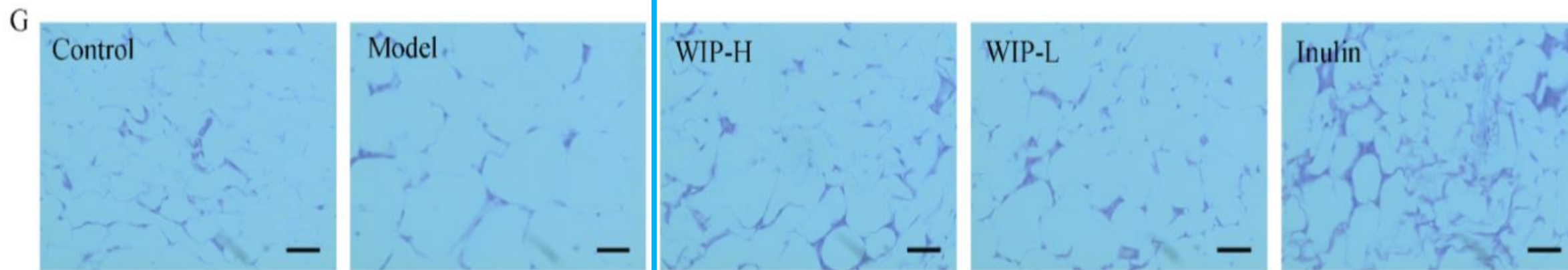
WIP---高脂血症和肝脂肪变性



(升高是肝脏功能出现问题的一个重要指标)

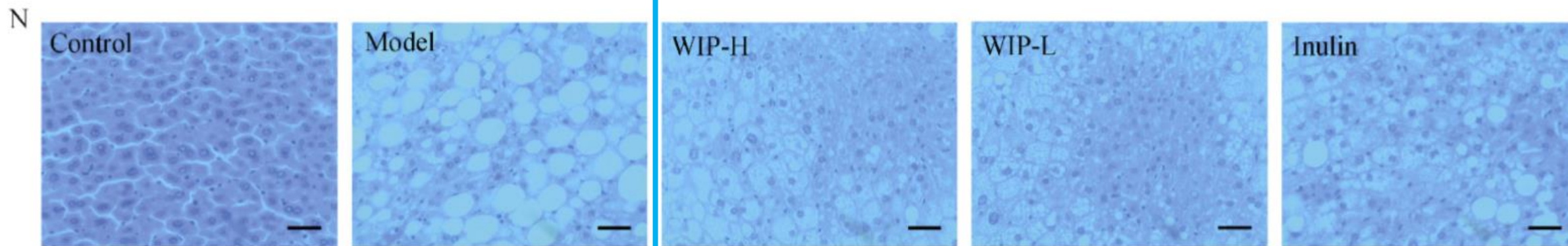
WIP---高脂血症和肝脂肪变性

白色脂肪细胞 (HE)



脂肪细胞变小

肝细胞 (HE)



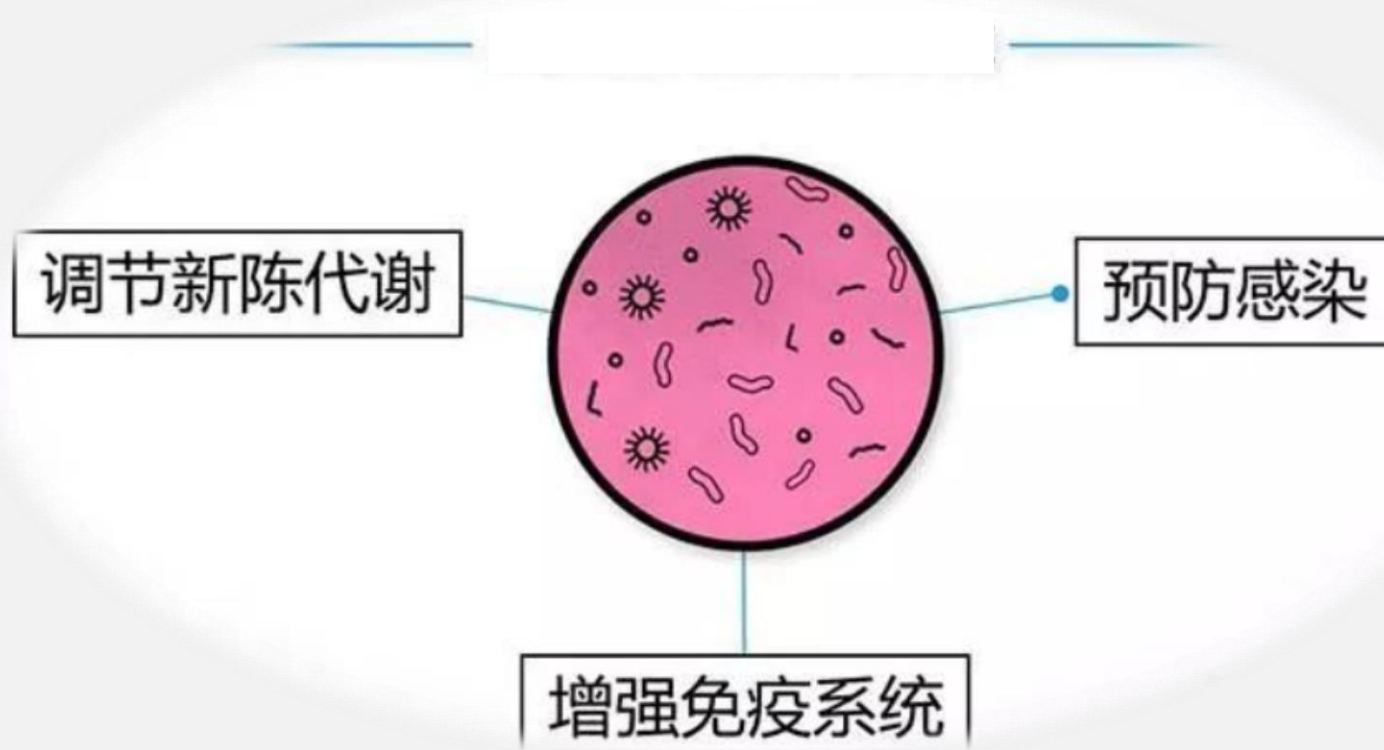
WIP---高脂血症和肝脂肪变性

实验小结:

- WIP处理对小鼠膳食摄入量、体重和肝脏指数无显著影响。
- WIP能显著降低血清和肝脏中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平。
- WIP能预防肝脏脂肪变性、肥大。

WIP → 肠道微生物 ?

This PPT template for the rice husk designer pencil demo works, focusing on the production of high-end design





多糖与肠道菌群 ?

