

• 进展述评

DOI: 10.14104/j.cnki.1006-2076.2022.04.009

耐力运动过程中肠道菌群与线粒体交互作用研究进展

孙红梅¹, 孙 强², 张茂林¹

摘 要: 肠道菌群和线粒体交互作用的研究已进入国内外研究者的视线。线粒体在能量代谢、ROS 产生及炎症调节中的作用决定了其在耐力运动中的核心地位,而肠道菌群在调节宿主能量代谢、氧化应激、炎症反应、肠道黏膜屏障等方面具有显著作用。肠道菌群及代谢产物如 SCFAs、次级胆汁酸、H₂S、NO 等可直接参与或间接通过 PGC-1 α 、SIRT1 和 AMPK 等转录共同激活因子和转录因子参与线粒体能量代谢、ROS 产生和免疫炎症反应的调节;线粒体可通过调节肠道屏障功能和黏膜免疫反应,影响肠道菌群,且线粒体基因组的变异亦会影响肠道菌群组成。因此,研究耐力运动的极端生理环境下运动员肠道菌群与线粒体的交互作用及其机制,对于靶向作用于肠道菌群调控线粒体功能,管理耐力运动员竞技运动表现及健康具有重要意义。

关键词: 耐力运动; 肠道菌群; 线粒体; 交互作用

中图分类号: G804.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-2076(2022)04-0076-09

Research Progress on the Interaction between Intestinal Flora and Mitochondria during Endurance Exercise

SUN Hongmei¹, SUN Qiang², ZHANG Maolin¹

1. Shandong Sport University, Jinan 250102, Shandong, China; 2. School of Physical Education, Qilu Normal College, Jinan 250200, Shandong, China

Abstract: Studies on the interaction between intestinal flora and mitochondria have attracted the attention of researchers. Mitochondria's crucial role in energy production, ROS production and inflammation regulation determines its core position during endurance exercise; Intestinal flora plays a significant role in regulating energy metabolism, oxidative stress, inflammatory response, intestinal mucosal barrier et al. Intestinal flora and its metabolites, such as SCFAs, secondary bile acids, H₂S and NO, can directly or indirectly participate in the regulation of mitochondrial energy production, ROS production and immune inflammation through transcriptional co-activators and transcription factors such as PGC-1 α , SIRT1 and AMPK; Mitochondria can affect intestinal flora by regulating intestinal barrier function and mucosal immune response, and the genetic variants of mitochondrial genome can also affect intestinal flora. Therefore, the study on endurance athlete's interaction between intestinal flora and mitochondria is of positive significance for targeting intestinal flora to regulate mitochondrial function, and then to manage endurance athlete's competitive sports performance and health.

Key words: endurance exercise; intestinal flora; mitochondria; interaction

耐力运动主要以增强心肺功能和有氧代谢为主,如马拉松、竞走、公路自行车、越野滑雪、铁人三项等,

运动员机体暴露在极端生理环境中,机体各器官系统会产生大量反应和适应,以维持长时间高强度体力消

收稿日期: 2022-06-30

基金项目: 湖北省中央引导地方科技发展专项(编号: 2019ZYD054)。

作者简介: 孙红梅(1980-),女,山东临沂人,硕士,教授,研究方向为运动与人体健康促进。

作者单位: 1. 山东体育学院,山东 济南 250102; 2. 齐鲁师范学院 体育学院,山东 济南 250200。

耗过程中的高代谢需求和内环境稳态,具体表现为:改善的肌肉代谢和协调的肌肉收缩、强大的葡萄糖和脂肪酸氧化及氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)能力、包括骨骼肌在内的各组织线粒体生物发生增加^[1]、系统炎症和免疫反应增强^[2]、活性氧(reactive oxygen species, ROS)释放增加^[3]、肠道渗透性改变、应激激素释放以及电解质和体温再平衡等。线粒体在耐力运动中的作用已远超出其产能作用的范围,应特别关注。线粒体作为产能细胞器可通过 OXPHOS、脂肪酸 β -氧化(fatty acid β -oxidation, FAO)及三羧酸循环的酶促途径,氧化糖和脂肪生成 ATP;同时,线粒体还参与细胞信号转导、钙稳态、血红素生物合成、急性细胞死亡、肠道屏障功能维持等机体必要的代谢和细胞过程。

作为线粒体正常呼吸副产品的 ROS,在细胞信号转导、细胞增殖分化和体内平衡维持中起重要作用,但过多 ROS 会严重破坏细胞结构,诱导炎症因子释放和细胞凋亡^[4];线粒体可通过炎性小体识别病原相关分子模式或宿主来源的危险信号分子在炎症启动中发挥核心作用^[5];同时,线粒体还可复制其基因组累积的突变,最终损害 OXPHOS^[6]。含有 160 多个物种和 900 多万基因的肠道菌群对宿主代谢起重要作用^[5-8]: 益于膳食纤维消化吸收,中和药物和致癌物质,合成短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)、次级胆汁酸、胆碱、叶酸等。此外,肠道菌群还可保护宿主免受病原性感染,刺激免疫系统成熟和肠道上皮细胞增殖,调控氧化应激和炎症反应等。越来越多的研究显示^[7-9],肠道菌群与线粒体在宿主能量代谢、氧化应激及免疫炎症反应等方面存在明显的交互作用,靶向作用于肠道菌群调控线粒体功能,管理耐力运动员的高能量代谢、氧化还原平衡、炎症反应等,对于改善其竞技运动表现,促进其健康具有重要意义。

1 肠道菌群与线粒体交互作用的证据

1.1 肠道菌群与线粒体交互作用的直接实验证据

内共生理论认为线粒体起源于远古的 α -变形杆菌门^[10],相关研究提供了二者交互的最直接实验证据。有关热休克蛋白、细胞色素 b、细胞色素 c 氧化酶、基因编码和保守 rRNA 序列等的研究提示^[11],肠道菌群和线粒体间存在密切的单系血统关系,线粒体需氧呼吸链可能起源于肠道菌群;从 α -变形杆菌基因中衍生出来的核基因组可编码线粒体蛋白质成分中的 ATP 合成酶亚基。ANDERSSON 等^[12]和 GRAY 等^[13]的研究显示,立克次氏体、埃利希氏体和红孢子虫属是

