

海参硫酸多糖与肠道菌群的相互作用及其调节糖脂代谢的研究进展

桑雪^{1,2,3,4}, 李莹^{1,2,5}, 童瑶¹, 于双¹, 宋志远^{1,2}, 李双双⁶, 赵前程^{1,2,3,4,*}

(1.大连海洋大学食品科学与工程学院, 辽宁 大连 116023; 2.大连市特色海洋功效成分开发与高值化利用重点实验室, 辽宁 大连 116023; 3.辽宁省海洋健康食品工程研究中心, 辽宁 大连 116000; 4.大连工业大学, 海洋食品精深加工关键技术省部共建协同创新中心, 辽宁 大连 116034; 5.大连民族大学生物技术与资源利用教育部重点实验室, 辽宁 大连 116650; 6.大连鑫玉龙海洋生物种业科技股份有限公司, 辽宁 大连 116200)

摘要: 海参作为重要的海洋食品和药物资源, 其所含多糖是最重要的功效活性物质之一。硫酸基团在多糖的生物活性中发挥着重要的作用, 海参硫酸多糖由于其不同的化学结构而可能特定影响某种肠道微生物的生长及相关代谢物的产生, 而这有助于发挥多种健康作用。肠道菌群作为人体的一个复杂生态系统, 在营养代谢等生命活动中发挥着不可替代的作用, 而海参硫酸多糖可以作为益生元通过调节肠道菌群组成来改善菌群紊乱导致的疾病。本文在介绍海参硫酸多糖结构的基础上, 重点阐述了其通过与肠道菌群相互作用影响糖脂代谢的最新相关研究进展。这些研究将有助于更好地理解海参硫酸多糖的健康作用机理, 并为其作为功能性食品的应用提供科学依据。

关键词: 海参硫酸多糖; 结构特征; 肠道菌群; 糖脂代谢

Research Progress on Interaction between Sulfated Polysaccharides from Sea Cucumber and Gut Microbiota and Its Regulatory Effect on Glycolipid Metabolism

SANG Xue^{1,2,3,4}, LI Ying^{1,2,5}, TONG Yao¹, YU Shuang¹, SONG Zhiyuan^{1,2}, LI Shuangshuang⁶, ZHAO Qiancheng^{1,2,3,4,*}

(1. College of Food Science and Engineering, Dalian Ocean University, Dalian 116023, China;

2. Dalian Key Laboratory of Marine Bioactive Substances Development and High Value Utilization, Dalian 116023, China;

3. Liaoning Provincial Marine Healthy Food Engineering Research Centre, Dalian 116000, China;

4. Collaborative Innovation Center of Provincial and Ministerial Co-construction for Marine Food Deep Processing, Dalian Polytechnic University, Dalian 116034, China; 5. Key Laboratory of Biotechnology and Bioresources Utilization, Dalian Minzu University, Dalian 116650, China; 6. Dalian Xinyulong Marine Organisms Seed Industry Technology Co., Ltd., Dalian 116200, China)

Abstract: Sea cucumber, an important marine food and medicinal resource, contains polysaccharides, which are one of the most important active substances in it. Sulfate groups play an important role in the biological activity of polysaccharides, and sea cucumber sulfated polysaccharides may specifically affect the growth of certain intestinal microorganisms and the production of related metabolites due to their different chemical structures, which contribute to the variable health promoting effects. As a complex ecosystem of the human body, the intestinal flora plays an irreplaceable role in life activities such as nutritional metabolism. Sea cucumber sulfated polysaccharides can be used as prebiotics to alleviate diseases caused by intestinal flora disorder by regulating its composition. This review article summarizes the structures of sea cucumber sulfated polysaccharides, with a focus on the latest progress in research on their influence on glycolipid metabolism through the gut

收稿日期: 2022-05-30

基金项目: 大连市中央引导地方科技发展资金自由探索基础研究项目; 辽宁省自然科学基金计划项目(2022-BS-275); 辽宁省教育厅青年项目(LJKQZ20222401); 辽宁省科技重大专项计划项目(2020JH1/10200001); 国家重点研发计划“蓝色粮仓科技创新”专项(2018YFD0901004); 生物技术与资源利用教育部重点实验室开放课题(KF2022007)

第一作者简介: 桑雪(1990—)(ORCID: 0000-0002-6472-5508), 女, 讲师, 博士, 研究方向为食品营养与安全。

E-mail: sangxue116@hotmail.com

*通信作者简介: 赵前程(1966—)(ORCID: 0000-0003-3751-4235), 男, 教授, 博士, 研究方向为食品营养与安全。

E-mail: qczhao@dlou.edu.cn

microbiota. These studies will contribute to a better understanding of the health promoting mechanism of sea cucumber sulfated polysaccharides and provide a scientific basis for their application in functional foods.

Keywords: sulfated polysaccharides from sea cucumber; structural characteristics; gut microbiota; glycolipid metabolism

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220530-358

中图分类号: TS254.1

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2023) 17-0321-11

引文格式:

桑雪, 李莹, 童瑶, 等. 海参硫酸多糖与肠道菌群的相互作用及其调节糖脂代谢的研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(17): 321-331. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220530-358. <http://www.spkx.net.cn>

SANG Xue, LI Ying, TONG Yao, et al. Research progress on interaction between sulfated polysaccharides from sea cucumber and gut microbiota and its regulatory effect on glycolipid metabolism[J]. Food Science, 2023, 44(17): 321-331. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220530-358. <http://www.spkx.net.cn>

随着市场上对海参食用和药用价值需求的日益增长^[1], 中国海参产业迅速发展, 据2022年渔业年鉴报告, 中国海参总产量为22.27万 t^[2]。海参的保健功能一直备受关注, 特别是近年来大规模疫情爆发之后更是得到广泛认可, 其正逐渐从传统食材向健康机能性食品过渡。海参中含有多种功能性食品成分, 海参多糖在含量上仅次于蛋白, 是海参中最重要的功效活性物质之一。因此, 对海参多糖的深入研究, 可为海参营养和食疗价值提供科学依据, 并为海参产业的健康发展提供理论依据。

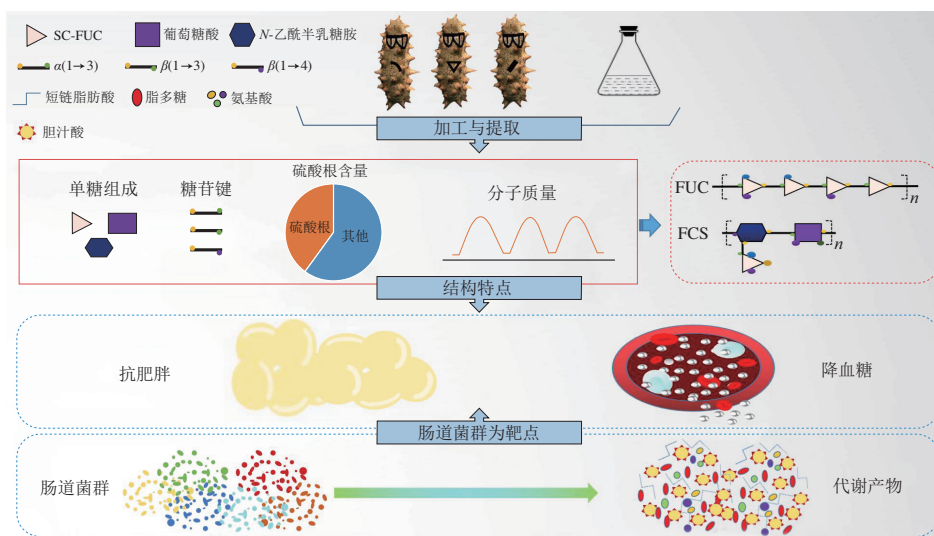
硫酸多糖是多糖中单糖分子上某个或某些羟基被硫酸基团取代而形成的一类化学结构复杂、生物活性多样、构效关系鲜明的多糖类物质。海参硫酸多糖 (sulfated polysaccharides from sea cucumber, SC-SPs) 因其结构的高度重复性及其所蕴藏的巨大生物活性潜力, 引发广大科研工作者的研究兴趣。近年来, 越来越多的

研究表明, SC-SPs能够调节机体能量代谢、缓解营养过剩导致的糖脂代谢疾病。

本文在综述SC-SPs结构的基础上, 探讨了对肠道菌群变化与SC-SPs驱动健康益处之间的相关性, 以及SC-SPs对肠道菌群和代谢产物生长的影响。

1 海参硫酸多糖的结构与性质

海参体壁是主要的食用和药用部位, 而海参多糖是海参体壁的重要成分。国内外研究表明, 海参体壁多糖的两种主要形式为海参岩藻聚糖硫酸酯 (sea cucumber fucoidan, SC-FUC) 和海参岩藻糖基硫酸软骨素 (sea cucumber fucosyl chondroitin sulfate, SC-FCS), 两者均为硫酸多糖并且结构特性 (如分子量、单糖组成、一级结构及链构象 (高级结构)) 间存在显著差异。目前已经有大量的文献报道了这两类SC-SPs的结构与活性 (图1和表1)。



FUC.岩藻聚糖硫酸酯 (fucoidan); FCS.岩藻糖基硫酸软骨素 (fucosyl chondroitin sulfate)。

图1 海参硫酸多糖的结构特性及主要生物活性^[3-4]

Fig. 1 Structural characteristics and major biological activities of sulfated polysaccharides from sea cucumber^[3-4]