How glycan metabolism shapes the human gut microbiota

Nicole M. Koropatkin Elizabeth A. Cameron and Eric C. Martens

Department of Microbiology and Immunology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI 48109

多糖的代谢如何塑造肠道菌群 (2012)

拟杆菌的Sus系统 (starchutilization system)

Sus系统是*B. thetaiotaomicron*降解淀粉的主要机制，Sus系统涉及到8个基因

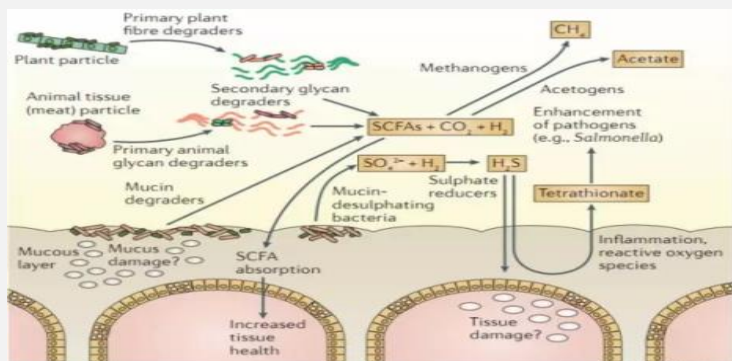
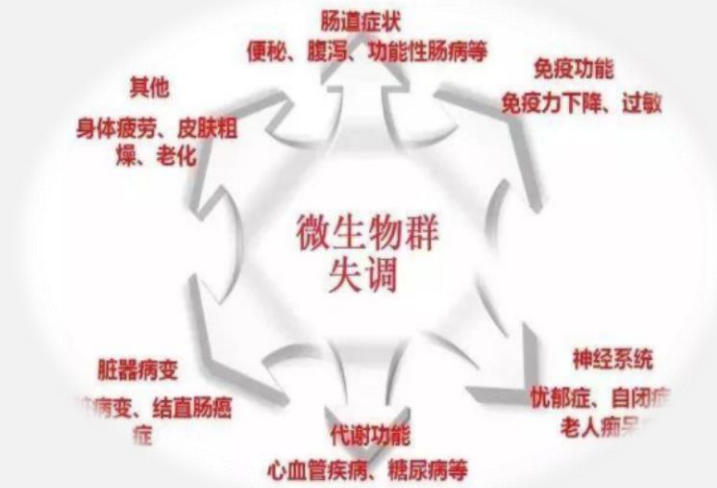
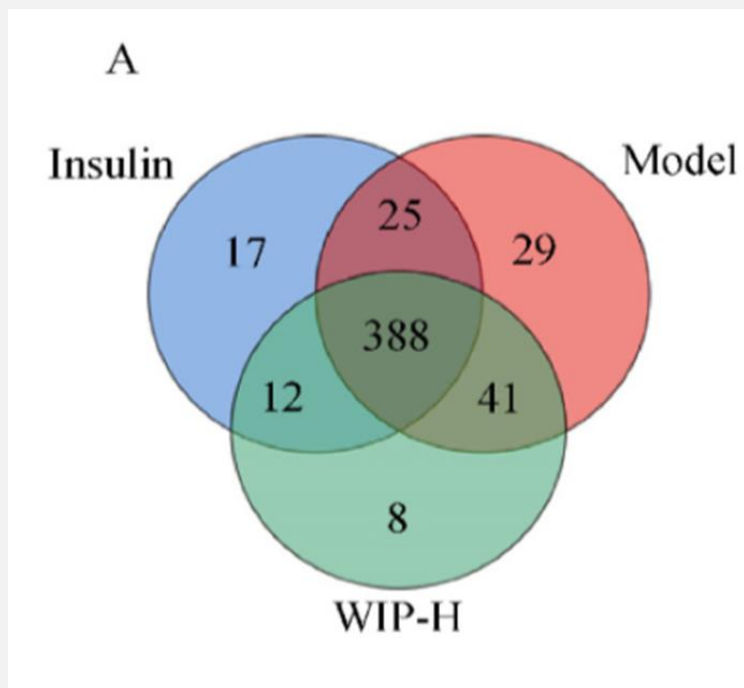


Figure 4 | Glycan microhabitats and food chains in the gut. An illustration of the ways in

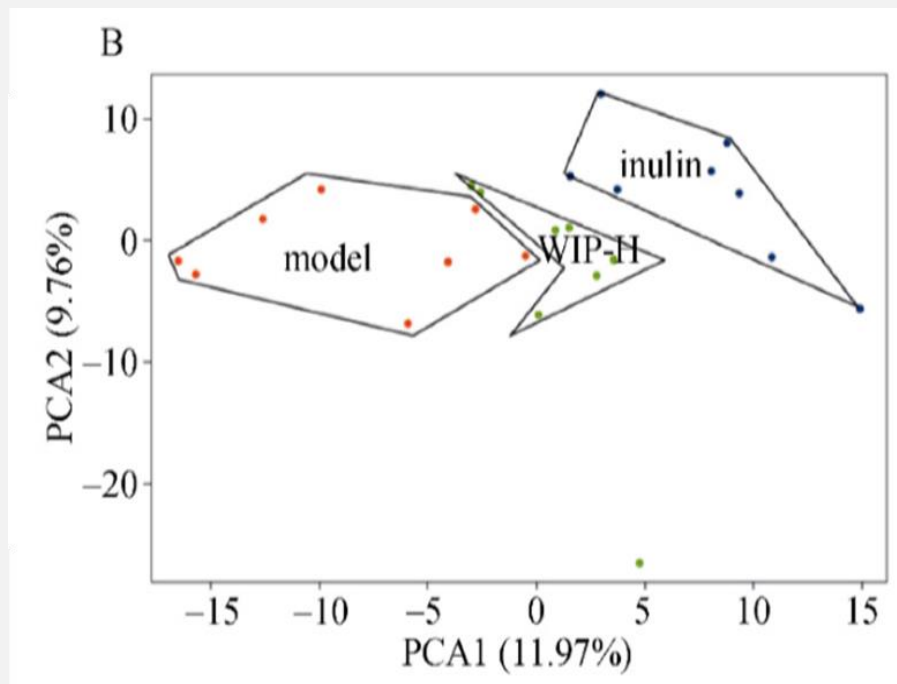


- ◆ 肠道中不同的微生物对多糖的代谢机制各有不同，了解不同多糖的代谢过程有助于理解人类肠道微生物物的形成以及短期菌群的变异对人类健康的影响。
- ◆ 由于靠近宿主组织，粘液有关的微生物可能与菌群失调情况下，宿主疾病的发生有关。
- ◆ 对肠道微生物进行定向操纵，需要深入理解菌群组成以及肠道不同部位的代谢特征，而多糖的代谢是核心。