线粒体最近的真菌亲戚。借助系统进化工具分析线粒体呼吸链各蛋白质,结果提示线粒体起源于 α -变形杆菌的线粒体,线粒体的进化位置被进一步明确^[14]。某些线粒体基因的丢失和获得,更进一步证明线粒体前体向线粒体的进化^[15]:人体线粒体丢失最多的功能是细菌样呼吸,如细菌呼吸可利用硝酸盐或延胡索酸作为电子传递链电子的终末端受体,使呼吸不依赖于氧气,哺乳动物心肌细胞缺氧时,可利用硝酸盐作为线粒体电子呼吸链复合物 II 的电子替代受体,保护缺氧时的线粒体膜电位,保证 NADH 正常氧化;人类线粒体部分保留 α -变形杆菌线粒体能量代谢特点,更进一步证实线粒体会受肠道菌群影响。

1.2 肠道菌群与线粒体交互作用的间接实验证据

肠道菌群和宿主线粒体在结构和功能上具有许多共同特征。降解的线粒体蛋白或线粒体 DNA 可激活甲酰化蛋白受体,作用机制与肠道菌群甲酰化蛋白作用于宿主细胞相同^[16]。细菌和宿主线粒体膜可通过类似的自噬系统降解,细菌核糖体与宿主线粒体间的关系远比与真菌核糖体间关系更为密切,且两者均对抗生素敏感^[17]。线粒体靶向序列和细菌胞质蛋白靶向序列具有相似性,部分细菌蛋白可成功导入宿主线粒体^[18]。细菌 DNA 和线粒体 DNA 均可插入宿主细胞核基因组中,诱发突变,导致肿瘤形成^[19]。线粒体起源的核 DNA 序列已在宿主细胞中被充分记录到,核 DNA 双链断裂修复过程中,线粒体 DNA 可继续转移到细胞核中,并优先整合到编码或调节区域,导致突变率增加,诱发癌症或炎症反应^[19]。RILEY 等^[20]和 SCHRÖDER 等^[21]研究发现,细菌 DNA 序列存在于人体细胞中,且主要富集在癌细胞中,根癌农杆菌介导的 DNA 插入可引发植物肿瘤生长,并诱导宿主细胞代谢向利于细菌最佳生长的方向改变,巴尔通体亨氏杆菌可通过其 IV 型分泌系统将其质粒整合到人体细胞,诱导血管良性肿瘤形成。

此外,THIELE 等和 BAJPAI 等的研究亦提供了肠道菌群与线粒体交互作用的实验证据:利用反应组学方法,THIELE 等^[22]证明肠道菌群与线粒体相关,通过筛选 7 439 种反应的 2 626 种代谢产物,发现来于线粒体的代谢产物有 437 种,且其中有 325 种产物与肠道菌群代谢产物相重合。通过检索肠道菌群异常和线粒体功能障碍的文献,BAJPAI 等^[23]发现两类文献间存在明显重叠,肠道菌群或可通过调节线粒体功能影响宿主健康状态。

2 耐力运动中肠道菌群对线粒体功能的调节

研究已证实^[24],同一菌群物种的单个菌株间就有高达30%的基因序列差异,人和小鼠的基因差异却只有10%,可见肠道菌群基因多样性极高,而人体细胞只占人体内细胞总数的10%,其余细胞均来自以肠道菌群为主的人体共生菌群细胞,肠道菌群编码的遗传信息可对宿主细胞线粒体功能起重要调节作用。

2.1 肠道菌群调控能量产生影响线粒体功能

考虑到耐力运动中的高能量需求,以及肠道菌群在宿主能量代谢中的作用,越来越多的研究开始关注精英运动员肠道菌群增强线粒体 OXPHOS 和 FAO 的可能机制。无菌或无特异性病原体动物研究表明^[25-26],耐力运动中肠道菌群代谢产生的 SCFAs、次级胆汁酸、H₂S、NO 等在线粒体能量代谢过程中发挥重要作用。SCFAs 可作为线粒体碳源直接进入三羧酸循环,并可通过共激活因子如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ co-activator 1 α , PGC-1 α) 和转录因子核呼吸因子 (nuclear respiratory factor, NRF) 1 和 2 直接或间接调控线粒体功能;次级胆汁酸可通过调控 SIRT1 和 Fiaf 表达等调控线粒体能量代谢;H₂S 和 NO 可通过调控线粒体电子呼吸链影响其功能^[25-26]。

耐力运动是线粒体生物发生最有效的生理诱导因子,耐力运动员最主要的生理适应是线粒体生物发生增加和最大摄氧量提高,使骨骼肌具有更好的摄氧能力、OXPHOS 和 FAO,进而节省碳水化合物消耗,降低乳酸生成,减缓疲劳发生^[23]。肠道厌氧菌可酵解抗性淀粉和膳食纤维等植物多糖产生丁酸、丙酸和乙酸等 SCFAs,且依赖于肠道菌群组成、菌群物种间代谢相互作用及膳食中大量和微量元素数量和类型的不同,可产生不同类型和数量的 SCFAs,抗性淀粉和膳食纤维等摄入越多,肠道菌群就越能将这些难以消化的食物发酵成有益的 SCFAs^[25,27]。高膳食纤维饮食可使盲肠每天产生 400-600 mmol 的 SCFAs,约提供人体能量的 10%^[28]。丁酸是结肠细胞线粒体唯一的碳源,通过单羧酶转运蛋白 1 进入结肠线粒体,有氧条件下经 FAO 合成乙酰辅酶 A,进入三羧酸循环产生 NADH,通过电子传递链产生 ATP;丙酸和乙酸可被血液携带到各器官线粒体用于氧化、脂质生成和糖异生底物等^[28]。