表1 海参硫酸多糖的来源及其结构、分子质量和硫酸根含量
Table 1 Sources of sea cucumber sulfated polysaccharides and their structures, molecular masses and sulfate contents

硫酸多糖	海参品种	结构	分子质量/kDa	硫酸根相对含量/%	参考文献
SC-FUC	海地瓜 (<i>Acaudina molpadioides</i>)	→3)Fucα(1→3)Fuc2S4Sα(1→3)Fucα(1→3)Fucα(1→	1 614.1	26.3	[5]
	格皮式海参 (<i>Pearsonothuria graeffei</i>)	→3)Fuc2S4Sα(1→3)Fucα(1→3)Fuc4Sα(1→3)Fucα(1→	310.0	30.4	[6]
	美国肉参 (<i>Isoistichopus badionotus</i>)	→3)Fuc2S4Sα(1→3)Fuc2Sα(1→3)Fuc2Sα(1→3)Fucα(1→	450.0	32.9	[7]
	绿刺参 (<i>Stichopus chloronotus</i>)	→3)-α-L-Fuc2S-(1→	778.7	35.7	[8]
	糙刺参 (<i>Stichopus horrens</i>)	→3)-α-L-Fuc2S-(2→	487.9	40.2	
	象鼻参 (<i>Holothuria fuscopunctata</i>)	→4)-α-L-Fuc3S-(1→	36.8	45.1	[9]
	梅花参 (<i>Theleota ananas</i>)	→4)-α-L-Fuc2S-(1→	61.2	41.2	
	仿刺参 (<i>Apostichopus japonicus</i>)	→α-L-Fuc2S-1→3-α-L-Fuc-1→4-α-L-Fuc-1)4-α-L-Fuc2S-1→3-α-L-Fuc2S-1→	1 970.0	26.4	[10]
	白腹海参 (<i>Holothuria albiventer</i>)	→3-α-L-Fucp2,4(OSO ₃ ⁻)-1→3-α-L-Fucp2,4(OSO ₃ ⁻)-1→3-α-L-Fucp4(R)-1→3-α-L-Fucp2(OSO ₃ ⁻)-1→3-α-L-Fucp-1→3-α-L-Fucp-1→	>2 000.0	15.6	[11]
	大西洋参 (<i>Holothuria coluber</i>)	→α-L-Fucp3(OSO ₃ ⁻)-1→α-L-Fucp3(OSO ₃ ⁻)-1→α-L-Fucp3(α-L-Fucp3(α-L-Fucp4(OSO ₃ ⁻)-1)-1→	64.6	32.0	[12]
	白斑海参 (<i>Holothuria polii</i>)	→3-α-L-Fucp-1→3-α-L-Fucp2(OSO ₃ ⁻)-1→3-α-L-Fucp2(OSO ₃ ⁻)-1→3-α-L-Fucp2,4(OSO ₃ ⁻)-1→	103.1	39.5	[13]
	大乌瓜参 (<i>Holothuria tubulosa</i>)	→3-α-L-Fucp2(OSO ₃ ⁻)-1→3-α-L-Fucp2,4(OSO ₃ ⁻)-1→3-α-L-Fucp-1→3-α-L-Fucp2(OSO ₃ ⁻)-1→	1 567.6	31.2	[14]
	糙刺参 (<i>Holothuria scabra</i> Jaeger)	/	1 194.0	13.4	[15]
	巴西海参 (<i>Ludwigothurea grisea</i>)	→3-α-L-Fucp2,4(OSO ₃ ⁻)-1→3-α-L-Fucp-1→3-α-L-Fucp2(OSO ₃ ⁻)-1→3-α-L-Fucp 2(OSO ₃ ⁻)-1→	/	/	[16]
SC-FCS	海地瓜 (<i>Acaudina molpadioides</i>)	→4)GlcAβ(1→3)GalNAc4S6Sβ(1→with branch Fuc(2S4S, 3S4S or 4S)p(1→3)GlcAβ	21.5	27.8	[17]
	白底辐肛参 (<i>Actinopyga mauritiana</i>)	→3)-β-D-GalNAc-(1→4)-β-D-GlcA-(1→	26.5	33.0	[18]
	仿刺参 (<i>Apostichopus japonicus</i>)	→4)GlcAβ(1→3)GalNAc4S6Sβ(1→with branch Fuc(2S4S, 3S4S or 4S)p(1→3)GlcAβ	27.0	33.0	[19]
		→4)GlcAβ(1→3)GalNAc4S6Sβ(1→	76.4	/	
	大乌瓜参 (<i>Holothuria tubulosa</i>)	/	54.0	29.3	[20]
	小乌瓜参 (<i>Holothuria stellati</i>)	/	46.4	33.6	
	糙海参 (<i>Holothuria scabra</i>)	→4)GlcAβ(1→3)GalNAc6Sβ(1→with branch Fuc(2S4S, 4S)p(1→3)GlcAβ	69.1	21.8	[12]
	硬瓜参 (<i>Euplectacta fraudatrix</i>)	→4)GlcAβ(1→3)GalNAc4S6Sβ(1→with branch Fuc3S4S-(1→ or Fucα(1→2)Fuc3S4Sα(1→3)GlcAβ	/	25.5	[21]
	美国肉参 (<i>Isoistichopus badionotus</i>)	→4)GlcAβ(1→3)GalNAc4S6Sβ(1→with branch Fuc2S4Sp(1→3)GlcAβ	109.0	37.1	[22]
	格皮式海参 (<i>Pearsonothuria graeffei</i>)	→4)GlcAβ(1→3)GalNAc4S6Sβ(1→with branch Fuc3S4Sp1→3)GlcAβ	73.0	31.0	[23]
	挪威拟刺参 (<i>Stichopus tremulu</i>)	/	100.0	/	
	刺参 (<i>Stichopus japonicus</i>)	→4)GlcAβ(1→3)GalNAc(4S6S or 4S)β(1→with branch Fuc(2S4S; 3S4S or 4S)p(1→3)GlcAβ	224.2	25.8	[24]
	绿刺参 (<i>Stichopus chloronotus</i>)	→3)GalNAc4S6Sβ(1→4) Fuc2S4Sα(1→3)GlcAβ(1→	63.2	/	[25]
	地中海瓜参 (<i>Cucumaria syracusana</i>)	/	36.3	31.5	[26]
巴塔哥尼亚海参 (<i>Hemiodema spectabilis</i>)	→3)-β-D-GalNAc-(1→4)-β-D-GlcA-(3-O-α-L-Fuc)-(1→	44.1	18.3	[27]	
洞穴海参 (<i>Massinium magnum</i>)	→4)-[α-L-Fuc3S4S-(1→3)]-β-D-GlcA-(1→3)-β-D-GalNAc4S6S-(1→	27.0	25.5	[28]	

注: / 文献未注明。下同。

FUC是一类以岩藻糖为主要单糖组成,部分羟基被硫酸根取代的酸性多糖,从藻类中提取的FUC不仅含有岩藻糖,也含有其他单糖如木糖、半乳糖、甘露糖、葡萄糖、鼠李糖等。与藻类FUC不同的是,从海洋动物中提取的FUC单糖组成较为单一,基本只含有岩藻糖^[29]。从海参中提取的FUC通常具有重复的四糖结构序列,SC-FUC的结构不同之处取决于它们的硫酸根含量以及取代位点。如表1所示,从不同种类海参中提取的SC-FUC的一级结构均不同,它们具有不同的硫酸基岩藻糖重复单元、连接方式或硫酸化模式。

硫酸软骨素是一种存在于各种动物组织中的酸性黏多糖,是软骨素中硫酸基在不同位置的取代产物。硫酸软骨素是由糖醛酸(葡糖醛酸(glucuronic acid, GlcA)/艾杜糖醛酸(iduronic acid, IdoA)、N-乙酰氨基半乳糖(N-acetyl-D-galactosamine, GalNAc)及不同含量硫酸基组成。SC-FCS主链由β-D-GalNAc和β-D-GlcA构成二糖重复单元;而在SC-FCS中β-D-GlcA上的3位支链由具有

不同聚合度的L-岩藻糖构成^[30],大多数N-乙酰-β-D-氨基半乳糖上出现4位和6位的双硫酸基取代结构^[29]。岩藻糖支链会以1-2、1-3、1-4等键连方式与主链连接。岩藻糖支链往往存在不同硫酸根取代位点(2-O、3-O、4-O),且硫酸根取代个数也各不相同^[29]。随着研究的不断深入,学者们发现不同海参来源SC-SPs的化学组成差异较大。

SPs根据单糖组成类型、糖苷键类型、分子质量以及重要的硫酸基团位置和程度而变化,结构上的差异主要是由于SPs的来源不同。然而,即使来自同一物种的FCS结构也不同。例如, Guan Ruowei等^[19]测定的仿刺参(*Apostichopus japonicus*) FCS分子质量为76.4 kDa,而Ustyuzhanina等^[18]测定相同物种的FCS分子质量仅为26.98 kDa。此外, Zhu Zhenjun等^[24]提出刺参(*Stichopus japonicus*)的FCS有硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)-E和CS-A,而Guan Ruowei等^[19]发现刺参的FCS仅有CS-E,因此,结构特征的差异不仅限于SPs来源,

