

以肠道菌群为靶点的代谢综合征运动干预研究进展

孙红梅¹ 孙强²

1 山东体育学院日照校区实验中心(山东 日照 276826)

2 齐鲁师范学院体育学院(山东 济南 250200)

摘要 代谢综合征已成为威胁全球的公共健康问题。大量实验证明,肠道菌群可通过调节宿主脂肪吸收存储相关基因影响宿主能量平衡,肠道菌群结构失调会导致宿主血液内毒素增加,诱发慢性低度炎症,致使胰岛素抵抗;适宜运动可有效干预肠道菌群结构和功能,帮助机体建立健康菌群。运用元基因组学、微生物分子生态学和代谢组学方法,揭示与代谢综合征相关的肠道菌群结构失调,鉴定出代谢综合征相关的特定细菌类群及功能,使得通过以肠道菌群为靶点的运动干预防治代谢综合征成为可能。

关键词 肠道菌群;代谢综合征;运动干预

DOI:10.16038/j.1000-6710.2016.05.015

代谢综合征已成为亟待解决的全球公共健康问题。运动干预可有效改善代谢综合征,但运动干预代谢综合征的生物学机制尚需完善^[1,2],仅仅从运动引起机体自身生理机制改善解释运动干预代谢综合征的有效性是相当困难的。随着2007年美国国立卫生研究院人体微生物群系项目和2008年欧盟资助的人类肠道元基因组计划的启动,肠道菌群与人体健康关系受到空前重视,以肠道菌群结构变化为切入点探讨慢性代谢性疾病成为国际上的新近研究热点。作为人体“环境”因素的肠道菌群相当于人体后天获得的重要“体外器官”,人体基因组与肠道菌群的基因信息即肠道元基因组相互作用,共同影响机体生理机能。健康肠道菌群具有减重、降压、改善糖脂代谢、抗炎、抗氧化、提高机体免疫力、增强肝功能等功效,而研究证实^[3-10],运动可优化肠道菌群,帮助机体建立健康的菌群结构,改善肠道微生态。基于此,以肠道菌群为靶点的代谢综合征运动干预有可能成为运动干预代谢综合征生物学机制研究的崭新方向。

1 肠道菌群与代谢综合征相关性研究

人体肠道正常菌群有三类:以益生菌为代表的与宿主共生的生理性细菌、与宿主共栖的条件致病菌和病原菌。人在长期进化过程中形成肠道菌群与宿主间的微生态平衡,肠道益生菌保持绝对优势,可抑制致病菌、条件致病菌等繁殖,优化菌群微生态平衡,促进肠道菌群与宿主互利共生。目前普遍认为,宿主年龄、性别、生活方式、饮食等会影响肠道菌群定植及多样性。

研究证实^[11-13],人婴儿期肠道菌群以肠杆菌、链球菌、双歧杆菌等为主,1岁后渐趋“成人化”,以拟杆菌、梭菌等为主;成人肠道菌群相对稳定,主要为硬壁菌门和拟杆菌门;老年期双歧杆菌、乳杆菌等减少,肠球菌、肠杆菌、梭菌等成为优势菌群。不同性别个体肠道菌群亦存在差异。Mueller等^[14]研究肠道菌群与性别关系发现,男性拟杆菌属、普氏菌属明显高于女性。Li等^[14]用变性梯度凝胶电泳分析中国四世同堂家庭中3名男性和4名女性的肠道菌群,结果发现3个来源于梭状芽胞杆菌、2个来源于变形菌门、1个来源于拟杆菌门的条带丰度均与性别相关。饮食等生活方式改变会导致肠道菌群变化。Ley等^[15]发现高脂饮食导致人体肠道硬壁菌门增多,拟杆菌门减少。Wu等^[16]发现高动物蛋白高脂肪和低碳水化合物饮食受试者肠道拟杆菌属较高,普雷沃菌属较低;低动物蛋白低脂肪高碳水化合物饮食受试者肠道菌群正好相反。

肠道菌群的微生态处于动态平衡状态,一旦微生态失衡会导致菌群失调,诱发各种代谢性疾病。实验研究证实肠道菌群结构、稳定性、多样性及宿主代谢等的改变均与代谢综合征相关。生物体的多样性使其可在基因水平形成相对稳定的“核心微生物组”,生物体个体微生物组与核心微生物组的偏差与机体各种不同的生理状态有关,如胖和瘦、高血糖、高血脂等。Turnbaugh等^[17]采用16S rRNA基因测序技术分析饮食相同的瘦型小鼠(+/, ob/+)和肥胖型小鼠(ob/ob)肠道菌群,与+/, ob/+型小鼠相比,ob/ob型小鼠的拟杆菌门(降低)和硬壁菌门(升高)丰度显著改变。ob/ob型小鼠