肠道菌群代谢产生的丁酸可通过激活 PGC-1 α 调控耐力运动中的线粒体能量产生。耐力运动后骨骼肌中 PGC-1 α mRNA 及蛋白质表达显著增加,PGC-

1 α 是骨骼肌中最主要的线粒体功能和呼吸调节因子^[27]。运动过程中,PGC-1 α 通过激活细胞色素 c 氧化酶亚基 II 和 IV,上调线粒体电子传递链并增加线粒体 DNA 拷贝数;PGC-1 α 还参与多种组织适应性产热、FAO、糖异生等,可被 5'-磷酸腺苷激活的蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 磷酸化,促进线粒体生物发生;此外,沉默信息调节因子 1 (silent regulator 1, SIRT1) 可作为氧化还原敏感的能量传感器,通过 PGC-1 α 去乙酰化作用影响线粒体生物发生及肌纤维转换^[26-27]。高脂饮食 C57BL/6 小鼠注射 5% 丁酸钠注射液,可增加 PGC-1 α mRNA 表达和蛋白质活性,进而刺激骨骼肌和棕色脂肪组织线粒体产热和 FAO,丁酸介导的 PGC-1 α 表达增加可导致骨骼肌纤维由 II 型(糖酵解型)向富含线粒体的 I 型(氧化型)转化,并刺激 FAO 产生 ATP^[29]。AMPK 是耐力运动过程中骨骼肌调节线粒体 OXPHOS 的关键能量传感器,运动激活 AMPK 以响应 AMP/ATP 变化,并激活 NRF1 和 NRF2^[30]。菌群代谢产生的丁酸和乙酸可通过激活 AMPK 影响结肠细胞线粒体功能。BESTEN 等^[31]发现,SCFAs 可激活解耦联蛋白 2 (uncoupling protein 2, UCP2)-AMPK-乙酰辅酶 A 羧化酶途径,下调过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR) γ 基因表达,导致脂肪生成减少,AMP/ATP 增加。AMP/ATP 升高可激活肝脏、脂肪和肌肉中的 AMPK,刺激葡萄糖摄取、FAO 和 OXPHOS,降低蛋白质和脂质合成^[32]。MOLICA 等研究发现,丁酸可通过激活 AMPK-乙酰辅酶 A 羧化酶途径提高肥胖小鼠线粒体呼吸能力和 FAO,并通过肝脏线粒体融合促进肥胖小鼠线粒体发生^[33]。

此外,SCFAs 也是线粒体能量代谢的关键介质,可分别作为游离脂肪酸受体 (free fatty acid receptor, FFAR) 2 和 3 的配体 (又称 G 蛋白偶联受体 41 和 43),调节耐力运动中的葡萄糖和脂肪酸代谢,以及激活 G 蛋白偶联受体 109A,调节与能量稳态、脂肪存储及食物摄取相关的代谢通路^[34]。益生菌调控肠道菌群的研究亦提示肠道菌群对线粒体能量产生的影响。鼠李糖乳杆菌 CNCM1 4317 的补充,可通过 PPAR α 依赖通路促进禁食脂肪诱导因子 (fasting-induced adipocyte factor, Fiaf) 表达,进而调控线粒体 OXPHOS^[34]。

除肠道菌群代谢产生的 SCFAs 外,肠道菌群代谢产生的次级胆汁酸也在耐力运动中线粒体的能量代谢过程发挥重要作用。肠道厌氧菌拟杆菌属、真杆菌属

和梭状芽胞杆菌属等可降解 5%~10% 的初级胆汁酸,形成次级胆汁酸^[33]。次级胆汁酸可通过调节脂质和碳水化合物代谢相关的转录因子,包括法尼醇 X 受体和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 等,与线粒体交流^[3]。法尼醇 X 受体是 NAD-依赖性蛋白去乙酰化酶 SIRT1 的靶点,可调节类固醇反应元件结合蛋白-1c、碳水化合物反应元件结合蛋白和 PPAR α ,促进脂肪酸摄取和氧化^[3]。次级胆汁酸还可直接调控不同类型细胞中 SIRT1 和 Fiaf 表达,进而影响线粒体生物发生^[34]。

肠道菌群对耐力运动中线粒体能量代谢产生积极影响的同时也会产生消极影响。 H_2S 是许多生理和病理过程的重要介质。低浓度 H_2S 可增加细胞耗氧量,促进谷胱甘肽产生,保护线粒体免受氧化应激损伤,对线粒体呼吸链产生积极影响^[35];高浓度肠源性 H_2S 会导致人结肠 HT-29 细胞中细胞色素 c 氧化酶表达降

低,线粒体电子呼吸链复合物 I 和 II 电子转移减少,氧化代谢向糖酵解转移,乳酸生成增加,ATP 生成减少,线粒体耗氧量降低^[33]。沙门氏菌和大肠杆菌等肠道致病菌可降解大肠内的含硫氨基酸产生 H_2S ,对宿主线粒体能量代谢产生负面影响;精英运动员中常见的高蛋白饮食,也会导致肠道高水平 H_2S ;人类食用高蛋白食物后,粪便 H_2S 浓度可高达 3.4 mm^[36]。此外,NO 可作为线粒体电子呼吸链抑制剂,通过减少乙酰辅酶 A 产生来影响线粒体能量产生^[39]。高浓度 NO 会抑制结肠上皮细胞氧化 SCFAs 以及线粒体氧气利用,影响宿主线粒体活动。研究发现^[40],肠道菌群可将硝酸盐还原生成亚硝酸盐,或通过一氧化氮合酶转化为 L-精氨酸,硫酸盐还原菌可还原硫酸盐或发酵含硫氨基酸生成硫化物,在这些过程中会伴有大量 NO 产生。