还包括季节和栖息地的差异^[23]。SC-SPs糖链组成和长度、硫酸基的数目和位置不同都会导致其生物活性不同^[29]，例如，FCS需要至少16%的岩藻糖基化程度才能通过激活肝素辅因子II来增强对凝血酶的抑制^[31]；具有3,4-*O*-二硫岩藻糖支链的FCS的降血脂作用强于具有2,4-*O*-二硫岩藻糖支链的FCS^[22]。许多多糖通过硫酸化修饰可以显著改变多糖的结构特征，使其生物活性显著提高的同时，又赋予多糖新的生物活性^[32-34]。多糖的侧链和硫酸根取代位点还影响着SPs的高级结构，其化学结构对其生物效应至关重要，例如，具有2,4-*O*-二硫化合物的FCS比具有4-*O*-单硫酸盐和2,3-*O*-二硫酸盐的FCS具有更强的抗凝活性^[23]；再如Shang Qingsen等^[35]提出，FUC的糖苷键类型能显著影响对肠道微生物群的调节。由此可见，了解特定SPs的化学结构能够避免对健康影响研究产生的误导。因此，本综述提供的有关SC-SPs结构和不同类型的信息有助于解释SC-SPs的生物活性机制，进一步促进其应用。

2 海参硫酸多糖与肠道菌群

人体胃肠道，尤其是大肠，是微生物群落中最大、最复杂的群体。胃肠道菌群包含多种微生物，包括与宿主共生的细菌、真菌和原生动物，其中细菌占肠道菌群的最大部分。人体内近80%细菌无法培养，而且

这些细菌的大部分功能未知^[36]。与巨大的物种多样性相比，肠道细菌群落主要由Firmicutes、Bacteroides、Proteobacteria和Actinobacteria四大门类组成，Firmicutes和Bacteroides是最主要的门。肠道微生物与宿主始终处于动态平衡的状态，这种平衡和稳定对宿主的生理功能有着深远的影响，包括免疫防疫功能的调节，以及能量和维生素的产生和合成^[37-38]。

大部分多糖不能被人体直接消化吸收，却可以通过人体消化道安全到达远端肠道后与肠道菌群相互作用^[39-41]。多糖可作为肠道菌群的碳源促进有益菌生长，并通过其代谢产物调节肠道菌群、改变肠道微生态多样性而发挥其益生元作用。近年来，通过使用益生元控制肠道菌群可以减轻肠道轻度炎症、改善肠道屏障的完整性，从而改善代谢平衡。多糖可以在一定程度上改变和重塑肠道菌群的多样性和组成，与此同时，多糖也可被肠道微生物菌群降解，产生代谢产物。肠道菌群代谢物（如短链脂肪酸（short-chain fatty acids, SCFAs）在预防高脂饲料喂养小鼠的肥胖、血脂异常和炎症方面发挥了重要作用。以上研究结果意味着肠道菌群的调节、有益细菌和代谢物的存在可能是实现宿主健康益处的关键策略。考虑到不同的多糖类型对肠道菌群和代谢物的影响不同，而SC-SPs作为一种独特类型的硫酸多糖，可能会产生不同的作用。本节总结了SC-SPs对肠道菌群和代谢物的调节作用（表2）。

表2 海参硫酸多糖对肠道微生物群和代谢物的影响
Table 2 Effects of sulfated polysaccharides from sea cucumber on gut microbiota and metabolites

海参多糖类型	模型	剂量、持续时间、方法	微生物群落多样性与组成	代谢物	参考文献
FUC	高脂饮食诱导雄性C57BL/6J小鼠胰岛素抵抗	80 mg/kg m_0 、10周、下一代测序	→丰富度；↑多样性；↑拟杆菌门（Bacteroidetes）、变形菌门（Proteobacteria）、脱铁杆菌门（Deferribacteres）、拟杆菌属（Bacteroides）、毛螺杆菌科NK4A136属（Lachnospiraceae_NK4A136_group）、毛螺杆菌科UGC_014属（Lachnospiraceae_UGC_014）、 <i>Bidobacterium</i> 、严格梭菌属（ <i>Clostridium sensu stricto</i> 1）、另枝菌属（ <i>Alistipes</i> ）、异杆菌属（ <i>Allobaculum</i> ）；↓厚壁菌门（Firmicutes）、理研菌属（Rikenellaceae_RC9_gut_group）、瘤胃球菌属（ <i>Ruminococcus</i> 1）、颤螺菌属（ <i>Oscillibacter</i> ）、厌氧原体属（ <i>Anaeroplasm</i> ）、红螺杆菌科-UCG_002属（Coriobacteriaceae_UCG-002）、嗜齿类螺杆菌（ <i>Helicobacter rodentium</i> ）、舍氏小螺菌（ <i>Mucispirillum schaedleri</i> ）、产酸拟杆菌（ <i>Bacteroides acidifaciens</i> ）、动物乳杆菌（ <i>Lactobacillus animalis</i> ）、青春双歧杆菌（ <i>Parabacteroides distasonis</i> ）	↓脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）； ↑乙酸、丙酸、丁酸、总SCFAs	[42]
岩藻聚糖硫酸酯低聚糖	高脂饮食诱导雄性C57BL/6J小鼠肥胖	80 mg/kg m_0 、6周、下一代测序	→丰富度；→多样性；↑格皮式海参；放线菌门（Actinobacteria）、异杆菌属、欧鲁森氏菌属（ <i>Olsenella</i> ）；美国肉参：变形菌门、脱硫弧菌属（ <i>Desulfovibrio</i> ）；肠内酯酸菌属（ <i>Acetatifactor</i> ）、颤螺菌属；→厚壁菌门、拟杆菌门、疣微菌门（ <i>Verrucomicrobia</i> ）、放线菌门（美国肉参）；↓变形菌门（格皮式海参）、另枝菌属	↓LPS	[43]
FCS	高脂饮食诱导雄性C57BL/6J小鼠肥胖	80 mg/kg m_0 、10周、下一代测序	→丰富度；→多样性；↑拟杆菌门、放线菌门、脱铁杆菌门、拟杆菌纲（Bacteroidia）、丹毒丝菌纲（ <i>Erysipelotrichia</i> ）、双歧杆菌属（ <i>Bifidobacteriales</i> ）、乳杆菌属、普拉梭菌（ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ）、毛螺杆菌科NK4A136属、拟杆菌属；↓厚壁菌门、大肠杆菌（ <i>Escherichia coli</i> ）、乳球菌属（ <i>Lactococcus</i> ）；→变形菌门、蓝细菌（ <i>Cyanobacteria</i> ）、软壁菌门（ <i>Tenericutes</i> ）、疣微菌门、糖细菌门（ <i>Saccharibacteria</i> ）、乳酸杆菌目（ <i>Lactobacillales</i> ）	↓LPS； ↑乙酸、丙酸、丁酸、总SCFAs	[17]
SC-SPs&解聚硫酸多糖（depolymerized SC-SP, d-SCSP）	标准饲料喂雄性BALB/c小鼠	300 mg/kg m_0 、6周、下一代测序	↑丰富度；→多样性；↑拟杆菌门、巴恩斯氏菌（ <i>Barnesiella</i> ）、紫单胞菌科（ <i>Porphyromonadaceae</i> ）；↓厚壁菌门、梭状芽孢杆菌目（ <i>Clostridia</i> ）、梭菌目（ <i>Clostridiales</i> ）、毛螺杆菌科（ <i>Lachnospiraceae</i> ）、异杆菌属	/	[44]
SC-SPs&解聚硫酸多糖（depolymerized SC-SP, d-SCSP）	高脂饲料诱导雄性BALB/c小鼠肥胖	300 mg/kg m_0 、8周、下一代测序	↑丰富度（SC-SPs）、多样性（SC-SPs）；→丰富度（d-SCSP）、多样性（d-SCSP）；↑拟杆菌门、变形菌门（SC-SPs）、脱硫弧菌属、拟杆菌属、异杆菌属、拟普雷沃氏菌属（ <i>Alloprevotella</i> ）、罗氏菌属（ <i>Roseburia</i> ）、苏黎世杆菌属（ <i>Turicibacter</i> ）；↓厚壁菌门、变形菌门（d-SCSP）、乳杆菌属、肠球菌属（ <i>Enterococcus</i> ）、链球菌属（ <i>Streptococcus</i> ）、埃希氏-志贺氏菌属（ <i>Escherichia-Shigella</i> ）	↓LPS； ↑乙酸、总SCFAs； →丙酸、丁酸	[39]
SC-SPs&解聚硫酸多糖（depolymerized SC-SP, d-SCSP）	高脂饲料诱导雄性BALB/c小鼠肥胖	300 mg/kg m_0 、8周、下一代测序	→丰富度；↑多样性；↑拟杆菌门、另枝菌属、拟杆菌属、阿克曼氏菌属（ <i>Akkermansia</i> ）、拟普雷沃氏菌属、瘤胃梭菌属9（ <i>Ruminiclostridium</i> 9）、丁酸球菌属（ <i>Butyricicoccus</i> ）；↓厚壁菌门、变形菌门、脱硫弧菌属、埃希氏-志贺氏菌属（SC-SP）、假单胞菌属（ <i>Pseudomonas</i> ）（d-SCSP）、耶尔森菌属（ <i>Yersinia</i> ）（d-SCSP）	↓LPS； ↑乙酸、丙酸、丁酸、总SCFAs； →丁酸（d-SCSP）	[33]