WIP---肠道微生物结构



OUT水平Venn图



PCA分析

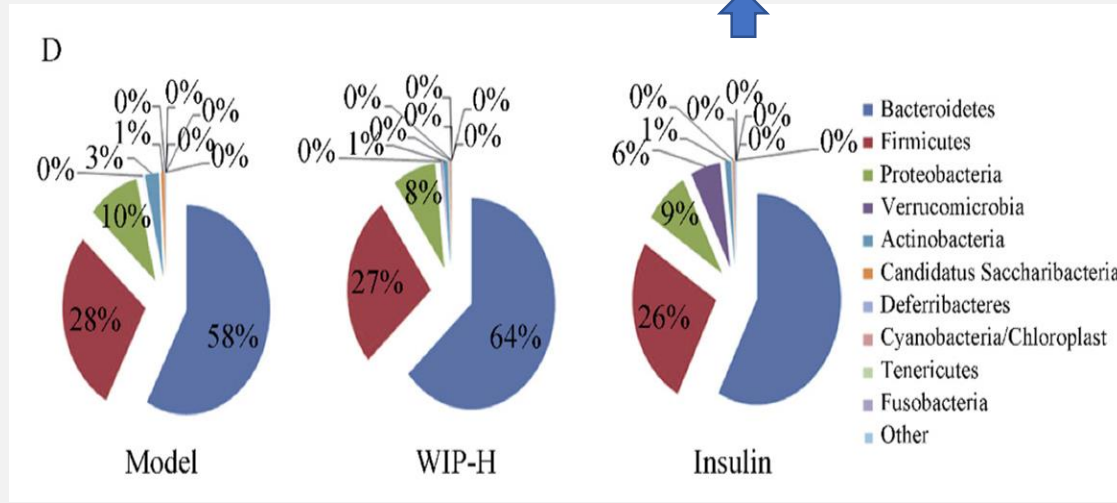
C

	Shannon index
mean (Model)	6.41
mean (WIP-H)	6.16*
mean (inulin)	6.01**

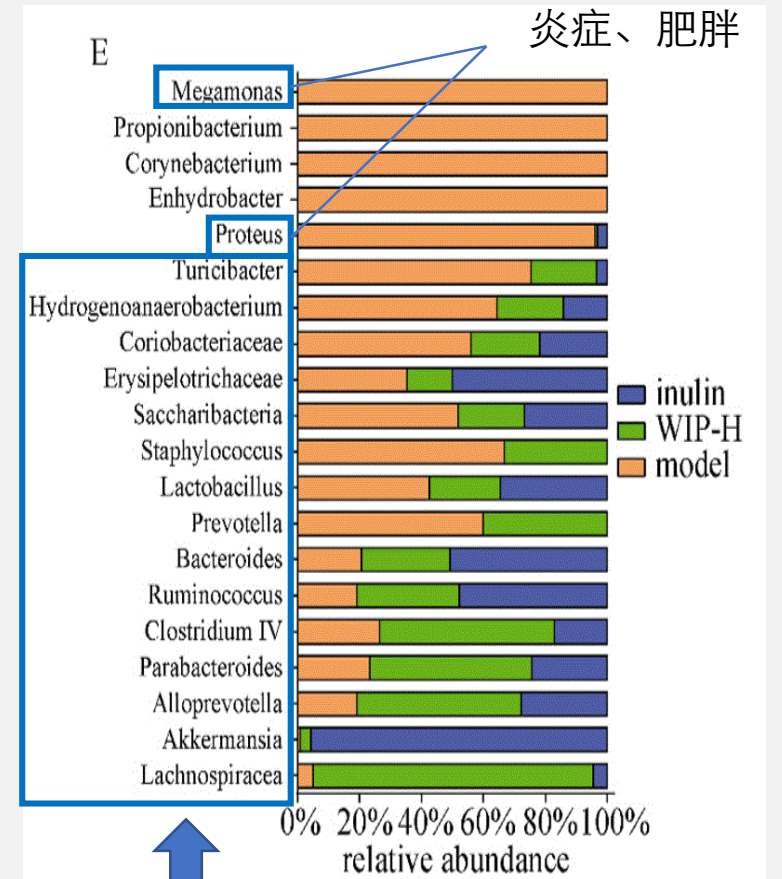
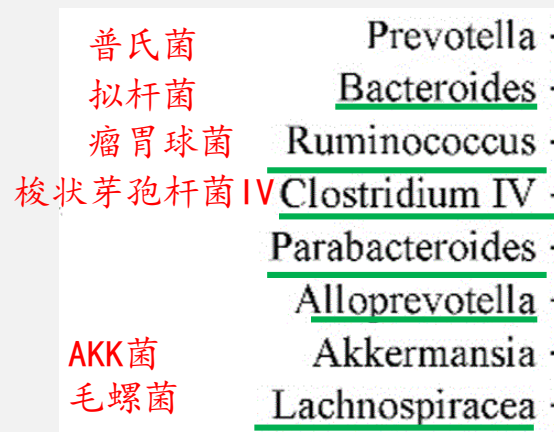
Shannon 指数

WIP---肠道微生物结构

拟杆菌 ↑ 厚壁菌 ↓



门水平菌落组成



属水平菌落组成

— SCFAs-production

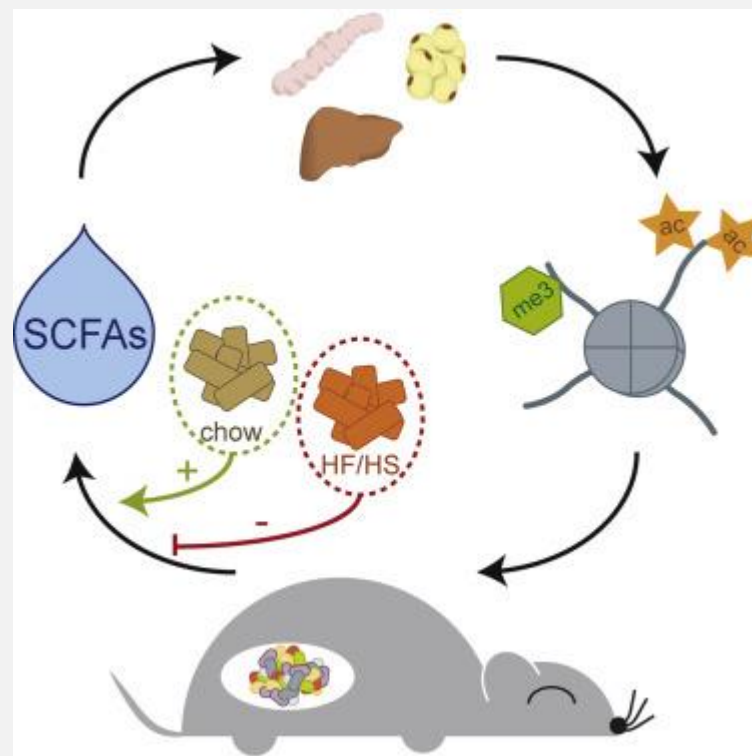
WIP---肠道微生物结构

实验小结:

- WIP使肠道菌群结构改变，多样性指数升高。
- 在门水平WIP提高了拟杆菌的丰度，菊粉提高了疣杆菌的丰度。
- 在属水平WIP和菊粉组益生菌、 SCFAs-production菌丰度升高。

WIP → SCFAs ?