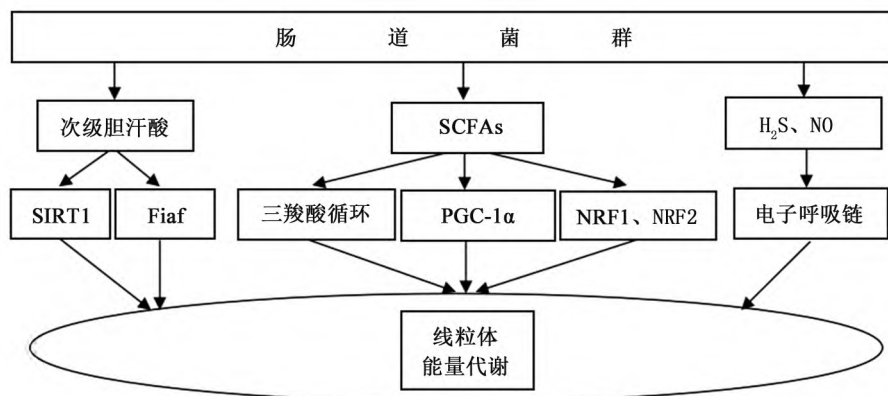


图1 耐力运动中肠道菌群调控线粒体能量产生

2.2 肠道菌群调控 ROS 产生影响线粒体功能

线粒体电子传递链复合物 I 是 ROS 的最大产生者之一。耐力运动中机体能量需求增加,线粒体电子传递链电子泄漏产生大量 ROS^[34]。规律耐力运动可诱导 ROS 适度产生,产生运动适应^[36,41]:线粒体生物发生增加、FAO 增强、诱导抗氧化酶产生和调节免疫反应以消除抗原等。适度 ROS 可诱导核转录因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB) 和激活蛋白 1 激活抗氧化酶如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶及 PGC-1 α ,形成自稳态。然而竞技运动的激烈竞争使运动员进入长期高强度训练甚至过度训练状态,缺血和低灌注损伤加之线粒体电子传递链电子泄漏增强,ROS 产生明显增多,机体遭受氧化应激,脂质、蛋白质和 DNA 的 ROS 损伤显著增加^[32,42]。DNA 氧化损伤会增加核基因组和线粒体基因组突变比例^[4]。需要注意的是,线粒体 DNA,因无组蛋白保护,更容易受到氧化应激损伤和突变积累。此外,最近的研究表明,ROS 产生可缩短端

粒长度,改变线粒体生物发生^[43]。端粒功能障碍会激活肿瘤抑制因子 p53 介导的通路,抑制 PPAR γ 、PGC-1 α 表达,PPAR γ 、PGC-1 α 两共激活剂的抑制反过来又会进一步损害线粒体生物发生,导致更高水平 ROS,损伤端粒和线粒体 DNA,形成恶性反馈环路。

研究证实^[19,30,44-50],耐力运动中肠道菌群脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 及代谢产物 SCFAs 可多途径降低 ROS 水平,减弱线粒体 DNA 损伤和抑制端粒缩短,且菌群还可通过代谢色氨酸调控线粒体的氧化应激。肠道菌群可通过 SCFAs 与线粒体沟通,呈现抗氧化特性,小鼠肠道菌群定植缺失与耐力游泳后 SCFAs 水平、血清谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶水平降低有关^[44]。DOBASHI 等^[45-46]研究不同模型小鼠发现肠道菌群可调节超氧化物歧化酶活性。O'CALLAGHAN 等发现大鼠结肠 SCFAs 产生增多与丙二醛水平降低、端粒缩短抑制和 DNA 损伤减轻有关^[47]。尽管 SCFAs 减少端粒损伤的确切机制尚不清

楚,但有研究表明^[48],丁酸具有抗氧化性,可通过改变染色质结构,如端粒长度,降低过氧化氢引起的 DNA 损伤,并诱导谷胱甘肽抗氧化剂产生,通过增加细胞色素 c 氧化酶 II 亚基活性减少氧化损伤。

此外,肠道菌群通过代谢色氨酸参与合成氧化还原反应的 NAD 和 NADP,积极影响线粒体功能。然而,研究发现^[50],肠道菌群可利用色氨酸产生喹啉酸,喹啉酸是犬尿氨酸通路的神经活性代谢物,常涉及多种人类神经系统疾病和脂质过氧化的发病机制;比较基因组分析证明,肠道菌群含有将色氨酸转化为喹啉酸所必需的酶,如金黄色假单胞菌具有色氨酸双加氧酶和 3-羟基-犬尿氨酸酶活性。多形拟杆菌、普通变形杆菌和大肠杆菌等致病菌具有色氨酸酶,能将色氨酸代谢成吲哚-3-丙酸、吲哚-3-乳酸和吲哚-3-乙酸等,且吲哚-3-丙酸可在下游转化为吲哚-3-乙酸,吲哚-3-乙酸可激活辣根过氧化物酶,导致自由基形成和脂质过氧化^[49]。

肠道菌群除通过代谢产物调控 ROS 对耐力运动中线粒体的影响外,还可直接调控线粒体 ROS 产生。巨噬细胞原代培养发现,LPS 处理会通过 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 信号通路降低 UCP2 表达,增加 ROS 产生^[51]。结核分枝杆菌通过增强 N-乙酰转移酶活性,下调 LPS 诱导的 TLR 信号通路,减少线粒体 ROS 产生^[52]。埃利希氏体可上调线粒体超氧化物歧化酶活性,降低 ROS 产生,减少宿主细胞凋亡^[53]。

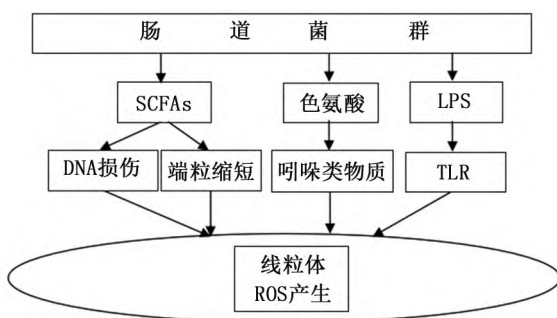


图 2 耐力运动中肠道菌群调控线粒体 ROS 产生

2.3 肠道菌群调控炎症反应影响线粒体功能

长期剧烈运动导致血浆皮质醇水平升高,骨髓中性粒细胞涌入和其他白细胞亚群外溢,加之运动过程中胃肠道缺血、缺氧及组织高热,胃肠道黏膜屏障破坏,肠道上皮细胞渗透性增加,LPS 易位,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、IL-1、IL-6、IL-12、IL-18 等炎症因子大量产生,诱发免疫炎症反应^[5],导致线粒体功能障碍:ROS 生成增多、电子传递链复合物活性下降、膜电位降低等。有研究表明,成年雄性猫体内注射 LPS (3 mg/kg) 可导致线粒体

OXPHOS 部分解偶联,细胞色素 c 氧化酶活性降低 40%^[54]。Lee 等研究显示,TLR 结合 LPS 可刺激 TNF- α 和 IL-6 产生,激活酪氨酸激酶,导致下游细胞色素 c 氧化酶磷酸化并损害线粒体 ATP 产生^[55]。