收稿日期:2015.11.09

基金项目:2015年山东体育学院校级课题(项目编号:3)

通信作者:孙红梅,Email:511633810@qq.com

比+/+、ob/+型小鼠的肠道菌群更能有效地消化吸收营养物质并释放营养物质中的卡路里。野生无菌型小鼠接受ob/ob型小鼠肠道微生物菌群移植后,其能量摄取能力明显提高,机体出现肥胖症状。可见,肠道微生物菌群是诱发个体肥胖的重要原因。Wen等^[18]发现非肥胖型糖尿病小鼠自发I型糖尿病发生率受微生物刺激因子和动物饲养房微生态环境影响,注射分支杆菌或某些微生物产物会降低I型糖尿病发生率。受共生菌群调节,无特定病原体级小鼠缺乏感受微生物刺激的蛋白质髓样分化因子88时I型糖尿病不会发生。蛋白质髓样分化因子88缺乏小鼠会出现典型的糖尿病症状,给此种小鼠接种类似人肠道菌群组成的特定的微生物菌群混合物,I型糖尿病发生率显著降低,且其肠道菌群组成发生改变。此外,给野生无菌型非肥胖型糖尿病小鼠接种蛋白质髓样分化因子88缺失小鼠的肠道菌种,野生无菌型非肥胖型糖尿病小鼠I型糖尿病发生率降低。这提示肠道菌群有可能是导致I型糖尿病易感性的关键“表观遗传因子”。此外,研究Toll样受体5缺失小鼠的肠道菌群发现,Toll样受体5缺失小鼠20周龄时较对照组体脂增加20%,摄食量增加10%,高血糖、高胆固醇、高血压及胰岛素抵抗等代谢综合征出现^[19]。

人体实验研究也获得大量证据。Ley等^[15]研究12位肥胖者和5位体重正常者的肠道微生物菌群,4074种(来源于18348个细菌的16S rRNA序列)经鉴定的物种级别发育类型中,具有个体特异性的约为70%,但处于优势的菌群一直是拟杆菌门和硬壁菌门,约占全部16S rRNA序列数据集的92.6%。与体重正常者相比,肥胖者肠道的拟杆菌门菌群少约90%,硬壁菌门多20%以上。将12例肥胖者随机分到限制脂肪组或限制碳水化合物组进行膳食治疗,通过监测其治疗期粪便内肠道菌群样品16S rRNA序列变化,发现肥胖者肠道的硬壁菌门丰度下降,拟杆菌门丰度升高。当限制碳水化合物组的体重降低多于2%,限制脂肪组的体重降低多于6%时,宿主体重的降低程度与拟杆菌门的丰度增加程度呈显著相关,与饮食中的卡路里改变无明显相关性。这提示肠道微生物菌群类型的改变可影响宿主体重,不同的肠道菌群类型帮助宿主消化食物的结果会影响宿主的肥胖表型。Turnbaugh等^[20]对胖瘦表型一致的31对同卵双胞胎、23对异卵双胞胎及其父母46人,采用454高通量测序平台研究发现,相同家庭成员间有共享的肠道微生物菌群种类和菌群基因组,但不同个体的肠道微生物菌群在特定的微生物谱系之间又存在明显差异性。瘦者比肥胖者肠道放线菌门的比例降低,拟杆菌门的比例升高。肥胖者机体肠道菌群基因中的75%(瘦者0%)来源于放线菌门,25%来源于硬壁菌门;瘦者机体肠道菌群基因中的42%(肥胖者0%)来源于拟杆菌门。

研究基因功能注释发现,机体脂肪、氨基酸、糖的代谢与肠道微生物菌群的许多基因相关,此类基因组合起来可以形成肥胖人群肠道微生物菌群标记的初始标志。肥胖者机体异常能量输入的增长起源于肠道微生物菌群多样性的降低,且菌群中处理糖的磷酸转移酶系统较瘦者更为富集。此外,还有研究发现,与正常人相比,II型糖尿病人肠道硬壁菌门、梭菌属等微生物菌群的数量明显增多,且 β -变形菌纲比例升高,并与机体的血糖浓度呈显著相关^[19]。