续表2

海参多糖类型	模型	剂量、持续时间、方法	微生物群落多样性与组成	代谢物	参考文献
海参多糖 (<i>Holothuria leucospilota</i> polysaccharide, HLP)	雄性Goto-Kakizaki (GK) 大鼠T2DM模型	100~200 mg/kg m_0 , 4周, 下一代测序	↑丰富度、多样性; ↑拟杆菌门、蓝细菌、软壁菌门、瘤胃球菌科 (Ruminococcaceae)、丹毒丝菌科 (Erysipelotrichaceae)、消化链球菌科 (Peptostreptococcaceae)、棒杆菌科 (Corynebacteriaceae)、低嗜盐细菌属 (<i>Dehalobacterium</i>)、苏黎世杆菌属、软壁菌门、异杆菌属、梭菌属 (<i>Clostridium</i>)、瘤胃球菌属 (<i>Ruminococcus</i>); ↓厚壁菌门、变形菌门、螺旋体门 (Spirochaetes)、放线菌门、厌氧螺菌属 (<i>Anaerobiospirillum</i>)、 <i>Colinsella</i> 、密螺旋体属 (<i>Treponema</i>)	↑乙酸、丁酸、戊酸、总SCFAs	[45]
硫酸多糖	体外粪便发酵模型	5.0 mg/mL, 96 h, 下一代测序	↑拟杆菌门、变形菌门; ↓厚壁菌门	↑丙酸、丁酸、氨基酸及其衍生物	[46]
	人源化菌群小鼠模型	300 mg/kg m_0 , 10 d, 下一代测序	↑丰富度、多样性; ↑厚壁菌门、格氏乳杆菌 (<i>Lactobacillus gasseri</i>)、罗伊氏乳杆菌 (<i>Lactobacillus reuteri</i>)、瘤胃球菌科、未命名毛螺菌属 (unidentified Lachnospiraceae); ↓拟杆菌门	↑苯丙氨酸、蛋氨酸、异亮氨酸、乙酸、丁酸、戊酸、总SCFAs; →丙酸、异丁酸	[47]

注: →.无明显差异; ↑.升高; ↓.降低。T2DM. 2型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM)。

2.1 海参硫酸多糖对肠道菌群及其相关代谢物的影响

肠道菌群的丰富性和多样性、微生物群落分类组成的相对丰度及其代谢物(如LPS、SCFAs和次生胆汁酸)的浓度被认为与宿主健康有关^[48]。通过了解SPs对这些肠道菌群参数的影响,可以探索SPs对宿主健康产生有益作用的潜在机制。高细菌丰富度和多样性往往反映生态系统的稳定性和恢复力,并且与疾病及肠道菌群中某些物种数量减少存在一定的关联性^[48]。对于SC-SPs来说,目前的研究表明,绝大多数可以提高肠道菌群的丰富度和多样性;也有一些研究表明SC-SPs对肠道菌群的丰富性或多样性的影响不大,这些差异可能归因于SC-SPs类型、分子质量、实验模型或剂量的不同(表2)。

Bacteroidetes、Firmicutes和Proteobacteria在肠道菌群中的相对丰度超过90%^[49],而SPs的摄入可以调节这些菌门的相对丰度。大多数的SPs可以降低Firmicutes丰度、增加Bacteroides的丰度,表明由SPs调节的肠道菌群可能具有较低的Firmicutes/Bacteroides比率(F/B)^[3]。Proteobacteria中包括许多已知的人类病原体,如沙门氏菌(*Salmonella*)、弧菌(*Vibrio*)和绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*),SC-SPs对Proteobacteria的调控取决于SPs的类型、动物模型等,如两种FCS低聚糖对Proteobacteria的丰度影响不同^[17,42]。用SC-SP处理的瘦小鼠的Proteobacteria丰度较高,在高脂饮食喂养的小鼠中补充SC-SP会降低其丰度,与此同时,在补充了SC-SP和d-SCSP的高脂饮食喂养的小鼠中Akkermansia丰度也有所增加^[39];再如用美国肉参硫酸软骨素(fucosylated chondroitin sulfate from *Isostichopus badiotus*, FCS-Ib)和美国肉参硫酸软骨素寡糖(fucosylated chondroitin sulfate's depolymerized derivative from *Isostichopus badiotus*, DFCS-Ib)均能够不同程度上恢复厚壁菌门和拟杆菌门构成比例,促进高脂膳食饲养小鼠肠道菌群的健康,其中,大分子多糖能够使F/B的比例恢复至正常水平,而DFCS-Ib作用弱于FCS-Ib^[44]。有研究表明,摄入SPs可以促进有益细菌(*Lactobacillus*、*Akkermansia*、*Bifidobacterium*等)的增殖,从而使宿主

更健康。除上述已知的有益细菌外,其他一些主要产生SCFAs的有益细菌(如Bacteroides和Alloprevotella)也可通过SC-SPs来富集。多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)是Bacteroides的代表物种,它包含多种糖苷水解酶和多糖裂解酶,能够参与SPs的降解^[50]。在不同的实验模型中给予不同类型的SC-SPs可以提高模型体内Bacteroides的丰度^[51];某些SC-SPs还可以通过抑制潜在有害细菌来调节肠道菌群,有研究表明SC-SPs可以显著抑制高脂膳食小鼠肠道中Escherichia-Shigella的丰度^[33];而解聚SC-SPs可以显著抑制Pseudomonas和Yersinia的丰度^[39]。

SC-SPs对潜在的LPS产生菌Desulfovibrio在不同情况下的调控存在显著差异,在瘦小鼠体内补充SC-SPs后,Desulfovibrio丰度显著增加;而高脂膳食小鼠体内的Desulfovibrio丰度却显著降低^[33]。由于肠道微生态非常复杂,需要进一步的研究来阐明确切的机制,总的来说,如果SC-SPs在宿主健康方面能带来有益的效果,这可能是因为有益细菌的增加以及病原体的减少。肠道菌群与宿主相互作用的主要方式之一是通过微生物代谢中间产物或最终产物产生的小分子,SC-SPs对肠道微生物的代谢产物如LPS、SCFAs和胆汁酸(bile acids, BAs)的影响一直是研究的重点^[52]。其中,LPS浓度被SC-SPs、SC-FCS、SC-FUC及SC-FUC寡糖等显著抑制;Chen Shiguo等^[23]研究表明,FUC可以抑制肠道菌群中BAs含量,并将初级BAs转化为次级BAs;此外,SCFA被认为是肠道微生物群发酵多糖的主要终产物,对人体和动物等宿主产生多种有益影响,在不同的实验模型中,大多数SC-SPs对乙酸盐和总SCFAs具有显著的促进作用。基于SC-SPs结构的不同,其对肠道菌群的调节机制也不相同,Zhang Tiehua等^[40]的研究也表明,天然多糖的糖苷键类型直接影响肠道菌群的分布。而由表1、2可知,SC-SPs糖苷键型可能主要影响肠道菌群的多样性和代谢^[35],确定肠道菌群如何利用特定多糖、肠道微生物间的互作关系及其代谢产物的特征具有重要意义。

2.2 肠道菌群参与硫酸多糖的分解代谢

人类基因组因没有编码足够的碳水化合物活性酶(CAZymes),从而限制了糖的酵解作用,而微生物基因集约为人类基因补体的150倍^[36],其中2.62%的基因被靶向分配至数十种不可消化多糖的CAZymes。因此,SC-SPs在人体内的代谢需要细菌源CAZymes的参与,Kaoutari等^[53]报道了人类肠道菌群中具有代表性的CAZymes数据库和多样性,其中Bacteroidetes、Firmicutes每个基因平均分别可编码137.1个和39.6个CAZymes。由于SPs的水解只发生在细菌的细胞表面,这些细菌中的CAZymes必须包含输出到细胞表面的信号序列,Bacteroidetes中约81%的糖苷水解酶(glycoside hydrolases, GHs)和多糖裂解酶(polysaccharide lyases, PLs)具有信号序列,而Firmicutes中约有19%的GHs和PLs有信号序列。*Bacteroides*隶属于Bacteroidetes门,研究发现其具有碳水化合物代谢途径,并能够编码不同种类负责降解SPs的降解酶,包括GHs、PLs和碳水化合物酯酶等^[40],由上述推测,Bacteroidetes在菌群中主要负责SC-SPs的代谢。

硫酸多糖的降解模式还有以下两种:一是Firmicutes和*Bifidobacterium*仅降解少数SC-SPs的单个糖苷键;二是整个肠道菌群参与SC-SPs的代谢,发生大量代谢物互养作用^[40]。目前,这一领域的研究较少且很大程度上仍处于理论研究阶段,对于肠道菌群参与SC-SPs的分解代谢是未来需要突破的一个重要研究目标。

3 肠道菌群影响宿主糖脂代谢

相对于遗传因素,膳食和药物等环境因素对肠道菌群的影响更为显著,肠道菌群的多样性和某些菌种所占的比例因宿主饮食中摄入的膳食纤维含量不同而存在明显差异^[54]。宿主膳食中添加SPs后,某些特定物种微生物的丰度可增加30%以上,而肠道菌群的变化又将直接影响宿主糖脂代谢^[55],因此,通过膳食干预调节宿主肠道菌群的平衡或可成为改善宿主代谢进而减少代谢性疾病发病的新途径。

多项干预性研究探索了SC-SPs对机体代谢改善的影响,结果显示SC-SPs可以降低研究对象的体质量、减少其体脂蓄积,并且上述效果在肥胖、糖尿病患者等已经患有代谢性疾病的研究对象中更为显著,表明SPs可在肥胖等代谢性疾病治疗方案中发挥重要的作用^[3]。目前关于SPs改善机体代谢的研究中,大部分都集中在探讨SPs的摄入与肠道菌群及相关代谢产物的相互作用。摄入SPs等膳食纤维量较少时,肠道微生物发酵膳食纤维产生的SCFA含量也会相应降低,进而通过乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐的作用使肠道内微生物新陈代谢由有利模式转化为