This PPT template for the rice husk designer pencil demo works, focusing on the production of high-end design

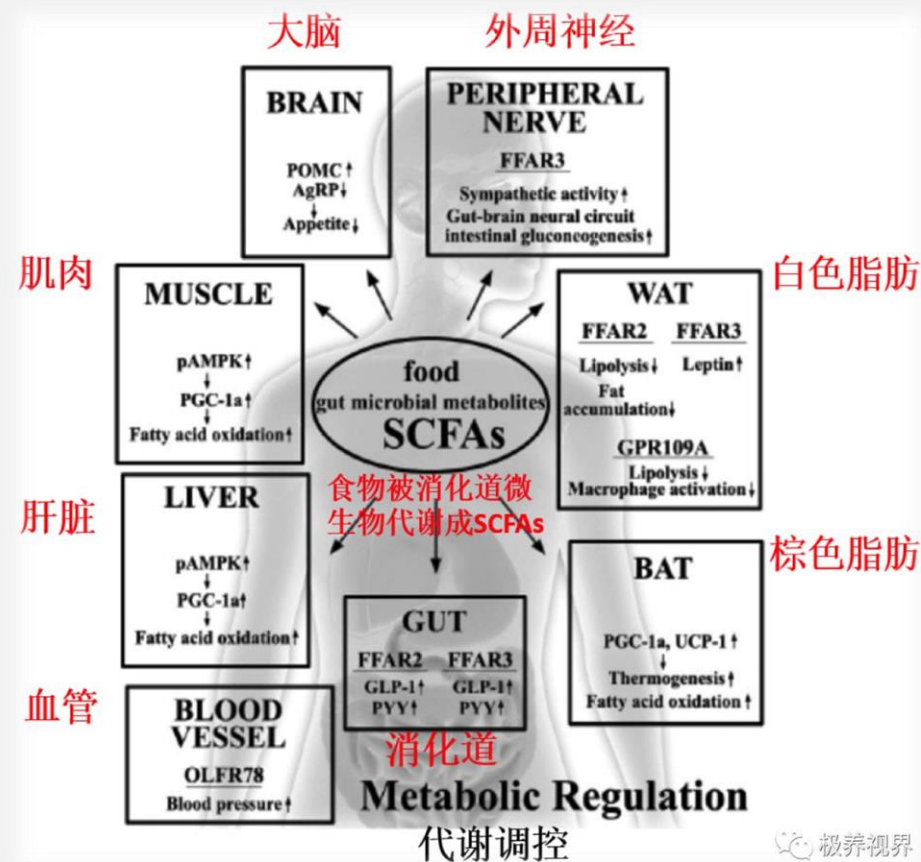
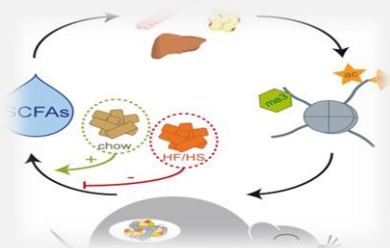
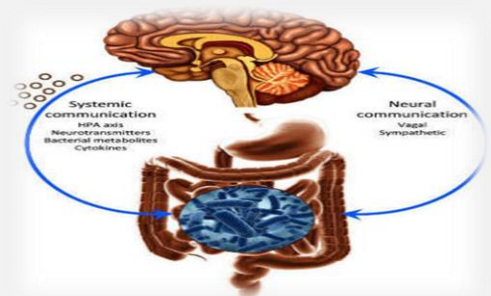




SCFAs ?