2 肠道菌群在代谢综合征发生过程中的机制研究

肠道菌群被认为是导致体重增加和能量代谢异常的“环境”因素。Backhed等^[21]对相同多糖食物(57%碳水化合物和5%脂肪)饲喂的肠道定植正常菌群的普通小鼠和野生无菌型小鼠进行研究发现,与野生无菌型小鼠相比,普通小鼠身体总脂肪增加42%,性腺脂肪增加47%,且普通小鼠每天食物消耗较野生无菌型小鼠少29%。深入研究发现普通小鼠的总脂肪增加并非由于脂肪细胞数量增加而是由于脂肪细胞过度肥大。普通小鼠肠道菌群转移到野生无菌型小鼠肠道后,上述食物饲喂2周,野生无菌型小鼠机体总脂肪和性腺脂肪数量增加分别达57%和61%,且空腹胰岛素、血糖及葡萄糖吸收等明显增加,导致碳水化合物反应元件结合蛋白和固醇反应元件结合蛋白-1两种基础转录因子表达增加,乙酰辅酶A羧化酶和脂肪酸合成酶合成增多,诱导肝脏脂肪合成。Angiopoietin-like 4蛋白又称禁食脂肪诱导因子,与糖、脂代谢及代谢性疾病相关,是脂蛋白脂肪酶抑制因子,可调控脂肪细胞中的甘油三酯沉积。Aronsson等^[22]研究益生菌干酪乳杆菌定植野生无菌型小鼠肠道发现,禁食脂肪诱导因子表达明显增加,且血浆极低密度脂蛋白颗粒中的甘油三酯水平上升,这可能与益生菌干酪乳杆菌通过增加禁食脂肪诱导因子表达抑制脂蛋白脂肪酶,减少脂肪沉积有关。此研究提示作为“环境”因素的肠道菌群可调控禁食脂肪诱导因子表达,调节宿主脂肪存储,是诱发代谢综合征的重要原因。

代谢综合征与肝脏、肌肉和脂肪组织多种炎症因子如白细胞介素-1、肿瘤坏死因子- α 和单核细胞趋化蛋白-1等表达增加有关,其可参与破坏胰岛素功能,导致胰岛素抵抗^[23,24]。Cani等^[25]通过革兰氏阴性菌细胞壁成分脂多糖(又称内毒素)将肠道菌群与代谢综合征联系起来,对肠道菌群与代谢稳态间关系提出新的假说:代谢性内毒素血症。革兰氏阴性菌的细胞壁成分内毒素可与内毒素结合蛋白形成免疫复合物,被免疫细胞表面的受体CD14/Toll样受体4识别,促进炎症因子分泌。内毒素通过CD14/Toll样受体4途径经由小肠毛细血

管网进入宿主的血液循环系统中,宿主体内的脂蛋白与内毒素转运和代谢等均明显相关^[26,27]。小鼠2~4周高脂饲料饲喂后机体内毒素水平显著升高,但远低于机体败血症时的内毒素水平,故称为代谢性内毒素血症。同时,与标准饲料(富含糖)饲喂的小鼠相比,高脂饲料饲喂小鼠肠道真杆菌、拟球梭菌和双歧杆菌明显减少,而肠道的双歧杆菌可以显著改善肠道屏障功能,降低小肠内的内毒素^[28,29]。Cani等^[30]通过补充寡果糖维持小鼠肠道双歧杆菌数量,可显著降低小鼠肠道通透性,对抗高脂饲料诱导的机体内毒素增加、肥胖等。寡果糖摄入可使双歧杆菌增加,增强与肠道上皮细胞增殖分化、肠粘膜功能等密切相关的胰高血糖素样肽-2的表达,从而提高紧密连接蛋白Occludin、ZO-1等的表达,降低肠壁通透性,减轻宿主炎症反应。标准饲料饲喂小鼠注射低剂量的提纯内毒素,使其内毒素水平与高脂饲料饲喂组小鼠相同,两组小鼠空腹血糖、脂肪变性、肥胖、胰岛素抵抗和胰高血糖素等改变相似,提示内毒素是触发代谢失调的重要因子。遗传型ob/ob小鼠血液内毒素较野生型小鼠高,且用多黏菌素B(革兰氏阴性菌特异性抑制剂)处理的大鼠,其肝脏脂肪变性改善^[31]。给内毒素受体CD14基因敲除的小鼠注射低剂量内毒素或饲喂高脂饲料,未发现代谢失调,且CD14基因敲除小鼠标准饲料饲喂后对胰岛素的敏感性显著增强^[25]。利用内毒素活性抑制剂和CD14敲除两种方式切断ob/ob小鼠体内内毒素反应,炎症和代谢失调如脂肪组织炎症、氧化应激、巨噬细胞浸润等降低^[32]。上述系列研究证明肠道菌群改变诱导的代谢性内毒素血症可解释高脂或高能量饮食诱导的慢性炎症反应。此外,人体实验中代谢性内毒素血症也得到一定证实。研究年龄、性别和BMI配对的病例发现,II型糖尿病患者内毒素水平高于正常人2倍,正常人禁食后的胰岛素水平与其机体内毒素水平相关^[33]。