产生更多有害代谢物的模式,而膳食纤维摄入较多者则能通过上述机制使机体糖脂代谢保持平衡,从而降低肥胖、2型糖尿病等代谢性疾病的发生率。

近年来,越来越多的研究表明,SC-SPs能够调节机体能量代谢,缓解营养过剩带来的代谢疾病^[29]。目前,对于SC-SPs的活性研究集中在对糖脂代谢的调节方面。

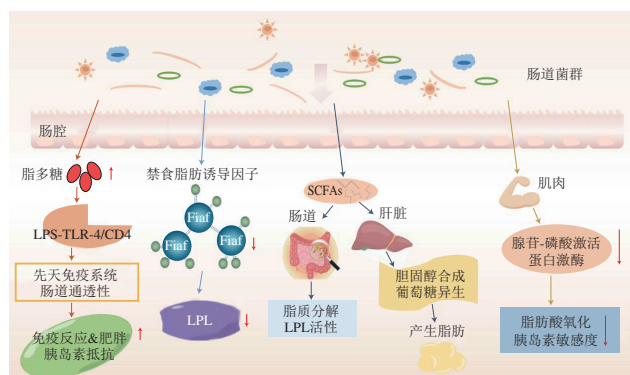
3.1 肠道菌群与肥胖

肥胖被世界卫生组织定义为“异常或过量脂肪积累所造成的机体损伤”,已成为全球性的公共健康问题。身体质量指数超标已成为全球导致死亡的第5位风险因素,不仅如此,肥胖及其并发症已被证实与2019新冠病毒感染(COVID-19)的易感性和严重程度显著相关^[56]。对于个体而言,肥胖通常是由于能量摄入与能量消耗不平衡所引起的体内能量过剩^[57]。根据世界卫生组织的数据,2016年,超过6.5亿人被诊断患有肥胖症,预计到2030年,将有10亿人受到影响。全球23%心肌缺血和7%~41%的特定癌症都可归因于超重和肥胖^[57]。肥胖及其多种并发症,如高脂血症、T2DM、某些癌症等,会导致患者生活质量降低、死亡率增加,而且会带来巨额医疗费用负担。近年来,人们一直在探索有效、易获得以及低风险的替代疗法。

肥胖是由于长期的热量摄入超过能量消耗而导致的能量失衡,在现代环境中,这二者之间的不平衡都发生在肠道中^[58]。肠道菌群在能量代谢中起着重要作用,大量研究表明,肠道菌群、宿主基因型和饮食之间的相互作用可能是导致肥胖的关键因素^[59]。SPs的抗肥胖能力可能归因于通过抑制 α -淀粉酶和脂肪酶等消化酶活力^[24]、通过下调脂肪酸合成基因的表达来调节脂质代谢以及通过降低附睾脂肪组织基因表达来抑制脂肪的积累^[60]。越来越多的研究表明,肠道菌群是参与体质量管理的一个新因素,在一对双胞胎中,肥胖个体与瘦弱个体相比肠道微生物多样性有明显降低,这种肠道菌群的差异与肥胖的发生密切相关^[61]。在随后的研究中发现,减肥手术后患者体质量减轻伴随着细菌多样性的增加^[62]。革兰氏阳性菌(G^+)与革兰氏阴性菌(G^-)的比例也与肥胖有关,肥胖个体的 G^+ 比例增加,而 G^- 比例减少^[63],已知肠道菌群中门水平的相对丰度变化与肥胖有关,特别是Firmicutes和Bacteroidetes^[61]。在人类和动物肥胖模型中发现F/B比例增加,且宿主从食物中提取能量的有效能力增加^[64]。目前,大多数SPs的抗肥胖作用与降低F/B比例有关。例如,从格皮式海参中提取的FUC^[65]、从海地瓜中提取的FCS^[17]以及从刺参中提取的SPs^[33]均能降低肥胖小鼠的F/B,达到了减肥的作用。另外,在肠道菌群与肥胖的研究中,肠道菌群与肥胖在种水平上的相关性要显著高于门水平,虽然转基因与肥胖之间的具体关系尚不确定,但肥胖与肠道菌群之间确实存在着

密不可分的联系^[66]。Verrucomicrobia丰度与啮齿动物、人类的体质量减轻具有相关性，其中Akkermansia是隶属于Verrucomicrobia的一个属，在肥胖成年人中，高丰度的嗜黏蛋白阿克曼菌（Akkermansia muciniphila）与更健康的代谢状态以及限制热量摄入后更好的临床结果具有相关性^[67]。这些研究表明，控制肠道菌群中的Akkermansia对于肥胖患者来说可能是一种潜在的治疗方法。

肠道菌群的变化通过各种潜在机制诱发肥胖的发生和发展（图2）。肠道菌群可以参与能量调节、发酵部分人体胃肠道中不能被消化酶消化的多糖，从而增加单糖和SCFA的含量^[68]。SCFA通过降低禁食诱导脂肪因子（fasting-induced adipose factor, Fiaf）的表达和脂蛋白脂肪酶（lipoprotein lipase, LPL）的活性，导致脂肪细胞中甘油三酯聚集^[63]。肠道微生物可通过抑制肝脏和其他外周组织中的腺苷——磷酸激活蛋白激酶（adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK）增加脂肪积累，从而减少脂肪酸氧化^[69]。此外，肠道菌群通过调节免疫反应和改变肠道通透性而导致肥胖；LPS可与肠上皮细胞的Toll样受体4（Toll-like receptor 4, TLR4）结合，激活和上调炎症因子（白细胞介素（interleukin, IL）-1、IL-6、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor, TNF- α ）等）。肠动力的增加导致LPS进入血液循环，血液中的内毒素增加导致全身炎症反应，从而促进脂肪生成并导致肥胖^[70]。近期，Wang Qian等^[71]首次发现IL-12细胞因子家族中的IL-27可以直接靶向促进脂肪细胞棕色化和产热，通过燃烧脂质以减轻肥胖和T2DM，为治疗肥胖及代谢性疾病提供了新的靶点。



CD4.白细胞分化抗原4（cluster of differentiation 4）。

图2 肥胖的主要诱发机制^[66,76]

Fig. 2 Pathogenesis of obesity^[66,76]

多糖抑制饮食诱导肥胖的一个重要机制可能是肥胖受试者中产生SCFA的菌群数量增加，同时SCFA（主要包括醋酸盐、丙酸盐和丁酸盐）含量也增加。研究表明

丁酸盐和丙酸盐可预防高脂膳食诱导的小鼠肥胖，并通过游离脂肪酸受体3（free fatty acid receptor 3, FFAR3）非依赖性机制调节肠道激素^[72]。在饮食中补充醋酸盐、丙酸盐、丁酸盐或其混合物可以通过改变G蛋白偶联受体（G protein-coupled receptors, GPR）43和GPR41的表达来预防饮食诱导的肥胖；另有研究表明，SCFA可通过肠内分泌细胞中的GPR41发出信号，诱导肽YY的分泌，从而通过增加饱腹感预防肥胖^[73]。SPs可通过增加相关的SCFA产生菌来抑制肥胖，其中通过口服分离自菲律宾刺参的FUC、分离自美国肉参的FCS以及刺参的SC-SP均可使SCFA产生菌的丰度增加，例如Alloprevotella、Bacteroides和Allobaculum等^[44]，这都与抑制小鼠的肥胖有关。现已知许多途径通过控制肠道菌群来调节肥胖，有研究表明，细菌多样性和丰富度低的个体要比细菌多样性和丰富度高的个体具有更显著的肥胖以及炎症特征^[74]。同时有研究表明，益生菌的丰度与肥胖以及肥胖相关疾病呈高度负相关^[75]，例如Bifidobacterium和Lactobacillus。然而，目前关于SPs对肥胖受试者肠道菌群多样性、丰富度以及益生菌比例调节作用的研究较少。因此，有必要进一步研究通过肠道微生物群确定硫酸多糖，尤其是SC-SP的减肥作用机制。

3.2 肠道菌群与2型糖尿病

T2DM是一种复杂的代谢性疾病，在世界各地都普遍存在^[77]。根据国际糖尿病联合会的数据，预计到2045年将达到6.93亿，其中T2DM至少占90%，此外，2017年全球约有500万人死于糖尿病^[45]。因此，T2DM已成为21世纪人类健康的主要威胁之一。

T2DM患者的系统和器官长期处于高血糖环境中，并伴随着不同程度的并发症，其特点是糖耐量和胰岛素抵抗升高，且致残率及死亡率高^[78]。T2DM被认为是遗传和环境相互作用的结果，其发生不仅与人类基因组的差异、饮食结构的改变和运动量的减少有关，近年来肠道菌群和T2DM发生发展之间的联系也逐渐被揭示。研究表明，动物和人类中肠道菌群平衡的变化可能是T2DM的致病因素之一。T2DM患者的特征是中度肠道菌群失调，有研究表明，T2DM患者的长双歧杆菌（Bifidobacterium longum）水平低于正常人^[79]。一项对T2DM患者肠道菌群进行全基因组关联研究发现，一些丁酸产生菌的丰度有所降低，其中包括罗斯拜瑞氏菌（Roseburia intestinalis）和普拉梭菌（Faecalibacterium prausnitzii）^[80]。由此可知，导致T2DM的原因不仅是单一微生物的改变，还与肠道菌群的多样性和平衡有关。