SCFAs是肠道菌群发酵膳食纤维的终产物，是指碳原子数为1~6的溶于水的游离脂肪酸，其中乙酸、丙酸和丁酸含量最高。

- ◆ 短链脂肪酸既是体内重要的能量来源，也是新型信号分子，参与**肠道菌群调节人体代谢**

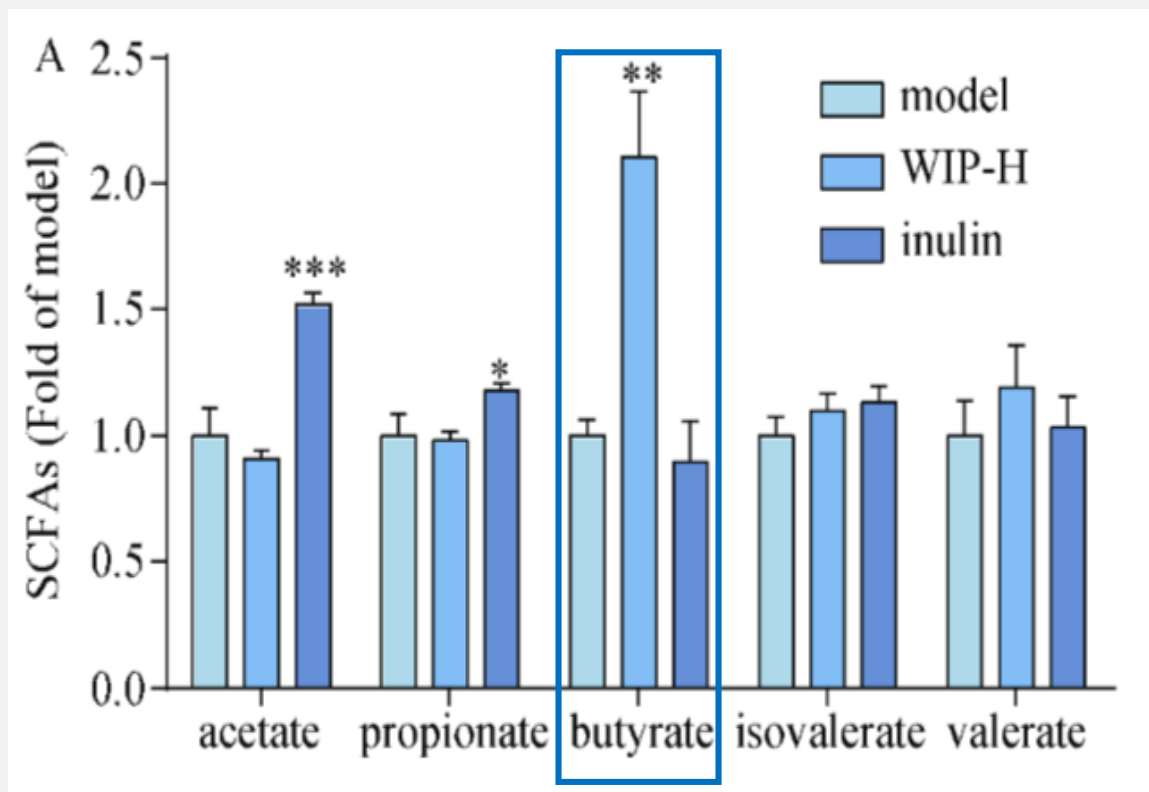


- ◆ 肠道短链脂肪酸，特别是丁酸、乙酸和丙酸可以通过相应的受体调节基因表达，通过肠-脑轴**调节能量平衡**

- ◆ 肠道短链脂肪酸可促进肠道粘液分泌等提升**肠道屏障完整性**。

WIP---丁酸盐含量和肠道完整性

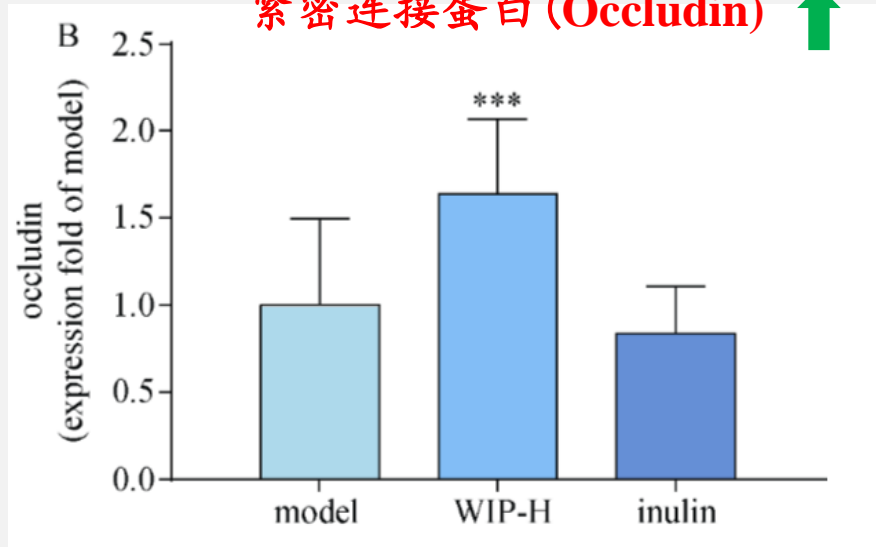
短链脂肪酸



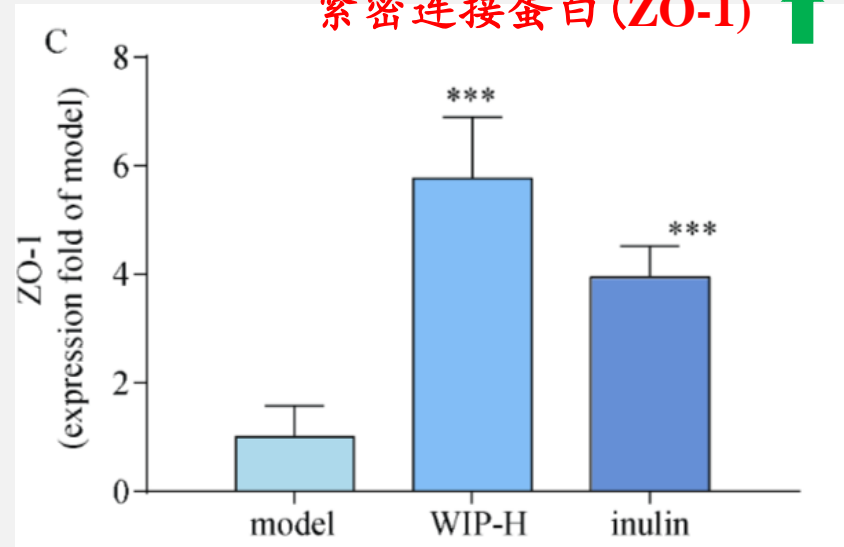
SCFAs是微生物代谢产物，被认为是连接肠道微生物群与宿主生理病理的重要功能分子。丁酸盐是肠道细菌发酵多糖的产物，在刺激黏液素释放、增强粘膜完整性蛋白和紧密连接蛋白表达方面具有重要的生理作用。