3 运动对代谢综合征肠道菌群影响的研究

目前有关运动与肠道菌群关系的研究并不多。Jeong等^[4]对口服多氯联苯大鼠进行自主转轮运动干预,结果发现大鼠口服多氯联苯后肠道变形菌门明显减少,菌群稳定性、多样性和丰度等显著改变,微生态失衡,自主转轮运动可显著弱化多氯联苯对菌群的影响。Mara等^[5]研究不同营养状态(限食和自由饮食)以及运动状态(是否参与自主转轮运动)下大鼠肠道菌群,结果发现限食运动组大鼠肠道硬壁菌门、拟杆菌门和放线菌门减少,变形菌门增多;自由饮食运动组硬壁菌门减少,拟杆菌门和放线菌门增多。Silvia等^[6]采用16S rRNA基因测序研究递增负荷运动对高脂饮食大鼠肠道菌群影响,结果发现运动可显著改善高脂饮食诱导

的硬壁菌门、柔壁菌门丰度升高,拟杆菌门、变形菌门丰度降低,促进菌群微生态平衡。Christian等^[7]采用荧光定量PCR对高脂饮食大鼠肠道菌群变化及12周转轮运动干预效果进行研究,结果发现高脂饮食诱导拟杆菌纲、放线菌纲和变形菌纲显著减少,梭菌纲和芽孢杆菌纲显著增多,肠道微生态明显失衡,而运动干预可明显优化高脂饮食诱导的菌群失衡。此外,Silvia等和Christian等的研究均证实高脂饮食大鼠体重变化与肠道菌群改变有显著相关性。由此提示运动改善肥胖等代谢综合征可能与肠道菌群结构改变有关。目前国内为数不多的有关运动对肠道菌群影响的研究主要集中在八段锦^[34]、五禽戏^[35]、太极拳^[36]等传统体育项目上,研究认为其可改善宿主肠道菌群结构,增加益生菌,抑制致病菌生长和定植。

有关运动对代谢综合征肠道菌群影响的研究结果提示,运动或许可作为潜在环境因素,通过影响肠道菌群结构和功能进而影响机体代谢,改善糖尿病、高血压、肥胖等代谢综合征。Jennifer等^[8]研究低强度跑台运动对相同饮食结构的6周龄同源普通大鼠和糖尿病大鼠肠道菌群的影响,结果发现,与普通大鼠相比,运动前糖尿病大鼠硬壁菌门艰难梭状芽孢杆菌较高,产气荚膜梭菌较低。运动后两组大鼠硬壁菌门产气荚膜梭菌和柔嫩梭菌显著增加,拟杆菌门显著降低,其中糖尿病大鼠运动后产气荚膜梭菌甚至接近普通大鼠水平,空腹血糖、胰岛素及胰岛素抵抗等显著改善,普通大鼠运动后双歧杆菌也显著增加。Bernardo等^[9]研究最大乳酸强度运动对非肥胖大鼠、自发性高血压大鼠和肥胖大鼠肠道菌群的影响,结果发现非肥胖大鼠和自发性高血压大鼠肠道菌群相似,明显不同于肥胖大鼠,大鼠肥胖表型可能会抑制某些特殊菌群,运动可显著改变其肠道菌群组成、多样性和丰度,尤其在菌群属的分类水平上变化更为明显。运动前3组大鼠的伴放线杆菌属和非肥胖大鼠的链球菌属丰度较高,运动后3组大鼠的假单胞菌属、自发性高血压大鼠的支原体属和肥胖大鼠的乳酸菌属丰度较高,且自发性高血压大鼠的血压和肥胖大鼠的体重显著降低。Siobhan等^[10]对年龄、身高、体重等无显著差异的40名爱尔兰专业橄榄球运动员、23名BMI≤25或更低的健康爱尔兰男性和23名BMI≥28的超重或肥胖爱尔兰男性的血液和粪便样本进行分析发现,橄榄球运动员肠道菌群多样化程度显著高于两组非运动员男子,且橄榄球运动员体内益生菌菌种含量更高。

