

DOI: 10.13376/j.cbls/2020068

文章编号: 1004-0374(2020)06-0551-07

哺乳动物生物钟与肠道菌群关系的研究进展

熊勇红, 邹怡欣, 时雨杰, 张雯翔, 陈思禹, 刘畅*

(中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 211198)

摘要: 为适应昼夜交替所带来的外界环境的变化, 大多数生物的生理活动会表现出以 24 h 为周期的节律性变化, 这种现象称为生物节律(又称生物钟)。生物钟紊乱会增加相关代谢性疾病的风险, 这些疾病的发展与肠道菌群失调密切相关。肠道菌群即为人体胃肠道内寄生的一定数量和种类的微生物群落。正常情况下, 肠道菌群处于平衡状态; 但当宿主生物节律受到外界环境干扰时, 其肠道菌群稳态也会发生失衡。越来越多的研究显示, 肠道菌群的紊乱导致了代谢性疾病的发生。现对生物钟、肠道菌群以及代谢性疾病的关系进行论述, 从而为治疗代谢性疾病提供新的策略。

关键词: 生物钟; 肠道菌群; 代谢性疾病; 治疗策略

中图分类号: R363; R574.4 文献标志码: A

Research progress of interaction between circadian clock and gut microbiota in mammals

XIONG Yong-Hong, ZOU Yi-Xin, SHI Yu-Jie, ZHANG Wen-Xiang, CHEN Si-Yu, LIU Chang*

(School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract: To adapt the changes of the external environment induced by the day/night cycle, physiological activities of most creatures exhibit diurnal alterations within a 24-hour rhythm, this phenomenon is known as biological rhythm (circadian clock). Disruption of the circadian clock causes metabolic diseases, which is also closely associated with dysfunction of the gut microbiota. Gut microbiota is a cluster of bacterial species in the human gastrointestinal tract. At normal condition, the gut microbiota is in equilibrium. When the biological rhythm of host is disturbed by the external stimulus, the homeostasis of gut microbiota will be out of balance. Therefore, the dysbiosis of gut microbiota is tightly closed to the development of metabolic diseases. This review summarizes the relationships among circadian clock, gut microbiota and metabolic diseases, thus provides potential therapeutic strategies for metabolic diseases.

Key words: circadian clock; gut microbiota; metabolic diseases; therapeutic strategy

1 生物钟

1.1 生物钟的概念

大多数生物为了适应昼夜交替所带来的外界环境变化, 会表现出以 24 h 为周期的节律性变化, 这种现象称为生物节律(又称生物钟)^[1]。哺乳动物生物钟由中枢生物钟和外周生物钟组成。中枢生物钟位于下丘脑的视交叉上核神经元(hypothalamus suprachiasmatic nucleus, SCN)中, 并且由光照直接激活, 是昼夜节律的“起搏点”; 外周生物钟存在

于大脑除 SCN 外的其他区域以及全身大多数细胞和组织中, 控制着其下游效应器的节律活动^[2-3]。中枢生物钟协调整个机体的外周时钟, 以实现其最佳的生理功能。自主性的生物钟振荡是由中枢时钟

收稿日期: 2020-01-03; 修回日期: 2020-02-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(31771298, 31800992, 81800512); 江苏省自然科学基金项目(BK20180554, BK20180577)

*通信作者: E-mail: changliu@cpu.edu.cn

和外周时钟中更小单元水平上的转录 - 翻译反馈环产生的。一方面, 核心转录因子 Clock (circadian locomotor output cycles kaput) 和 Bmal1 (brain and muscle ARNT-like 1) 相互结合形成异源二聚体, 与下游基因启动子上的 E-box 元件结合, 启动 Per (period) 和 Cry (cryptochrome) 的转录和翻译, Per 和 Cry 的积累则反馈抑制 Clock 和 Bmal1 介导的转录^[4]。另一方面, 核受体中的 NR1Ds/REV-ERBs (nuclear receptor subfamily 1, group D, members) 和 RORs (retinoic-acid-receptor-related orphan receptors, ROR α/β) 也参与生物钟的调控, 它们竞争性地与 Bmal1 启动子上的 RORE 区域结合, NR1Ds/REV-ERBs 抑制 Bmal1 的转录, 而 RORs 的作用则与此相反, 两者的竞争净值决定了 Bmal1 的转录水平^[5-6]。