WIP---丁酸盐含量和肠道完整性

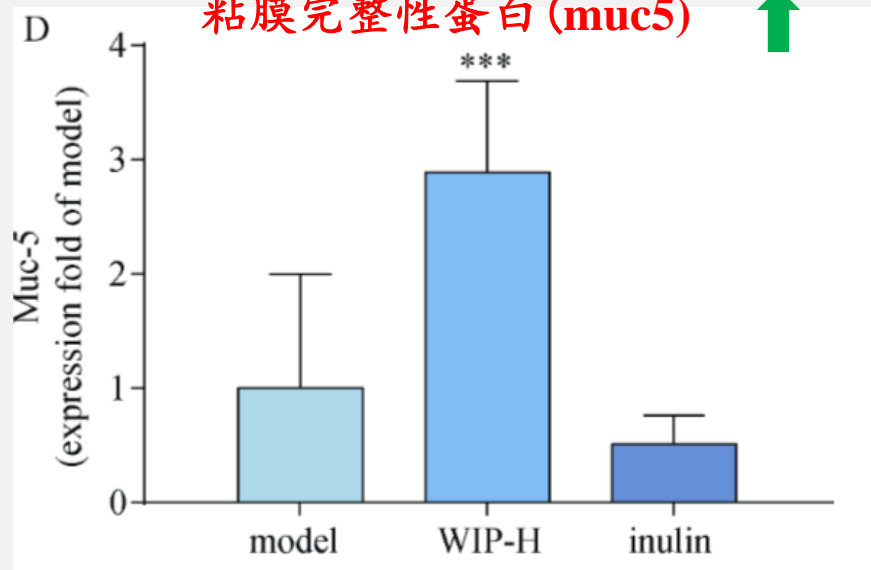
紧密连接蛋白 (Occludin) ↑



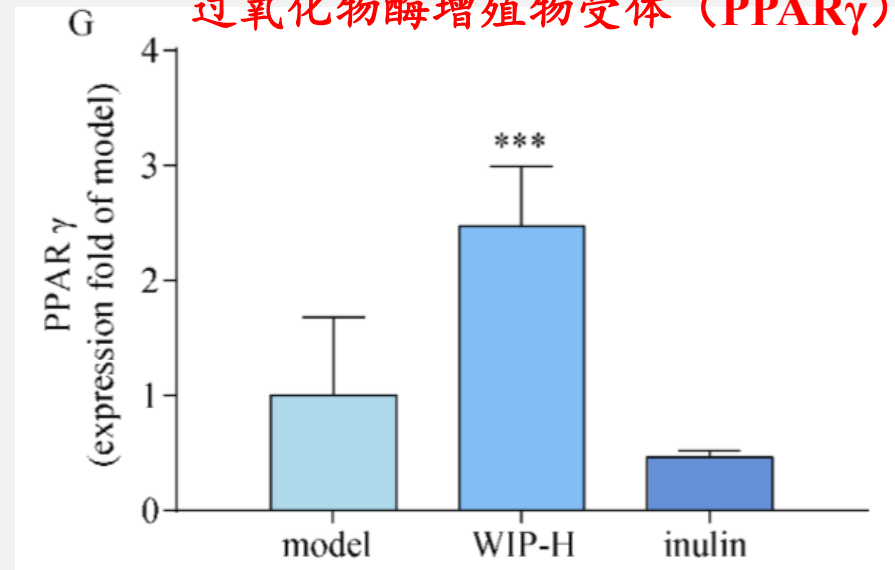
紧密连接蛋白 (ZO-1) ↑



粘膜完整性蛋白 (muc5) ↑

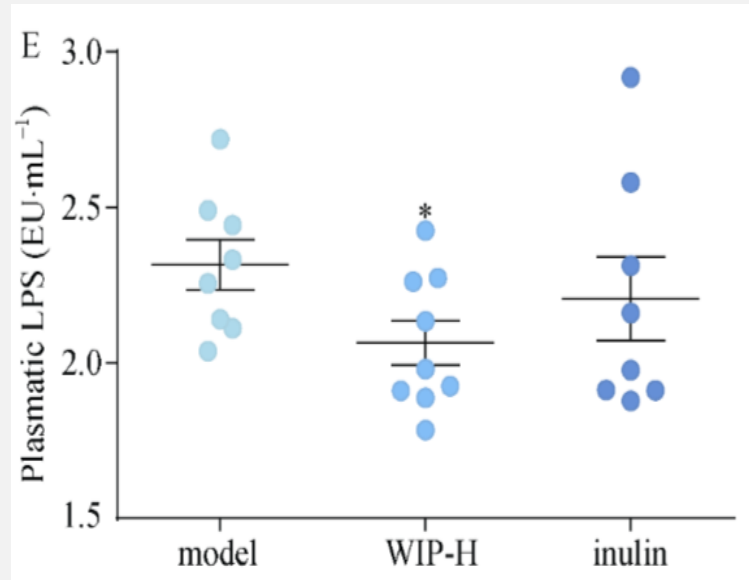


过氧化物酶增殖物受体 (PPAR γ) ↑

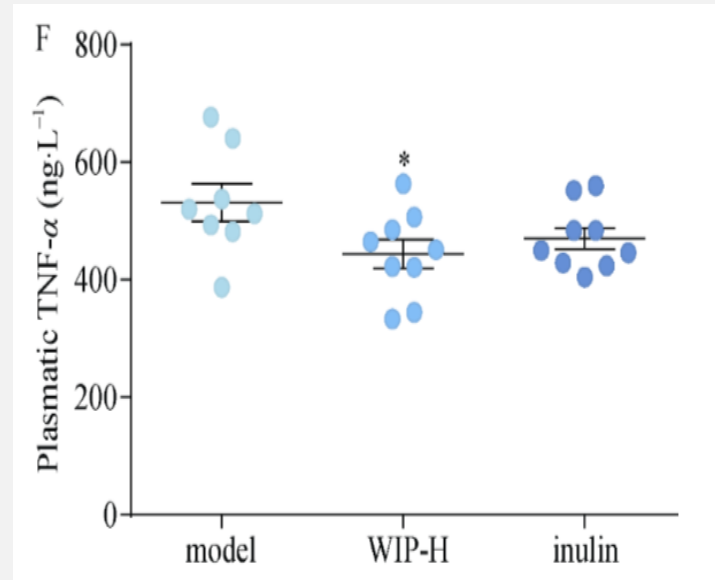


WIP---丁酸盐含量和肠道完整性

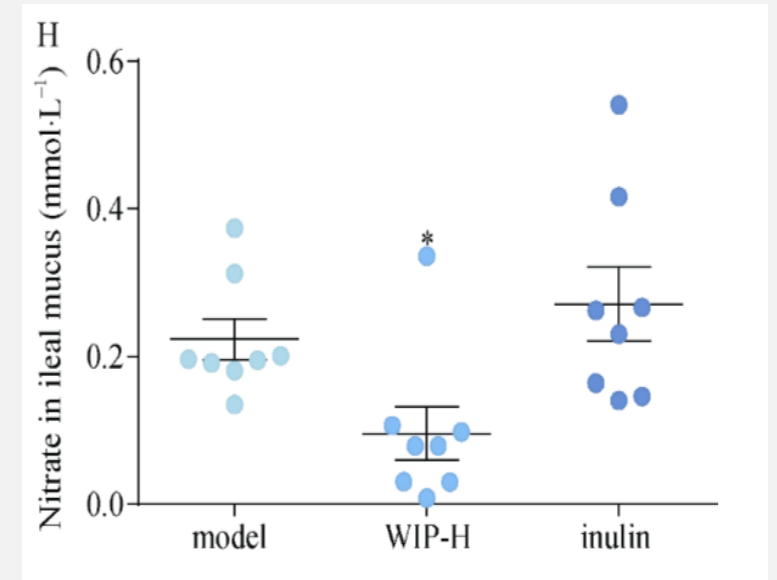
血浆脂多糖 ↓



血浆肿瘤坏死因子 ↓



回肠粘液硝酸盐 ↓



代谢性内毒素血症，即血浆脂多糖(LPS)水平升高，可导致慢性炎症发生，诱发肥胖、胰岛素抵抗和肝脂肪变性；TNF- α 等离子体被认为是衡量代谢综合征的一个因素；丁酸盐通过激活PPAR信号，减少对兼性厌氧细菌的氧或硝酸盐供应，从而控制兼性厌氧细菌（硝酸盐还原菌等）的大量繁殖，维持肠道平衡。