与非糖尿病大鼠相比，糖尿病大鼠肠道中Lactobacillus和Bifidobacterium显著减少^[81]。Larsen等^[82]

研究表明,与对照组相比,糖尿病组中Firmicutes和Clostridium的相对丰度显著降低,Bacteroidetes/Firmicutes的比率与血糖水平呈正相关。近年来,海参多糖作为降血糖功效因子逐渐受到人们的关注。研究表明,美国肉参和海地瓜中的岩藻聚糖能够改善胰岛素抵抗、轻炎症反应、调节肝脏糖代谢,有效改善T2DM及其并发症^[83];叶瓜参(Cusumaria frondosa)硫酸软骨素可提高胰岛素敏感性,降低血糖水平^[84]。摄入HLP的糖尿病大鼠可以通过增加有益细菌的丰度和减少条件致病菌(如Anaerobiospirillum、Colinsella和Treponema)而有效优化肠道微生物群的组成,Lactobacillus和Bifidobacterium的减少与糖耐受受损密切相关,糖尿病大鼠摄入HLP后对这两种益生菌具有积极的调节作用^[45]。SCFAs是由肠道菌群产生的关键信号分子,摄入海参多糖后,SCFAs产生菌Clostridium、Turicibacter、Allobaculum及Ruminococcus等丰度显著增加,此外研究表明,通过肠道发酵促进SCFAs的产生可以增强代谢功能,如调节葡萄糖平衡和抗炎活性^[45]。因此,SC-SPs对宿主的肠道菌群有积极的调节作用,并能产生有益的代谢物,从而对T2DM有一定的缓解作用。然而,SC-SPs对肠道微生物群改善作用的更精确机制仍需要进一步确定。

肠道菌群失衡引起T2DM的机制如图3所示。SCFAs水平的异常是引起T2DM的重要因素,SCFAs可以直接作用于胰岛β细胞、促进肝脏糖代谢,并为肝脏代谢提供30%的能量;它还可以促进结肠上皮细胞的代谢,为结肠上皮细胞、肾脏和肌肉提供能量^[85]。Bacteroides、Bifidobacterium、Streptococcus和Clostridium是常见的SCFA产生菌^[85],这些肠道菌的缺乏会引起SCFAs的异常,而低水平的SCFAs会通过影响与巨噬细胞和T细胞相关的信号通路来促进炎症因子的释放,导致肠道炎症,从而引起胰岛细胞功能受损和胰岛素抵抗^[86]。肠道菌群的失衡会导致G⁻的比例增加,LPS可以与CD14/TLR4结合,从而引起一系列的炎症反应^[87]。肠道通透性的改变,促进LPS进入血液,引起低水平的慢性炎症,并使胰岛素分泌不足^[63]。肠道菌群也会通过BAs来影响糖尿病的发展,其中肠道菌群可以作为BAs的调节器,影响BAs的产生和代谢。作为信号分子,BAs参与了能量代谢的调节,并抑制了肠道细菌的过度增殖;肠道菌群将初级BAs转化为次级BAs,促进G蛋白偶联受体5(G protein coupled receptor 5, TGR5)和法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)的激活^[88],并在BAs重吸收和能量代谢中具有重要作用。肠道微生物群失调导致BAs的形成和其受体的激活受阻,并引发T2DM。

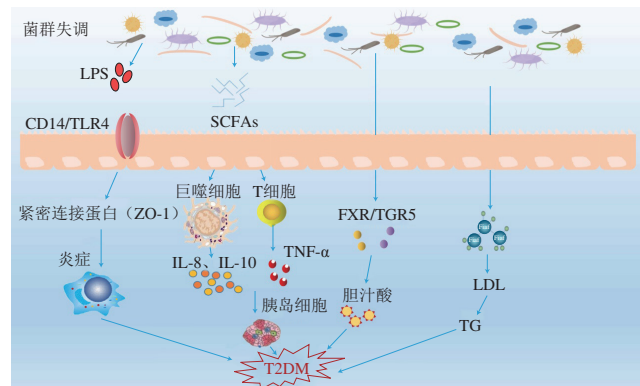


图3 肠道菌群失调导致的T2DM的机制^[66,89]

Fig. 3 Mechanism by which intestinal microbiota disorder causes type 2 diabetes^[66,89]

使用SC-SPs处理后,SCFAs浓度的升高可能会促进肠道上皮细胞的生长,导致肠道激素如胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)水平的增加。肠道中的这些变化可能导致胰腺B细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)基因的表达量增加、促细胞凋亡基因Bax水平降低,从而使胰腺的损伤和功能得到改善。此外,激素水平的变化,包括瘦素、胰岛素、GLP-1和脂肪素,可能激活过氧化物酶体增殖物激活受体/磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路,抑制下游信号CD36的表达,并促进人葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4)的表达^[45]。上述作用可以增强肝脏的胰岛素敏感性,使葡萄糖和脂质代谢活跃,因此SC-SPs具有缓解T2DM的潜力。

4 结语

海参中重要的功效成分SC-SPs无毒性、结构独特,且因其广泛的生物活性而被大量学者研究,肠道菌群也成为研究热点。肠道菌群通过选择性地降解SPs而发挥有益作用,而SPs可作为肠道菌群的重要能量来源,调节肠道菌群的组成、维持人体的生理效应。与传统药物相比,SC-SPs安全且副作用小、对抗肥胖和T2DM有积极作用,可能的机制是通过其对糖代谢和脂质代谢的调节作用,而这种调节可能来自于SC-SPs在肠道中的消化产物及其对肠道菌群的影响。尽管现有的研究证实了SC-SPs对肠道菌群具有积极的调节作用,但需要进一步确定确切的分子机制。因此,未来应更加重视菌种之间的相互作用、细菌的代谢及其代谢产物和代谢物的功能对整个机体的影响。

参考文献:

- [1] AYDIN M, SEVGILI H, TUFAN B, et al. Proximate composition and fatty acid profile of three different fresh and dried commercial sea cucumbers from Turkey[J]. International Journal of Food Science & Technology, 2011, 46: 500-508. DOI:10.1111/j.1365-2621.2010.02512.x.
- [2] 农业农村部渔业渔政管理局, 全国水产技术推广总站, 中国水产学会. 中国渔业统计年鉴[M]. 北京: 中国农业出版社, 2022: 23.
- [3] ZHU Zhenjun, HAN Yanhui, DING Yu, et al. Health effects of dietary sulfated polysaccharides from seafoods and their interaction with gut microbiota[J]. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2021, 20(3): 2882-2913. DOI:10.1111/1541-4337.12754.
- [4] LI Ying, QIN Juan, CHENG Yinghui, et al. Marine sulfated polysaccharides: preventive and therapeutic effects on metabolic syndrome: a review[J]. Marine Drugs, 2021, 19: 608. DOI:10.3390/md19110608.
- [5] YU Long, GE Lei, XUE Changhu, et al. Structural study of fucoidan from sea cucumber *Acaudina molpadioides*: a fucoidan containing novel tetrafluorose repeating unit[J]. Food Chemistry, 2014, 142: 197-200. DOI:10.1016/j.foodchem.2013.06.079.
- [6] HU Yaqin, LI Shan, LI Junhui, et al. Identification of a highly sulfated fucoidan from sea cucumber *Pearsonothuria graeffei* with well-repeated tetrasaccharides units[J]. Carbohydrate Polymers, 2015, 134: 808-816. DOI:10.1016/j.carbpol.2015.06.088.
- [7] CHEN Shiguo, HU Yaqin, YE Xinqian, et al. Sequence determination and anticoagulant and antithrombotic activities of a novel sulfated fucan isolated from the sea cucumber *Isostichopus badionotus*[J]. Biochimica et Biophysica Acta-General Subjects, 2012, 1820(7): 989-1000. DOI:10.1016/j.bbagen.2012.03.002.
- [8] LI Qiang, JIANG Shuxin, SHI Weiwei, et al. Structure characterization, antioxidant and immunoregulatory properties of a novel fucoidan from the sea cucumber *Stichopus chloronotus*[J]. Carbohydrate Polymers, 2020, 231: 115767. DOI:10.1016/j.carbpol.2019.115767.
- [9] SHANG Feineng, MOU Rongrong, ZHANG Zhidong, et al. Structural analysis and anticoagulant activities of three highly regular fucan sulfates as novel intrinsic factor Xase inhibitors[J]. Carbohydrate Polymers, 2018, 195: 257-266. DOI:10.1016/j.carbpol.2018.04.117.
- [10] LI Chao, NIU Qingfeng, LI Shijie, et al. Fucoidan from sea cucumber *Holothuria polii*: structural elucidation and stimulation of hematopoietic activity[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 154: 1123-1131. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.11.036.
- [11] LAWRENCE A J, AFIFI R, AHMED M, et al. Bioactivity as an options value of sea cucumbers in the egyptian red sea[J]. Conservation Biology, 2010, 24(1): 217-225. DOI:10.1111/j.1523-1739.2009.01294.x.
- [12] CAI Ying, YANG Wenjiao, YIN Ronghua, et al. An anticoagulant fucan sulfate with hexasaccharide repeating units from the sea cucumber *Holothuria albiventer*[J]. Carbohydrate Research, 2018, 464: 12-18. DOI:10.1016/j.carres.2018.05.007.
- [13] NIU Qingfeng, LI Guoyun, LI Chao, et al. Two different fucosylated chondroitin sulfates: structural elucidation, stimulating hematopoiesis and immune-enhancing effects[J]. Carbohydrate Polymers, 2020, 230: 115698. DOI:10.1016/j.carbpol.2019.115698.
- [14] CHANG Yaoguang, HU Yanfang, YU Long, et al. Primary structure and chain conformation of fucoidan extracted from sea cucumber *Holothuria tubulosa*[J]. Carbohydrate Polymers, 2016, 136: 1091-1097. DOI:10.1016/j.carbpol.2015.10.016.
- [15] 曹红光, 李燕妮, 陈水春, 等. 白沙参多糖与真鱿多糖的对比研究[J]. 化学与生物工程, 2019, 36(9): 20-23; 68. DOI:10.3969/j.issn.1672-5425.2019.09.005.
- [16] RIBEIRO A C, VIEIRA R P, MOURÃO P A, et al. A sulfated α -l-fucan from sea cucumber[J]. Carbohydrate Research, 1994, 255: 225-240. DOI:10.1016/S0008-6215(00)90981-9.
- [17] HU Shiwei, WANG Jinhui, XU Yangli, et al. Anti-inflammation effects of fucosylated chondroitin sulphate from *Acaudina molpadioides* by altering gut microbiota in obese mice[J]. Food & Function, 2019, 10(3): 1736-1746. DOI:10.1039/C8FO02364F.
- [18] USTYUZHANINA N E, BILAN M I, DMITRENOK A S, et al. Structural characterization of fucosylated chondroitin sulfates from sea cucumbers *Apostichopus japonicus* and *Actinopyga mauritiana*[J]. Carbohydrate Polymers, 2016, 153: 399-405. DOI:10.1016/j.carbpol.2016.07.076.
- [19] GUAN Ruowei, PENG Yuan, ZHOU Lutan, et al. Precise structure and anticoagulant activity of fucosylated glycosaminoglycan from *Apostichopus japonicus*: analysis of its depolymerized fragments[J]. Marine Drugs, 2019, 17(4): 195. DOI:10.3390/md17040195.
- [20] USTYUZHANINA N E, BILAN M I, DMITRENOK A S, et al. Fucosylated chondroitin sulfates from the sea cucumbers *Holothuria tubulosa* and *Holothuria stellati*[J]. Carbohydrate Polymers, 2018, 200: 1-5. DOI:10.1016/j.carbpol.2018.07.035.
- [21] USTYUZHANINA N E, BILAN M I, DMITRENOK A S, et al. Two fucosylated chondroitin sulfates from the sea cucumber *Eupentacta fraudatrix*[J]. Carbohydrate Polymers, 2017, 164: 8-12. DOI:10.1016/j.carbpol.2017.01.034.
- [22] WU Nian, ZHANG Yu, YE Xingqian, et al. Sulfation pattern of fucose branches affects the anti-hyperlipidemic activities of fucosylated chondroitin sulfate[J]. Carbohydrate Polymers, 2016, 147: 1-7. DOI:10.1016/j.carbpol.2016.03.013.
- [23] CHEN Shiguo, XUE Changhu, YIN Liang, et al. Comparison of structures and anticoagulant activities of fucosylated chondroitin sulfates from different sea cucumbers[J]. Carbohydrate Polymers, 2011, 83(2): 688-696. DOI:10.1016/j.carbpol.2010.08.040.
- [24] ZHU Zhenjun, DONG Xiuping, YAN Chunhong, et al. Structural features and digestive behavior of fucosylated chondroitin sulfate from sea cucumbers *Stichopus japonicus*[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019, 67(37): 10534-10542. DOI:10.1021/acs.jafc.9b04996.
- [25] MOU Jiaojiao, LI Qiang, SHI Weiwei, et al. Chain conformation, physicochemical properties of fucosylated chondroitin sulfate from sea cucumber *Stichopus chloronotus* and its *in vitro* fermentation[J]. Carbohydrate Polymers, 2020, 228: 115359. DOI:10.1016/j.carbpol.2019.115359.
- [26] CHAHED L, BALTI R, ELHISS S, et al. Anticoagulant activity of fucosylated chondroitin sulfate isolated from *Cucumaria syracusana*[J]. Process Biochemistry, 2020, 91: 149-157. DOI:10.1016/j.procbio.2019.12.006.
- [27] USTYUZHANINA N E, BILAN M I, DMITRENOK A S, et al. Fucosylated chondroitin sulfate from the sea cucumber *Hemioedema spectabilis*: structure and influence on cell adhesion and tubulogenesis[J]. Carbohydrate Polymers, 2020, 234: 115895. DOI:10.1016/j.carbpol.2020.115895.
- [28] USTYUZHANINA N E, BILAN M I, DMITRENOK A S, et al. A highly regular fucosylated chondroitin sulfate from the sea cucumber *Massinium magnum*: structure and effects on coagulation[J]. Carbohydrate Polymers, 2017, 167: 20-26. DOI:10.1016/j.carbpol.2017.02.101.
- [29] 李珊. 海参硫酸多糖对营养过剩诱发的代谢疾病调控机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018: 42.

- [30] 安子哲, 张朝辉, 刘梦阳, 等. 海参硫酸多糖化学组成与结构的研究进展[J]. 食品科学, 2022, 43(7): 289-297. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20210315-189.
- [31] XU Li, GAO Na, XIAO Chuang, et al. Modulating the degree of fucosylation of fucosylated chondroitin sulfate enhances heparin cofactor II-dependent thrombin inhibition[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2018, 154: 133-143. DOI:10.1016/j.ejmech.2018.05.024.
- [32] WU Shuan, LIU Yili, JIANG Pingrui, et al. Effect of sulfate group on sulfated polysaccharides-induced improvement of metabolic syndrome and gut microbiota dysbiosis in high fat diet-fed mice[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 164: 2062-2072. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.08.010.
- [33] ZHU Zhenjun, ZHU Beiwei, SUN Yujiao, et al. Sulfated polysaccharide from sea cucumber and its depolymerized derivative prevent obesity in association with modification of gut microbiota in high-fat diet-fed mice[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2018, 62(23): e1800446. DOI:10.1002/mnfr.201800446.
- [34] WANG Zhijun, XIE Jianhua, SHEN Mingyue, et al. Sulfated modification of polysaccharides: synthesis, characterization and bioactivities[J]. Trends in Food Science & Technology, 2018, 74: 147-157. DOI:10.1016/j.tifs.2018.02.010.
- [35] SHANG Qingsen, SHAN Xindi, CAI Chao, et al. Correction: dietary fucoidan modulates the gut microbiota in mice by increasing the abundance of *Lactobacillus* and Ruminococcaceae[J]. Food & Function, 2016, 7(1): 3224-3232. DOI:10.1039/c7fo90052j.
- [36] QIN Junjie, LI Ruiqiang, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464: 59-65. DOI:10.1038/nature08821.
- [37] YUAN Xianling, PAN Zihong, JIN Cuiyuan, et al. Gut microbiota: an underestimated and unintended recipient for pesticide-induced toxicity[J]. Chemosphere, 2019, 227: 425-434. DOI:10.1016/j.chemosphere.2019.04.088.
- [38] YUAN Yiqiong, LI Chuan, ZHENG Qianwen, et al. Effect of simulated gastrointestinal digestion *in vitro* on the antioxidant activity, molecular weight and microstructure of polysaccharides from a tropical sea cucumber (*Holothuria leucospilota*)[J]. Food Hydrocolloids, 2019, 89: 735-741. DOI:10.1016/j.foodhyd.2018.11.040.
- [39] ZHU Zhenjun, ZHU Beiwei, SUN Yujiao, et al. Sulfated polysaccharide from sea cucumber modulates the gut microbiota and its metabolites in normal mice[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 120: 502-512. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.08.098.
- [40] ZHANG Tiehua, YANG Yang, LIANG Yuan, et al. Beneficial effect of intestinal fermentation of natural polysaccharides[J]. Nutrients, 2018, 10(8): 1055. DOI:10.3390/nu10081055.
- [41] AI Chunqing, DUAN Mengmeng, MA Na, et al. Sulfated polysaccharides from pacific abalone reduce diet-induced obesity by modulating the gut microbiota[J]. Journal of Functional Foods, 2018, 47: 211-219. DOI:10.1016/j.jff.2018.05.061.
- [42] HU Shiwei, WANG Jinhui, WANG Jingfeng, et al. Fucoidan from *Acaudina molpadioides* improves insulin resistance by altering gut microbiota dysfunction[J]. Journal of Functional Foods, 2019, 57: 59-67. DOI:10.1016/j.jff.2019.03.033.
- [43] LI Shan, LI Junhui, MAO Guizhu, et al. Effect of the sulfation pattern of sea cucumber-derived fucoidan oligosaccharides on modulating metabolic syndromes and gut microbiota dysbiosis caused by HFD in mice[J]. Journal of Functional Foods, 2019, 55: 193-210. DOI:10.1016/j.jff.2019.02.001.
- [44] LI Shan, LI Junhui, MAO Guizhu, et al. Fucosylated chondroitin sulfate from *Isostichopus badionotus* alleviates metabolic syndromes and gut microbiota dysbiosis induced by high-fat and high-fructose diet[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 124: 377-388. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.11.167.
- [45] ZHAO Fuqiang, LIU Qibing, CAO Jun, et al. A sea cucumber (*Holothuria leucospilota*) polysaccharide improves the gut microbiome to alleviate the symptoms of type 2 diabetes mellitus in Goto-Kakizaki rats[J]. Food & Chemical Toxicology, 2020, 135: 110886. DOI:10.1016/j.fct.2019.110886.
- [46] LIU Zhengqi, ZHANG Yujiao, AI Chunqing, et al. Gut microbiota response to sulfated sea cucumber polysaccharides in a differential manner using an *in vitro* fermentation model[J]. Food Research International, 2021, 148: 110562. DOI:10.1016/j.foodres.2021.110562.
- [47] LIU Zhengqi, YAN Chunhong, LIN Xinping, et al. Responses of the gut microbiota and metabolite profiles to sulfated polysaccharides from sea cucumber in humanized microbiota mice[J]. Food & Function, 2022, 13(7): 4171-4183. DOI:10.1039/d1fo4443e.
- [48] HE Mingqian, SHI Bingyin. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics[J]. Cell & Bioscience, 2017, 7(1): 1-14. DOI:10.1186/s13578-017-0183-1.
- [49] THURSBY E, JUGE N. Introduction to the human gut microbiota[J]. Biochemical Journal, 2017, 474(11): 1823-1836. DOI:10.1042/bcj20160510.
- [50] YE Meng, YU Juping, SHI Xuexia, et al. Polysaccharides catabolism by the human gut bacterium-*Bacteroides thetaiotaomicron*: advances and perspectives[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2020, 61(21): 3569-3588. DOI:10.1080/10408398.2020.1803198.
- [51] SHANG Qingsen, SONG Guanrui, ZHANG Meifang, et al. Dietary fucoidan improves metabolic syndrome in association with increased *Akkermansia* population in the gut microbiota of high-fat diet-fed mice[J]. Journal of Functional Foods, 2017, 28: 138-146. DOI:10.1016/j.jff.2016.11.002.
- [52] LAVELLE A, HARRY S. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2020, 17(4): 223-237. DOI:10.1038/s41575-019-0258-z.
- [53] KAOUTARI A, ARMOUGOM F, GORDON J, et al. The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota[J]. Nature Reviews Microbiology, 2013, 11(7): 497-504. DOI:10.1038/nrmicro3050.
- [54] ROTHSCILD D, WEISSBROD O, BARKAN E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota[J]. Nature, 2018, 555: 210-215. DOI:10.1038/nature25973.
- [55] DINAN T G, CRYAN J F. The microbiome-gut-brain axis in health and disease[J]. Gastroenterology Clinics of North America, 2017, 46(1): 77-89. DOI:10.1016/j.gtc.2016.09.007.
- [56] YAN Tiantian, XIAO Rong, WANG Nannan, et al. Obesity and severe coronavirus disease 2019: molecular mechanisms, paths forward, and therapeutic opportunities[J]. Theranostics, 2021, 11(17): 8234-8253. DOI:10.7150/thno.59293.
- [57] LI Rong, HUANG Xue, LIANG Xiao, et al. Integrated omics analysis reveals the alteration of gut microbe-metabolites in obese adults[J]. Briefings in Bioinformatics, 2021, 22(3): bbaa165. DOI:10.1093/bib/bbaa165.
- [58] STOJANOVIĆ O, ALTIRRIBA J, RIGO D, et al. Dietary excess regulates absorption and surface of gut epithelium through intestinal *PPARα*[J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 7031. DOI:10.1038/s41467-021-27133-7.