受损线粒体在炎症激活后的炎症调控中起核心作用^[5]。炎症的关键机制之一在于炎性小体的激活,线粒体 ROS 和电子传递链复合物活性抑制可以激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 3 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3, NLRP3) 炎症小体,NLRP3 通过激活促炎蛋白酶半胱氨酸蛋白酶-1,切割 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 前体,产生成熟炎症因子 IL-1 β 、IL-18^[56]。线粒体 ROS 还可通过 SIRT1、NF- κ B、AMPK 等转录因子调控炎症过程。有研究表明,SIRT1 激活可减弱 LPS 诱导的炎症因子和信号转导,改善线粒体功能。CHENG 等发现,运动可通过激活 SIRT1 降低 NF- κ B、TNF- α 、TLR-4、IL-1 β 、IL-6、IL-8 的炎症活性^[57]。注射 LPS 诱导的败血症 C57BL/6 小鼠刺激 TLR-4 可激活 SIRT1,进而诱导 NF- κ B p65 去乙酰化,抑制促炎基因表达^[58]。SIRT1 可通过 miR-34a-5p 的激活,减轻氧化应激诱导的炎症反应。SIRT1 还可通过刺激肠干细胞增殖、调控缺氧时肠上皮细胞紧密连接蛋白表达等维持肠道屏障。

耐力运动中,肠道菌群代谢产生的 SCFAs 可通过激活 AMPK、PGC-1 α 等清除功能障碍线粒体,调控线粒体炎症反应,并可通过代谢色氨酸调节肠道屏障功能。TNF- α 和 IL-6 可抑制 AMPK 激活,负性影响糖代谢,降低线粒体 FAO,而肌源性 IL-6 可激活 AMPK^[59]。马拉松运动员骨骼肌 IL-6 合成可增加 100 倍。运动过程中 IL-6 基因敲除小鼠因缺乏 IL-6 无法诱导 AMPK 激活^[60]。激活的 AMPK 可促进 SIRT1、肿瘤抑制因子 p53 等激活,进而抑制 NF- κ B 活性,降低促炎基因表达,减弱线粒体功能障碍,同时活化的 AMPK 可激活线粒体自噬,清除功能障碍线粒体,并通过 PGC-1 α 转录调控新线粒体生成。

肠道菌群代谢色氨酸产生的吲哚-3-丙酸可通过上调肠上皮细胞紧密连接蛋白和下调肠上皮细胞 TNF- α 产生来维持肠道屏障功能,阻止 LPS 易位^[49]。SCFAs 可通过固有层巨噬细胞中的组蛋白修饰下调 LPS 诱导的促炎介质如 IL-6 和 IL-12 的产生^[61]。此外,SCFA 可以抑制肠道黏膜巨噬细胞中 NF- κ B 的激活,减轻溃疡性结肠炎相关的炎症反应,并可通过激活 UCP2-AMPK-乙酰辅酶 A 羧化酶途径和 G 蛋白偶联受体 43 来调节 AMPK^[62],在炎症激活和信号转导中发挥保护作用。2 mmol/L 丁酸处理的人结肠上皮细

胞系 Caco-2 的 AMPK 表达上调,肠道屏障功能正常标志物跨膜电阻抗增加^[53]。VIEIRA 等发现,G 蛋白偶联受体 43 在体外感知到中性粒细胞中的醋酸盐时,改善结肠炎模型中肠上皮完整性的 IL-18 产生增加^[54]。与此研究结果相同,MACIA 等报道葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠富含膳食纤维饮食后,结肠乙酸增加,进而促进 G 蛋白偶联受体 43 表达和 IL-18 分泌^[60]。饮食中增加 β -羟基丁酸水平可抑制剧烈运动中 NLRP3 活性^[61]。此外,次级胆汁酸可直接调控不同类型细胞 SIRT1 表达进而影响线粒体炎症和肠道屏障功能^[64]。

然而需要注意的是,肠道炎症微环境可为大肠杆菌、克雷伯菌和变形杆菌等致病菌的过度扩张提供有利环境^[62];致病菌如肺炎衣原体和鼠伤寒沙门氏菌可通过半胱氨酸蛋白酶-1 直接诱导 NLRP3^[63];梭杆菌、韦荣氏菌和小舌畸胎菌等可通过产生 H_2S 和 NO,调控线粒体活性,导致炎症和感染^[8]。BEAUMONT 等^[64]研究发现,人类结肠 HT-29 细胞高水平 H_2S 暴露会增加炎症基因如 IL-6 表达。 H_2S 可以抑制结肠中丁酸 β -氧化,导致溃疡性结肠炎^[63]。此外,CHATELIER 等研究发现,肠道菌群多样性低的个体有较少的丁酸产生菌,较高的 H_2S 形成潜力和更丰富的炎症菌群如弯曲杆菌属、志贺氏菌属等^[64]。

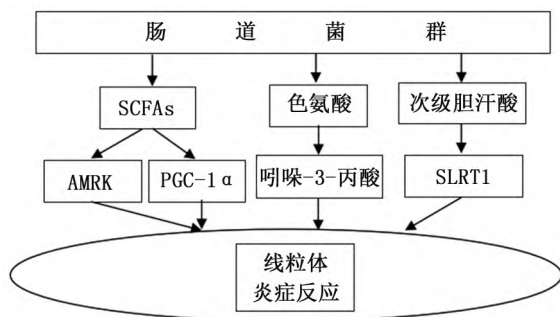


图3 耐力运动中肠道菌群调控线粒体炎症反应

3 耐力运动中线粒体对肠道菌群的调节

3.1 线粒体调节免疫反应影响肠道菌群

耐力运动过程中线粒体调节肠道菌群的研究尚少。线粒体可通过影响受肠道菌群调节的肠功能效应细胞,如免疫细胞、上皮细胞和肠嗜铬细胞,进而参与肠道屏障保护和黏膜免疫应答,这对长时间剧烈运动中维持肠道黏液层的正常生理功能,调节肠道菌群具有积极作用。线粒体功能失调可干扰肠道菌群正常栖息地,使细菌抗原穿透肠上皮细胞并刺激免疫反应。利用二硝基苯酚诱导的线粒体功能紊乱,可导致肠上

皮屏障功能障碍,大肠杆菌通过肠道上皮的易位增加^[63]。线粒体还是致病菌的选择目标,可参与检测肠道菌群感染和细胞损伤以激活先天免疫反应^[63]。药物可通过调节线粒体钙信号,保护单核巨噬细胞免受布鲁氏杆菌、贝纳特氏立克次体、嗜肺立克次体和康氏立克次体等菌群的侵染^[64]。