代谢综合征发病涉及胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、炎症反应和氧化应激等,运动干预可有效改善代谢综合征各危险组分。肠道菌群结构和功能失调可改变宿主能量代谢,使宿主获得更多能量,通过调节宿主脂肪吸

收存储相关基因的表达影响其能量平衡;同时可导致宿主的循环系统内毒素增加,诱发慢性低度炎症,形成胰岛素抵抗,致使代谢综合征发生。综合已有的国内外运动与肠道菌群关系的相关研究发现,适宜运动可有效改善肠道菌群结构和功能,使肠道菌群在门、纲、科甚至于种水平朝向有利于身体健康的方向发展。基于此推测,以肠道菌群为靶点的代谢综合征运动干预有可能成为运动干预代谢综合征生物学机制研究的崭新方向,通过适宜运动塑造或重建合理肠道菌群结构,将会成为预防和缓解甚至改善代谢综合征的未来发展方向。但是目前国内外相关文献中并未见到运动项目、运动强度、运动时间及运动量等运动学因素对肠道菌群影响的系统研究,仅有部分资料证实^[8-10,34-36],中等强度有氧运动可有效优化肠道菌群,促进肠道菌群微生态平衡,但具体效果和机制尚需大量研究证实。

4 小结

代谢综合征的发病病因和发病机制复杂,以肠道菌群为靶点的运动干预代谢综合征机制的提出,无疑为科学运动健身呈现了新的研究领域,同时为更深入地了解、认识、防治代谢综合征提供了新信息、新理念。随着微生物分子生态学、元基因组学及代谢组学等技术的广泛应用,结合运动干预,揭示与代谢综合征相关的菌群结构失调,并鉴定出相关的特定细菌类群及功能,很有可能在代谢综合征发生、发展的机理方面取得全新认识,实现代谢综合征预警、预测、诊断及治疗的根本改变,进而达到通过运动干预优化代谢综合征患者肠道菌群结构以改善宿主健康的目的。

5 参考文献

- [1] Kim J, Tanabe K, Yokoyama N, et al. Association between physical activity and metabolic syndrome in middle-aged Japanese: a cross-sectional study [J]. BMC Public Health, 2011, 11(1): 624-631.
- [2] Musto A, Jacobs K, Nash M, et al. The effects of an incremental approach to 10000 steps/day on metabolic syndrome components in sedentary overweight women [J]. J Phys Act Health, 2010, 7(6): 737-745.
- [3] Megumi M, Ryo I, Takamitsu T, et al. Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2008, 72(2): 572-576.
- [4] Jeong JC, Sung YE, Evadnie R, et al. Exercise attenuates PCB-induced changes in the mouse gut microbiome [J]. Environ Health Persp, 2013, 121(6): 725-730.
- [5] Mara IQ, Luisa MS, Mora M, et al. Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels [J]. Plos One, 2013, 8(5): e65465-e65475.
- [6] Silvia SK, Patricio RJ, Aishe K, et al. Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition [J]. Mol Neurodegener, 2014, 13(9): 36-48.
- [7] Christian CE, Kathy JL, Jeff WK, et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity [J]. Plos One, 2014, 9(3): e92193-e92206.
- [8] Jennifer L, Marc B, Jason M, et al. Exercise training modifies gut bacterial composition in normal and diabetic mice (LB434) [J]. Faseb J, 2014, 28(Suppl 1): 434.
- [9] Bernardo AP, Alinne PC, Jeesser AA, et al. Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats [J]. BMC Genomics, 2014, 21(15): 511-524.
- [10] Siobhan FC, Eileen FM, Orla OS, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity [J]. Gut microbiota, 2014, (63): 1913-1920.
- [11] Mueller S, Saunier K, Hanisch C, et al. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study [J]. Appl Environ Microb, 2006, 72(2): 1027-1033.
- [12] Agans R, Rigsbee L, Kenche H, et al. Distal gut microbiota of adolescent children is different from that of adults [J]. Fems Microbiol Ecol, 2011, 77(2): 404-412.
- [13] Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age [J]. BMC Microbiol, 2009, 9(1): 123.
- [14] Li M, Wang B, Zhang M, et al. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(6): 2117-2122.
- [15] Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbiome ecology: human gut microbes associated with obesity [J]. Nature, 2006, 444(7122): 1022-1023.
- [16] Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes [J]. Science, 2011, 334(6052): 105-108.
- [17] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [J]. Nature, 2006, 444(7122): 1027-1031.
- [18] Wen L, Ley RE, Volchkov PY, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes [J]. Nature, 2008, 455(7216): 1109-1113.
- [19] Zhao L. Genomics: the tale of our other genome [J]. Nature, 2010, 465(7300): 879-880.
- [20] Turnbaugh PJ, Gordon JL. The core gut microbiome, energy balance and obesity [J]. J Physiol, 2009, 587(17): 4153-4158.
- [21] Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage [J]. Proc Natl