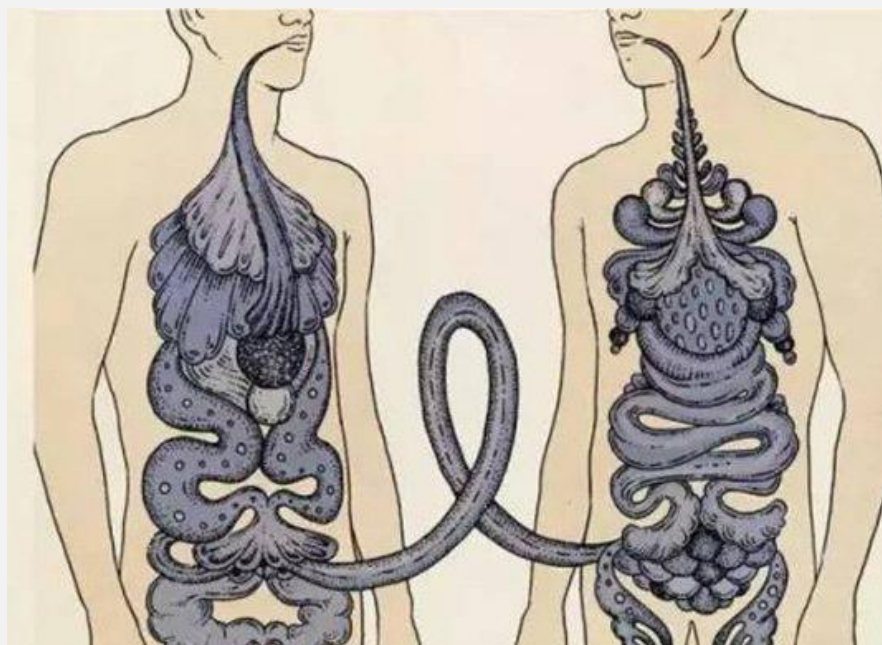
WIP---丁酸盐含量和肠道完整性

实验小结:

- WIP促进短链脂肪酸盐-丁酸盐含量的升高。
- 在WIP处理下，回肠粘膜完整性蛋白(muc5)和紧密连接蛋白(ZO-1和Occludin) mRNA表达增加。
- WIP处理可使ob/ob小鼠血浆LPS、TNF- α 和硝酸盐等的水平降低，减少内毒素，改善代谢紊乱。

WIP $\xrightarrow{\text{微生物 ?}}$ 糖脂代谢

This PPT template for the rice husk designer pencil demo works, focusing on the production of high-end design



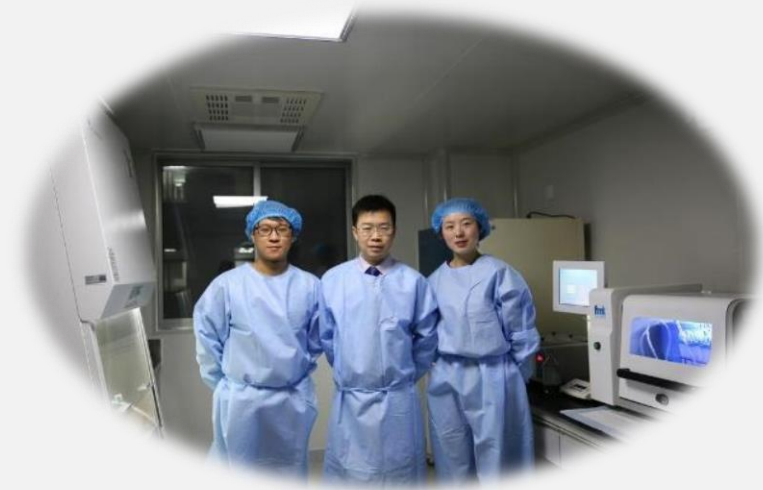


粪菌移植 ？

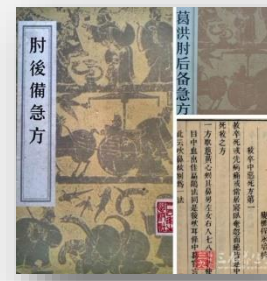
粪菌移植（Fecal microbiota transplantation, FMT），是利用来源于健康人粪便的菌群，重建病人的肠道微生态系统。可以叫“移植”，也可以叫“**重建**”。粪菌移植的说法始于1958年的美国。

粪菌移植治疗**复发性艰难梭菌感染**已被列入临床治疗指南，这是当前世界公认的适应症，推荐治疗排名第一的疾病。

临床研究表明，粪菌移植在治疗危重疾病及败血症后肠道菌群恢复、缓解同种异体造血干细胞移植后的并发症、**放射性肠炎、II型糖尿病、癫痫、肥胖、代谢综合征**等方面也显示出不同程度的效果。



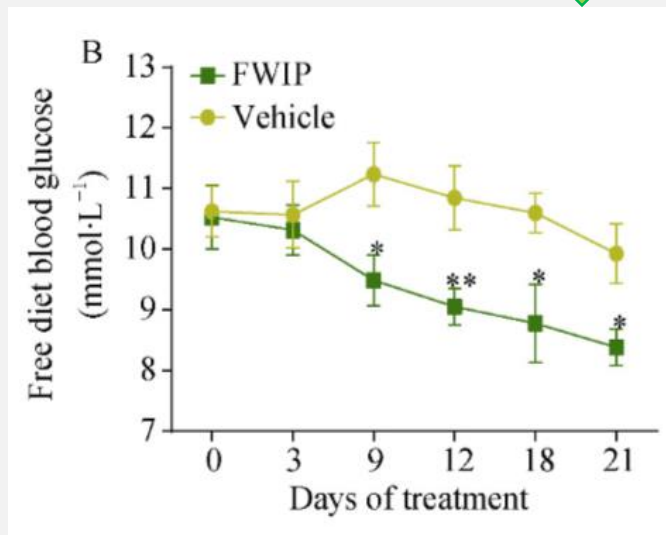
南京医科大学教授张发明被誉为国内现代粪菌移植第一人（2013）



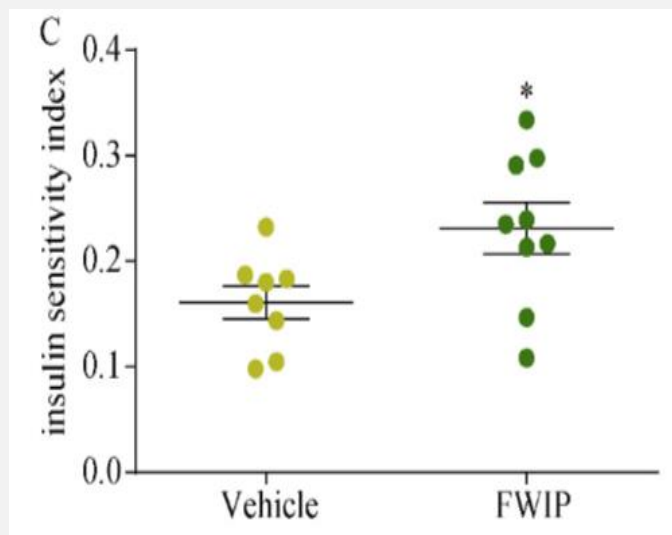
明代医药学家李时珍所著《本草纲目》，新鲜或发酵的粪水可用于治疗伴随高热、中毒、脓肿、痰湿、滞食的“瘟病”或“内热”。更早的记载来自东晋葛洪所著《肘后备急方》，书中详述了使用粪便悬液治疗危重疾病，包括：食物中毒、瘟病和伤寒等。