3.2 线粒体基因组遗传变异影响肠道菌群

线粒体基因组的遗传变异也可调节肠道菌群。线粒体 ND5、CYTB 基因或 D-Loop 区域的多态性与特定的肠道菌群组成有关。MA 等研究发现,位于 ND5 基因上的 SNP 同义突变 A13434G 和位于细胞色素 b 上的 SNP 同义突变 T15784C 与真杆菌属和罗斯拜瑞氏菌属丰度密切相关^[7],提示宿主线粒体基因组变异可能内在定义肠道菌群的组成和功能,而肠道菌群的组成和功能又反过来影响菌落结构。核基因组变异导致的线粒体功能障碍亦会影响肠道菌群。胸苷磷酸化酶基因突变导致的线粒体神经性胃肠脑肌病患者^[67]和双等位基因致病变体肉毒碱棕榈酰转移酶 1A 缺陷患者^[68]比普通入更容易感染致病菌。此外,LORENTE 等和 JIMÉNEZ-SOUSA 等研究发现,欧洲人群线粒体 DNA 单倍型 HV 类群与病原菌感染引发的脓毒症发病率降低有关,线粒体 DNA 单倍型类群的功能差异可影响严重脓毒症感染性休克期的存活率^[69-71]。

线粒体 DNA 编码的基因对耐力运动过程中的能量产生、氧化应激和炎症调节至关重要,人类线粒体基因组编码对线粒体蛋白质合成至关重要的 13 个涉及 OXPHOS 的多肽、2 个核糖体和 22 个 tRNA^[27]。线粒体功能受线粒体基因组和核基因组的双重遗传控制。有超过 1 500 个核基因组编码的基因通过基因的转录与翻译机制和非编码 RNAs 的复杂协调来干预线粒体功能^[71]。需要注意的是,耐力运动中线粒体的复制可能会导致线粒体 DNA 突变的累积,最终损害线粒体的 OXPHOS 和包括肠道稳态在内的其他功能^[8]。SAFDAR 等^[72]发现,耐力运动可降低小鼠线粒体聚合酶 γ 点突变的频率,导致线粒体细胞色素 c 氧化酶复合物组装同步增加,但由于线粒体 DNA 拷贝数量大(1 000~100 000 个/细胞),耐力运动员容易出现线粒体异质性,并传给下一代,随后的细胞分裂可能会导致给定突变频率的增加或减少,以及在个体生命周期中发生新的突变。因此,未来需要进行全基因组研究,描述人类细胞核中的特定线粒体基因和途径,以及塑造耐力运动员肠道菌群组成的线粒体基因组,了解线粒体异质化和核基因变异如何影响线粒体功能,进而影

响肠道菌群。

4 小 结

肠道菌群与线粒体的交互作用主要体现在:一方面,肠道菌群可调节线粒体生物合成中的关键转录共激活因子和转录因子,如 PGC-1 α 、SIRT1 和 AMPK 等,抑制广泛的氧化应激和炎症反应;同时,肠道菌群及代谢产物,如 SCFAs、次级胆汁酸、H₂S、NO 等,通过减弱 TNF- α 介导的免疫反应和 NLRP3 等炎症小体,促进宿主能量产生、调节 ROS 产生和炎症反应。另一方面,线粒体,特别是线粒体 ROS 的产生,通过调节肠道屏障功能和黏膜免疫反应,在肠道菌群调节中发挥重要作用;同时,线粒体基因组的遗传变异会影响线粒体功能,进而影响肠道菌群组成。

耐力运动过程中,线粒体在能量代谢、ROS 产生以及炎症调节中发挥核心作用。适宜耐力运动可诱导全身性线粒体生物发生,防止线粒体 DNA 损耗和突变,增加线粒体氧化应激能力。然而,过度训练和慢性应激促进运动员胃肠道炎症,导致过多应激源,诱发 LPS 易位和致病菌增殖,诱发免疫炎症。因此,针对耐力运动员的肠道菌群与线粒体的交互作用进行研究,揭示其的互作关系及机制,对于靶向作用于肠道菌群调控线粒体功能,管理肠道 ROS、氧化应激、炎症和代谢异常等,进而干预改善耐力运动员竞技运动表现及健康有重要作用。

参考文献:

- [1] POWERS SK, DEMINICE R, OZDEMIR M, et al. Exercise-induced oxidative stress: friend or foe? [J]. J Sport Health Sci, 2020, 9(5): 415-425.
- [2] CLARK A, MACH N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes [J]. J Int Soc Sports Nutr, 2016(13): 43-63.
- [3] CADENAS S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection [J]. Biochim Biophys Acta Bioenerg, 2018, 1859(9): 940-950.
- [4] HORSSSEN JV, SCHAIK PV, WITTE M. Inflammation and mitochondrial dysfunction: a vicious circle in neurodegenerative disorders? [J]. Neurosci Lett, 2019(710): 132931.
- [5] NEIS EPJG, DEJONG CHC, RENSEN SS. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism [J]. Nutrients, 2015(7): 2930-2946.
- [6] JOYCE SA, GAHN CGM. Bile acid modifications at the microbe-host interface: potential for nutraceutical and pharmaceutical interventions in host health [J]. Annu Rev Food Sci Technol, 2016(7): 313-333.
- [7] MA J, COARFA C, QIN X, et al. mtDNA haplogroup and single nucleotide polymorphisms structure human microbiome communities [J]. BMC Genomics, 2014(15): 257-270.
- [8] MOTTAWEA W, CHIANG CK, MÜHLBAUER M, et al. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease [J]. Nat Commun, 2016(7): 13419.
- [9] SAINT-GEORGES-CHAUMET Y, ATTAF D, PELLETIER E, et al. Targeting microbiota-mitochondria inter-talk: microbiota control mitochondria metabolism [J]. Cell Mol Biol(Noisy-Le-Grand), 2015, 61(4): 121-124.
- [10] LÓPEZ-GARCÍA P, MOREIRA D. The syntrophy hypothesis for the origin of eukaryotes revisited [J]. Nat Microbiol, 2020, 5(5): 655-667.
- [11] TOBLER M, BARTS N, GREENWAY R. Mitochondria and the origin of species: bridging genetic and ecological perspectives on speciation processes [J]. Integr Comp Biol, 2019, 59(4): 900-911.
- [12] ANDERSSON SGE, ZOMORODIPOUR A, ANDERSSON JO, et al. The genome sequence of Rickettsia prowazekii and the origin of mitochondria [J]. Nature, 1998(396): 133-140.
- [13] GRAY MW, BURGER G, LANG BF. Mitochondrial evolution [J]. Science, 1999, 283(5407): 1476-1481.
- [14] ZACHAR I, BOZA G. Endosymbiosis before eukaryotes: mitochondrial establishment in protoeukaryotes [J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(18): 3503-3523.
- [15] ZHAO RZ, WANG XB, JIANG S, et al. Elevated ROS depress mitochondrial oxygen utilization efficiency in cardiomyocytes during acute hypoxia [J]. Pflugers Arch, 2020, 472(11): 1619-1630.
- [16] JONES RM, NEISH AS. Redox signaling mediated by the gut microbiota [J]. Free Radic Res, 2013, 47(11): 950-957.
- [17] KALGHATGI S, SPINA CS, COSTELLO JC, et al. Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in mammalian cells [J]. Sci Transl Med, 2013, 5(192): 192ra85.
- [18] LUCATTINI R, LIKIC VA, LITHGOW T. Bacterial proteins predisposed for targeting to mitochondria [J]. Mol Biol Evol, 2004, 21(4): 652-658.
- [19] SAINT-GEORGES-CHAUMET Y, EDEAS M. Microbiota-mitochondria inter-talk: consequence for microbiota-host interaction [J]. Pathog Dis, 2016, 74(1): fiv096.
- [20] RILEY DR, SIEBER KB, ROBINSON KM, et al. Bacteria-human somatic cell lateral gene transfer is enriched in cancer samples [J]. PLoS Comput Biol, 2013, 9(6): e1003107.
- [21] SCHRÖDER G, SCHUELEIN R, QUEBATTE M, et al. Conjugative DNA transfer into human cells by the VirB/VirD4 type IV secretion system of the bacterial pathogen Bartonella