1.2 生物钟与代谢性疾病

生物钟在机体稳态调节方面具有普遍影响, 其主要功能是使能量代谢与行为节律同步化, 因此代谢与生物节律密切相关^[7]。研究表明, 与野生型小鼠相比, 昼夜节律基因 Clock 缺陷的小鼠在正常饮食 (normal diet, ND) 和高脂饮食 (high fat diet, HFD) 下均表现出肥胖程度加剧, 并且还倾向于患高血糖和低胰岛素血症^[8]。在小样本人群中的观察研究表明, 时钟基因的多态性与肥胖倾向有关。Clock 基因多态性与更多的总能量摄入有关^[9], Bmal1 基因中的两个单核苷酸多态性与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2D) 相关^[10]。此外, 一些研究也描述了 Cry2 多态性会促进空腹血糖升高^[11]。基础研究表明, 生物钟通过包括 NAD⁺ 依赖 III 类组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 信号转导、血红素生物合成、脂肪酸生物合成、葡萄糖代谢和胰岛素释放的分子途径, 以组织特异性方式调节代谢, 维持能量稳态^[12]。同时, 代谢异常也与环境引起的昼夜节律紊乱有关, 睡眠缺失会改变脂肪组织的全基因组 DNA 甲基化, DNA 甲基化是表观遗传变化的一个重要决定因素, 它能够调节脂肪组织中睡眠缺失后基因的组织特异性表达, 进而促进体重增加^[13]。人类的轮班工作与生物钟紊乱有密切的联系, 它会引起血脂的变化, 包括胆固醇和低密度脂蛋白的升高, 并导致餐后胰岛素、葡萄糖和脂质水平的升高^[14]。因此, 轮班工人罹患 T2D 的风险更高^[15]。同时胃肠道的各个部分都受生物钟的普遍控制, 由于时差或倒班工作而引起的昼夜节律紊乱主要表现为胃肠不适。胃肠道生物钟长期紊乱也会导致严重的疾病, 如代谢综合征^[14]。综上, 鉴于生物钟紊乱与代谢性疾病密切相

关, 可以结合时辰治疗学相关的研究, 为治疗代谢性疾病提供一些新的策略。

2 肠道菌群

2.1 肠道菌群的概念

在正常人体胃肠道内寄生着大约有 1 000 多种微生物, 数量高达 10^{14} 个, 大约是正常人体细胞数量的 10 倍, 其中大多数为细菌, 统称为肠道菌群^[16]。肠道菌主要由厚壁菌 (*Firmicutes*) 和拟杆菌 (*Bacteroidetes*) 构成, 同时还有少量放线菌 (actinobacteria)、变形杆菌 (proteobacteria)、梭菌 (fusobacteria) 和蓝藻 (cyanobacteria)^[17]。其中, 厚壁菌 (*Firmicutes*) 属于革兰氏阳性菌, 包括梭状芽胞杆菌 (*Clostridia*) 和乳酸菌 (lactic acid bacteria), 构成了人体肠道菌群中最大的一部分, 与能量摄取有关, 并与糖尿病和肥胖的发展有关^[18]; 而拟杆菌 (*Bacteroidetes*) 属于革兰氏阴性菌, 包括普氏菌 (*Prevotella*) 和棒状杆菌 (*corynebacteria*), 它们产生的丁酸盐是结肠发酵的最终产物, 被认为具有抗肿瘤特性, 并且与肥胖的发展有关^[19]。乳酸菌 (lactic acid bacteria) 和双歧杆菌 (*Bifidobacterium* spp.) 是肠道中两种重要的细菌, 从出生就存在并且能从食物中获取, 人体肠道内的乳酸菌 (lactic acid bacteria) 主要由乳酸杆菌 (*Lactobacillus*) 和明串珠菌 (*Leuconostoc*) 组成。双歧杆菌 (*Bifidobacterium* spp.) 在婴幼儿肠道内占有较高的比例, 但是在成人肠道内仅维持在一个较低的水平^[20]。综上所述, 肠道菌群在维持人体健康的过程中起着重要的作用, 包括参与机体能量吸收, 增强宿主肠道的防御功能, 同时肠道菌群的组成也受宿主自身的影响。