WIP粪菌移植---高血糖和脂质代谢

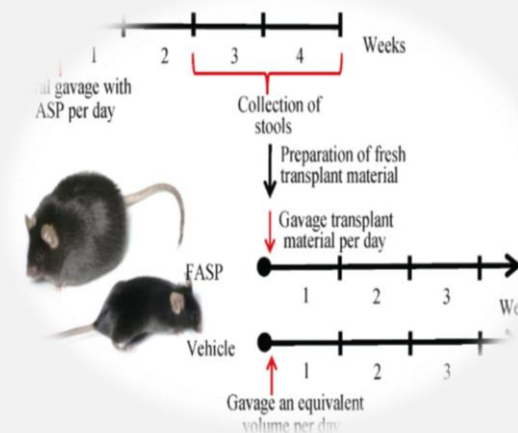
自由摄食下血糖 ↓



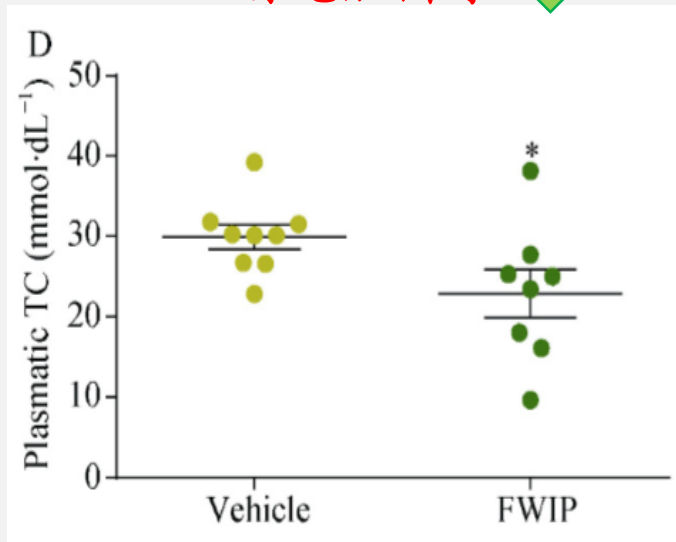
胰岛素抵抗指数 ↑



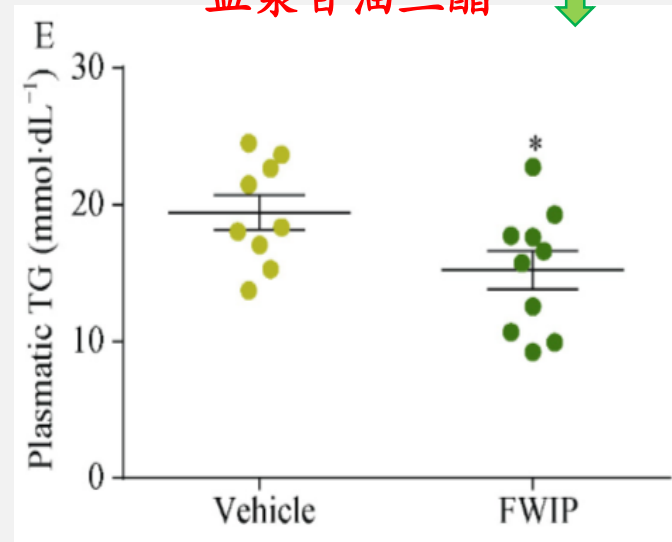
WIP粪菌移植



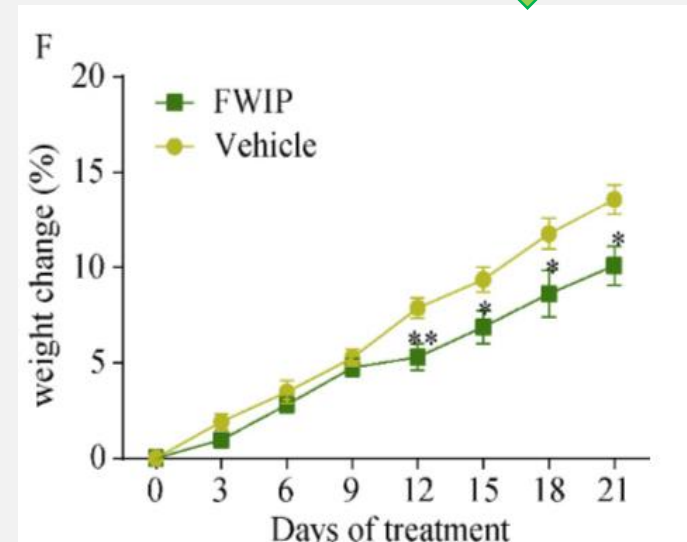
血浆总胆固醇 ↓



血浆甘油三酯 ↓



体重变化 ↓



WIP粪菌移植---高血糖和脂质代谢

实验小结:

- 为了进一步证实肠道菌群在WIP中的作用，我们将WIP处理小鼠的肠道菌群转移到ob/ob小鼠体内，并检测代谢综合征相关指标。明显降低了自由饮食血糖、血浆TC和TG，增加了胰岛素敏感性指数。这些结果进一步证实，肠道微生物群对WIP改善糖脂平衡的过程中起着重要的促进作用。



结论

This PPT template for the rice husk designer pencil demo works, focusing on the production of high-end design

总结

- 首次证明了从*Poria cocos* 菌核中提取的WIP对包括高血糖、高脂血症和肝脂肪变性在内的代谢功能障碍的治疗作用。
- 还发现WIP能调节肠道微生物群，特别是丁酸盐产生菌的增多。
- 我们研究证实了肠道菌群是调节糖脂代谢的重要代谢机制之一。



感谢大家的聆听， 敬请批评指正！