- henselae [1]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(35): 14643–14648.
- [22] THIELE I, SWAINSTON N, FLEMING RMT, et al. A community-driven global reconstruction of human metabolism [J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(5): 419–425.
- [23] BAJPAI P, DARRA A, AGRAWAL A. Microbe-mitochondrion crosstalk and health: an emerging paradigm [J]. *Mitochondrion*, 2017(39): 20–25.
- [24] ZHAO L. Genomics: the tale of our other genome [J]. *Nature*, 2010, 465(7300): 879–880.
- [25] DEN BESTEN G, VAN EUNEN K, GROEN AK, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism [J]. *Lipid Res*, 2013, 54(9): 2325–2340.
- [26] MACH N, MOROLDO M, RAU A, et al. Understanding the holobiont: crosstalk between gut microbiota and mitochondria during long exercise in horse [J]. *Front Mol Biosci*, 2021(8): 656204.
- [27] CLARK A, MACH N. The crosstalk between the gut microbiota and mitochondria during exercise [J]. *Front Physiol*, 2017(8): 319.
- [28] NICHOLSON JK, HOLMES E, KINROSS J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions [J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1262–1267.
- [29] BRIDGEMAN SC, NORTHROP W, MELTON PE, et al. Butyrate generated by gut microbiota and its therapeutic role in metabolic syndrome [J]. *Pharmacol Res*, 2020(160): 105174.
- [30] SHATS I, WILLIAMS JG, LIU J, et al. Bacteria boost mammalian host NAD metabolism by engaging the deamidated biosynthesis pathway [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(3): 564–579.
- [31] BESTEN GD, GERDING A, DIJK THV, et al. Protection against the metabolic syndrome by guar gum-derived short-chain fatty acids depends on peroxisome proliferator-activated receptor γ and glucagon-like peptide-1 [J]. *PloS One*, 2015, 10(8): e0136364.
- [32] ZOETE MRD, FLAVELL RA. Interactions between Nod-Like receptors and intestinal bacteria [J]. *Front Immunol*, 2013(4): 462–472.
- [33] MOLLICA MP, RASO GM, CAVALIERE G, et al. Butyrate regulates liver mitochondrial function, efficiency, and dynamic, in insulin resistant obese mice [J]. *Diabetes*, 2017(66): 1405–1418.
- [34] JACOUTON E, MACH N, CADIOU J, et al. *Lactobacillus rhamnosus* CNCM1-4317 modulates Fiaf/Angptl 4 in intestinal epithelial cells and circulating level in mice [J]. *PloS One*, 2015, 10(10): e0138880.
- [35] GÉRARD P. Metabolism of cholesterol and bile acids by the gut microbiota [J]. *Pathogens*, 2013, 3(1): 14–24.
- [36] KAZGAN N, METUKURI MR, PURUSHOTHAM A, et al. Intestine-specific deletion of Sirt1 in mice impairs DCoH₂-HNF-1 α -FXR signaling and alters systemic bile acid homeostasis [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(4): 1006–1016.
- [37] BLACHIER F, ANDRIAMIHAJA M, LARRAUFIE P, et al. Production of hydrogen sulfide by the intestinal microbiota and epithelial cells and consequences for the colonic and rectal mucosa [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 320(2): 125–135.
- [38] BEAUMONT M, ANDRIAMIHAJA M, LAN A, et al. Detrimental effects for colonocytes of an increased exposure to luminal hydrogen sulfide: the adaptive response [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016(93): 155–164.
- [39] WINDEY K, PRETER VD, VERBEKE K. Relevance of protein fermentation to gut health [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2012, 56(1): 184–196.
- [40] GONZÁLEZ-SOLTERO R, BAILÉN M, LUCAS BD, et al. Role of oral and gut microbiota in dietary nitrate metabolism and its impact on sports performance [J]. *Nutrients*, 2020, 12(12): 3611.
- [41] WAI T, LANGER T. Mitochondrial dynamics and metabolic regulation [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(2): 105–117.
- [42] DIMAURO I, PARONETTO MP, CAPOROSI D. Exercise, redox homeostasis and the epigenetic landscape [J]. *Redox Biol*, 2020(35): 101477.
- [43] AMANO H, CHAUDHURY A, RODRIGUEZ-AGUAYO C, et al. Telomere dysfunction induces sirtuin repression that drives telomere-dependent disease [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(6): 1274–1290.
- [44] HSU YJ, CHIU CC, LI YP, et al. Effect of intestinal microbiota on exercise performance in mice [J]. *J Strength Cond Res*, 2015, 29(2): 552–558.
- [45] DOBASHI Y, MIYAKAWA Y, YAMAMOTO I, et al. Effects of intestinal microflora on superoxide dismutase activity in the mouse cecum [J]. *Exp Anim*, 2011, 60(2): 133–139.
- [46] DOBASHI Y, YOSHIMURA H, ATARASHI E, et al. Upregulation of superoxide dismutase activity in the intestinal tract mucosa of germ-free mice [J]. *J Vet Med Sci*, 2013, 75(1): 49–54.
- [47] O'CALLAGHAN NJ, TODEN S, BIRD AR, et al. Colonocyte telomere shortening is greater with dietary red meat than white meat and is attenuated by resistant starch [J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(1): 60–64.
- [48] RODE J, YANG L, KÖNIG J, et al. Butyrate rescues oxidative stress-induced transport deficits of tryptophan: potential implication in affective or gut-brain axis disorders [J]. *Neuropsychobiology*, 2020(19): 1–11.