2.2 肠道菌群与代谢性疾病

正常情况下, 肠道菌群与宿主之间以共生的方式互相依存, 各菌群群落丰度之间每时每刻处于动态平衡中, 但当这种平衡被打破时, 某些代谢性疾病会随之发生。肥胖和 T2D 在全球范围内的患病率逐年上升, 并已成为威胁人类健康的主要风险因素^[21], 越来越多的研究表明, 肠道菌群与这两种疾病有着密切的关系。

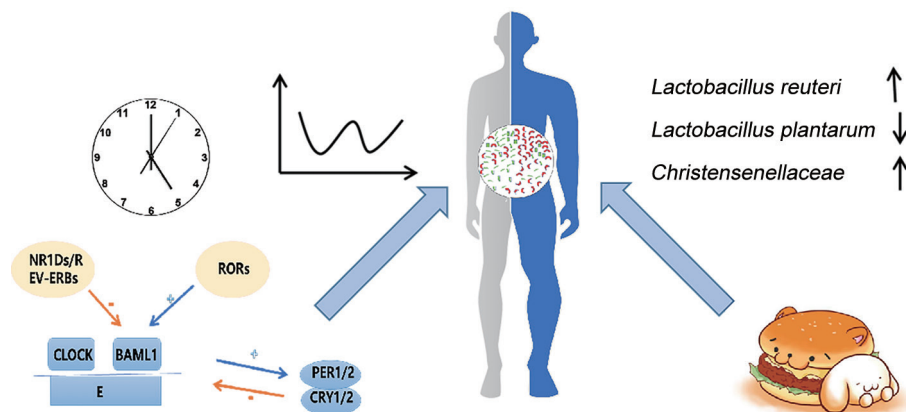
2.2.1 肠道菌群与肥胖

如今, 人们对肠道菌群在宿主能量稳态和代谢功能中的作用给予了极大的关注。有人提出肠道菌群是维持能量稳态的重要环境因素^[22-23]。这种“外形化器官”通过各种新陈代谢功能和从摄入的食物中摄取能量所参与的不同途径来促进体内平衡, 并将这

些能量存储在宿主脂肪组织中以备将来使用^[24-25]。Fleissner 等^[26]和 Rabot 等^[27]研究显示: 无菌小鼠比肠道菌群正常的小鼠体重低 40%, 且摄食量下降了 30%; 当给无菌的小鼠移植正常小鼠的肠道菌群时, 体重在两周内会显著性增加, 这一研究也证明了肠道菌群在能量稳态中作用。对瘦素基因缺陷的肥胖小鼠 (*ob/ob*) 的研究表明, 拟杆菌 (*Bacteroidetes*) (20%~40%) 和厚壁菌 (*Firmicutes*) (60%~80%) 均为优势菌属^[28-29], 因此, 有关厚壁菌 (*Firmicutes*) / 拟杆菌 (*Bacteroidetes*) 比值 (F/B) 与宿主肥胖之间的关系的大量研究, 发现了相互矛盾的结果, 所以这个比值的效用仍然存在争议。例如, F/B 比值的降低与瘦表型相关^[30]。相比之下, 其他研究发现, 与肥胖相关的拟杆菌 (*Bacteroidetes*) 增多而厚壁菌 (*Firmicutes*) 减少^[31]。另一项研究表明: 无论机体是否肥胖, F/B 比值没有差异^[32]。目前, F/B 比值与肥胖之间的关系尚不明确, 原因可能是仅仅在门层级上对肠道菌群进行的研究不足以完全阐明某些致肥胖细菌导致宿主肥胖的病理机制。事实上, 与健康人相比较, 厚壁菌 (*Firmicutes*) 的乳酸菌 (*lactic acid bacteria*) 在肥胖个体中多少取决于更为具体的种。例如, 在肥胖的成年人中, 罗伊氏乳杆菌 (*Lactobacillus reuteri*) 的含量较多, 而植物乳杆菌 (*Lactobacillus plantarum*) 的含量较正常体重的人少^[33]。双歧杆菌 (*Bifidobacterium* spp.) 与正常体重有关, 而克里斯滕森菌 (*Christensenellaceae*) 与肥胖表型有关^[34-35] (图 1)。因此, 综上所述, 在以后研究肠道菌群丰度与肥胖之间的关系时, 应更多地以细菌的具体种作为研究对象。