(下转第 505 页)

- [40] 苏浩,王卉,谢敏豪. 体力活动不足的判断标准探讨. 中国运动医学杂志, 2013, 32(2):179-182.
- [41] Dyck DV, Cardon G, Deforche B, et al. Urban-rural differences in physical activity in Belgian adults and the importance of psychosocial factors. J Urban Health, 2011, 88: 154-167.
- [42] Friederichs SAH, Kremers SPJ, Lechner L, et al. Neighborhood walkability and walking behavior: the moderating role of action orientation. Journal of Physical Activity and Health, 2013, 10(4):515-524.
- [43] Kamath CC, Vickers KS, Ehrlich A, et al. Behavioral interventions to prevent childhood obesity: a systematic review and meta analyses of randomized trials. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93:4606-4615.
- [44] King AC, Marcus B, Ahn D, et al. Identifying subgroups that succeed or fail with three levels of physical activity intervention: the activity counseling trial. Health Psychol, 2006, 25:336-347.
- [45] Kamada M, Kitayuguchi J, Inoue S, et al. A community-wide campaign to promote physical activity in middle-aged and elderly people: a cluster randomized controlled trial. Int J Behav Nutr Phys Act, 2013, 10: 1-44.
- [46] Antikainen I, Ellis R. A RE-AIM evaluation of theory-based physical activity interventions. J Sport Exerc Psychol, 2011, 33: 198-214.
- [47] Bull F, Milton K, Kahlmeier S. World Health Organization Regional Office for Europe. Health enhancing physical activity (HEPA) Policy Audit Tool (PAT). Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe, 2011. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/151395/e95785.pdf.



(上接第 493 页)

- Acad Sci USA, 2004, 101(44):15718-15723.
- [22] Aronsson L, Huang Y, Parini P, et al. Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein (ANGPTL4)[J]. Plos One, 2010, 5(9):e13087-e13096.
- [23] Cai D, Yuan M, Frantz DF, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B[J]. Nat Med, 2005, 11(2):183-190.
- [24] Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes [J]. Trends Immunol, 2004, 25(1):4-7.
- [25] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. Diabetes, 2007, 56(7):1761-1772.
- [26] Neal MD, Leapheart C, Levy R, et al. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier[J]. J Immunol, 2006, 176(5):3070-3079.
- [27] Tomita M, Ohkubo R, Hayashi M. Lipopolysaccharide transport system across colonic epithelial cells in normal and infected rats[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2004, 19(1):33-40.
- [28] Griffiths EA, Duffy LC, Schanbacher FL, et al. In vivo effects of bifidobacteria and lactoferrin on gut endotoxin concentration and mucosal immunity in balb/c mice [J]. Dig Dis Sci, 2004, 49(4):579-589.
- [29] Wang Z, Xiao G, Yao Y, et al. The role of bifidobacteria in gut barrier function after thermal injury in rats [J]. J Trauma, 2006, 61(3):650-657.
- [30] Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia[J]. Diabetologia, 2007, 50(11):2374-2383.
- [31] Brun P, Castagliuolo I, Dileo V, et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 292(2):G518-G525.
- [32] Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high fat diet-induced obesity and diabetes in mice[J]. Diabetes, 2008, 57(6):1470-1481.
- [33] Creely SJ, McEternan PG, Kusminski CM, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 292(3):e740-e747.
- [34] 孙红梅. 健身气功·八段锦练习对老年人肠道菌群的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2012, 31(11):973-977.
- [35] 段丽梅. 五禽戏锻炼对老年人抗氧化能力和肠道乳酸菌的影响及相关性研究[J]. 中国体育科技, 2012, 48(2):112-116.
- [36] 周涛, 邱宗忠, 刘巍. 太极拳锻炼对肥胖老年人肠道益生菌和血脂代谢影响的相关性研究[J]. 山东体育学院学报, 2012, 28(1):62-66.