- [49] BOULANGÉ CL, NEVES AL, CHILLOUX J, et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease [J]. *Genome Med*, 2016(8) : 42.
- [50] RUPPRECHT A, MOLDZIO R, MöDL B, et al. Glutamine regulates mitochondrial uncoupling protein 2 to promote glutaminolysis in neuroblastoma cells [J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2019, 1860(5) : 391–401.
- [51] CROUSER ED, JULIAN MW, BLAHO DV, et al. Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(2) : 276–284.
- [52] LEE I, HütTEMANN M. Energy crisis: the role of oxidative phosphorylation in acute inflammation and sepsis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(9) : 1579–1586.
- [53] CHENG YY, KAO CL, MA HI, et al. SIRT1-related inhibition of pro-inflammatory responses and oxidative stress are involved in the mechanism of nonspecific low back pain relief after exercise through modulation of Toll-like receptor 4 [J]. *J Biochem*, 2015, 158(4) : 299–308.
- [54] LIU M, ZHOU P, LI J, et al. Nicotinamide inhibits glycolysis of HL-60 cells by modulating sirtuin 1 (SIRT1) /peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α) /hypoxia-inducible factor-2 α (HIF2 α) signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2020(26) : e920810.
- [55] ANDREASEN AS, KELLY M, BERG RMG, et al. Type 2 diabetes is associated with altered NF- κ B DNA binding activity, JNK phosphorylation, and AMPK phosphorylation in skeletal muscle after LPS [J]. *PloS One*, 2011, 6(9) : e23999.
- [56] COCCIMIGLIO IF, CLARKE DC. ADP is the dominant controller of AMP-activated protein kinase activity dynamics in skeletal muscle during exercise [J]. *PloS Comput Biol*, 2020, 16(7) : e1008079.
- [57] CHANG PV, HAO L, OFFERMANN S, et al. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(6) : 2247–2252.
- [58] TABAT MW, MARQUES TM, MARKGREN M, et al. Acute effects of butyrate on induced hyperpermeability and tight junction protein expression in human colonic tissues [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(5) : 766.
- [59] VIEIRA AT, MACIA L, GALVÃO I, et al. A role for gut microbiota and the metabolite-sensing receptor GPR43 in a murine model of gout [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(6) : 1646–1656.
- [60] MACIA L, TAN J, VIEIRA AT, et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome [J]. *Nat Commun*, 2015(6) : 6734.
- [61] YOUM YH, NGUYEN KY, GRANT RW, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease [J]. *Nat Med*, 2015, 21(3) : 263–269.
- [62] ZENG MY, INOHARA N, NÚÑEZ G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut [J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(1) : 18–26.
- [63] VIDAL-LLETJÉS S, BEAUMONT M, TOMÉ D, et al. Dietary protein and amino acid supplementation in inflammatory bowel disease course: what impact on the colonic mucosa? [J]. *Nutrients*, 2017, 9(3) : 310.
- [64] CHATELIER EL, NIELSEN T, QIN J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers [J]. *Nature*, 2013, 500(7464) : 541–546.
- [65] LOBET E, LETESSON JJ, ARNOULD T. Mitochondria: a target for bacteria [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 94(3) : 173–185.
- [66] CZYŻDM, POTLURI LP, JAIN-GUPTA N, et al. Host-directed antimicrobial drugs with broad-spectrum efficacy against intracellular bacterial pathogens [J]. *mBio*, 2014, 5(4) : e01514–e01534.
- [67] GARONE C, TADESSE S, HIRANO M. Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy [J]. *Brain*, 2011, 134(11) : 3326–3332.
- [68] GESSNER BD, GILLINGHAM MB, WOOD T, et al. Association of a genetic variant of carnitine palmitoyltransferase 1A with infections in Alaska Native children [J]. *J Pediatr*, 2013, 163(6) : 1716–1721.
- [69] LORENTE L, ICETA R, MARTÍN MM, et al. Survival and mitochondrial function in septic patients according to mitochondrial DNA haplogroup [J]. *Crit Care*, 2012, 16(1) : R10.
- [70] JIMÉNEZ-SOUSA MA, TAMAYO E, GUZMÁN-FULGENCIO M, et al. Mitochondrial DNA haplogroups are associated with severe sepsis and mortality in patients who underwent major surgery [J]. *J Infect*, 2015, 70(1) : 20–29.
- [71] STEWART JB, CHINNERY PF. The dynamics of mitochondrial DNA heteroplasmy: implications for human health and disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2015, 16(9) : 530–542.
- [72] SAFDAR A, BOURGEOIS JM, OGBORN DI, et al. Endurance exercise rescues progeroid aging and induces systemic mitochondrial rejuvenation in mtDNA mutator mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(10) : 4135–4140.
- [73] ZHANG XW, MU CL, ZHU WY. Advances in interactions between gut microbiota and mitochondria [J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2018, 58(11) : 1908–1915.
- [74] 袁铜, 黄靓, 杨琳, 等. 肠道菌群及其代谢产物调节动物线粒体功能的研究进展 [J/OL]. *畜牧兽医学报*. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1985.S.20220720.1539.004.html>, 2022-07-21.