- [59] COLLINS K H, PAUL H A, REIMER R A, et al. Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: studies in a rat model[J]. *Osteoarthritis & Cartilage*, 2015, 23(11): 1989-1998. DOI:10.1016/j.joca.2015.03.014.
- [60] LI Junjun, PANG Bing, SHAO Dongyan, et al. *Artemisia sphaerocephala* Krasch polysaccharide mediates lipid metabolism and metabolic endotoxaemia in associated with the modulation of gut microbiota in diet-induced obese mice[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 147: 1008-1017. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.10.069.
- [61] TURNBAUGH P, HAMADY M, YATSUNENK O T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins[J]. *Nature*, 2009, 457: 480-484. DOI:10.1038/nature07540.
- [62] WISNEWSKY J, DORE J, CLEMENT K. The importance of the gut microbiota after bariatric surgery[J]. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2012, 9(10): 590-598. DOI:10.1038/nrgastro.2012.161.
- [63] MORENO-INDIAS I, CARDONA F, TINAHONES F J, et al. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2014, 5: 190. DOI:10.3389/fmicb.2014.00190.
- [64] LEY R, TURNBAUGH P, KLEIN S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity[J]. *Nature*, 2006, 444: 1022-1023. DOI:10.1038/4441022a.
- [65] LI Shan, LI Junhui, MAO Guizhu, et al. A fucoidan from sea cucumber *Pearsonothuria graeffei* with well-repeated structure alleviates gut microbiota dysbiosis and metabolic syndromes in HFD-fed mice[J]. *Food & Function*, 2018, 9(10): 5371-5380. DOI:10.1039/c8fo01174e.
- [66] SONG Qianqian, WANG Yikun, HUANG Lixing, et al. Review of the relationships among polysaccharides, gut microbiota, and human health[J]. *Food Research International*, 2021, 140: 109858. DOI:10.1016/j.foodres.2020.109858.
- [67] DAO M, EVERARD A, ARON-WISNEWSKY J, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology[J]. *Gut*, 2016, 65(3): 426-436. DOI:10.1136/gutjnl2014-308778.
- [68] KHAN S M J, GERASIMIDIS K, EDWARDS C A, et al. Role of gut microbiota in the aetiology of obesity: proposed mechanisms and review of the literature[J]. *Journal of Obesity*, 2016, 2016: 1-27. DOI:10.1155/2016/7353642.
- [69] LÓPEZ M. Hypothalamic AMPK: a golden target against obesity?[J]. *European Journal of Endocrinology*, 2017, 176(5): R235-R246. DOI:10.1530/EJE-16-0927.
- [70] CANI P, AMAR J, IGLESIAS M, et al. Metabolic endotoxaemia initiates obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772. DOI:10.2337/db06-1491.
- [71] WANG Qian, LI Dehai, CAO Guangchao, et al. IL-27 signalling promotes adipocyte thermogenesis and energy expenditure[J]. *Nature*, 2021, 600: 314-318. DOI:10.1038/s41586-021-04127-5.
- [72] LIN H, FRASSETTO A, KOWALIK E, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms[J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(4): e35240. DOI:10.1371/journal.pone.0035240.
- [73] COX L, BLASER M. Pathways in microbe-induced obesity[J]. *Cell Metabolism*, 2013, 17(6): 883-894. DOI:10.1016/j.cmet.2013.05.004.
- [74] CHATELIER E, NIELSEN T, QIN Junjie, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers[J]. *Nature*, 2013, 500: 541-546. DOI:10.1038/nature12506.
- [75] NATHALIE M, DELZENNE A, FREDRIK B, et al. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2011, 7(11): 639-646. DOI:10.1038/nrendo.2011.126.
- [76] LIU Ruixin, HONG Jie, XU Xiaoqiang, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention[J]. *Nature Medicine*, 2017, 23: 859-868. DOI:10.1038/nm.4358.
- [77] FORSLUND K, HILDEBRAND F, NIELSEN T, et al. Corrigendum: Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota[J]. *Nature*, 2017, 545: 116. DOI:10.1038/nature22318.
- [78] BORNFELDT K, TABAS I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis[J]. *Cell Metabolism*, 2011, 14(5): 575-585. DOI:10.1016/j.cmet.2011.07.015.
- [79] YASSOUR M, LIM M, YUN H, et al. Sub-clinical detection of gut microbial biomarkers of obesity and type 2 diabetes[J]. *Genome Medicine*, 2016, 8(1): 1-14. DOI:10.1186/s13073-016-0271-6.
- [80] QIN Junjie, LI Yingrui, CAI Zhiming, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2012, 490: 55-60. DOI:10.1038/nature11450.
- [81] FURET J, KONG L, TAP J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers[J]. *Diabetes*, 2010, 59(12): 3049-3057. DOI:10.2337/db10-0253.
- [82] LARSEN N, VOGENSEN F, BERG F, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults[J]. *PLoS ONE*, 2010, 5(2): 1-10. DOI:10.1371/journal.pone.0009085.
- [83] KHOTIMCHENKO Y. Pharmacological potential of sea cucumbers[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(5): 1342. DOI:10.3390/ijms19051342.
- [84] HU Shiwei, CHANG Yaoguang, HE Min, et al. Fucosylated chondroitin sulfate from sea cucumber improves insulin sensitivity via activation of PI3K/PKB pathway[J]. *Journal of Food Science*, 2014, 79(7): H1424-H1429. DOI:10.1111/1750-3841.12465.
- [85] MA Quantao, LI Yaqi, LI Pengfei, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 117: 109138. DOI:10.1016/j.biopha.2019.109138.
- [86] TAN Jian, MCKENZIE C, POTAMITIS M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease[J]. *Advances in Immunology*, 2014, 121: 91-119. DOI:10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9.
- [87] LU Yongchen, YEH W, OHASHI P S. LPS/TLR4 signal transduction pathway[J]. *Cytokine*, 2008, 42(2): 145-151. DOI:10.1016/j.cyto.2008.01.006.
- [88] LEFEBVRE P, CARIOU B, LIEN F, et al. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation[J]. *Physiological Reviews*, 2009, 89(1): 147-191. DOI:10.1152/physrev.00010.2008.
- [89] 丁翹. 基于肠道菌群探讨黑灵芝多糖对2型糖尿病大鼠的影响机制[D]. 南昌: 南昌大学, 2020: 13-20.