2.2.2 肠道菌群与T2D

在过去的几年中, T2D 的发病率不断地上升, 已成为了最主要的慢性病之一, 对公共卫生健康产生了重大的影响。值得注意的是, 肠道菌群是影响 T2D 的重要因素。Larsen 等^[36]在 2010 年的研究中使用 16 S rRNA 扩增子序列分析了健康和 T2D 男性患者的粪便细菌组成。相比于健康人, T2D 患者厚壁菌 (*Firmicutes*) 的比例减少, 拟杆菌 (*Bacteroidetes*) 和变形杆菌 (*proteobacteria*) 的比例增加, 然而这一结果在欧洲一些国家和中国尚未得到证实。这可能是由于所研究人群的种族和饮食异质性、抗糖尿病药或其他药物的差异和疾病状况不同所致。尽管如此, 中国和欧洲一些国家的研究都发现, T2D 患者的肠道中产生丁酸盐的细菌 [罗氏弧菌 (*Roseburia intestinalis*) 和普氏粪杆菌 (*Faecalibacterium prausnitzii*)] 的丰度较低, 而某些乳酸杆菌 (*Lactobacillus*) 和一些机会性病原体, 如粪拟杆菌 (*Bacteroides caccae*)、哈氏梭菌 (*Clostridium hathewayi*)、多枝梭菌 (*Clostridium ramosum*)、异生梭菌属 (*Clostridium symbiosum*) 和大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 在 T2D 患者中较高^[37]。Qin 等^[38]还发现, 促炎细菌增加进而使宿主的氧化应激能力的水平提高。Allin 等^[39]研究表明, T2D 的前期状态也与肠道菌群紊乱相关。在这个研究中分析了 134 名患有糖尿病早期的丹麦成年人和 134 名血糖正常的健康志愿者。结果显示, 与对照组相比, 糖尿病早期患者的 5 个细菌属的丰度发生了变化, 并且在肠道菌群中发现了较低丰度的黏蛋白降解细菌艾克曼菌 (*Akkermansia muciniphila*)。综上所述, 这些发现表明, 肠道微生物的改变可能代表一



生物钟紊乱通过改变肠道菌群的节律性, 进而导致肥胖患者的肠道菌群丰度发生变化; 同时高脂肪饮食加快肥胖发展的进程, 这与肠道菌群的丰度和组成变化有关。

图1 生物钟与肥胖人群肠道菌群的丰度和组成

种疾病的特征, 并可能成为特异性区分个体 T2D 早期状态的工具。

3 生物钟紊乱和肠道菌群失调

众所周知, 肠道微生物丰度会根据食物的摄入而改变, 不同年龄阶段的肠道微生物数目和组成也有所不同^[40]。Thaiss 等^[41]研究证明了 20% 的肠道微生物在相对丰度和活性方面均表现出昼夜波动。有趣的是, 这些变化似乎与小鼠的性别有关, 雌性小鼠会表现出更强的微生物群节律性^[42]。微生物的这种节律性变化是由宿主驱动的, 宿主进食的时间通过营养物质供应的变化来调节多种微生物功能(例如, 在营养物质供应期间, 能量收集、细胞生长和 DNA 修复是主要的; 而在禁食期间, 排毒是主要的), 优势菌的转移似乎也取决于进食时间^[41]。因此, 明暗交替是哺乳动物中枢时钟的授时因子, 进食时间是肠道菌群的授时因子。除了昼夜节律的环境扰动(例如明暗交替)外, 核心昼夜节律基因的遗传突变也可能导致肠道营养不良或肠道菌群失调(图 1)。Clock 突变与显著性营养不良(促炎性细菌增加)相关, 酒精摄入会加剧这种效应^[43]。Per1/2^{-/-}小鼠肠道表现出营养不良和菌群昼夜节律失调^[41], 在 Bmal1^{-/-}小鼠中也发现了相似的结果^[42]。如上所说, 宿主的生物钟节律会改变肠道菌群丰度和活性。与此同时, 也有研究表明肠道微生物会影响宿主的生物钟。微生物群的完整性对于肠道上皮细胞基因表达的正常昼夜节律性是至关重要的^[44]。Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)在肠上皮细胞中的节律性表达, 能够介导节律性 TLR 信号的传递和维持细胞内的生物钟功能^[44]。此外, Thaiss 等^[45]研究表明, 肠道菌群会表现出节律性定位, 肠道上皮的黏附以及代谢产物的节律性分泌, 这些决定了不同肠道上皮有着不同的菌种。在慢性相移的研究中, 肠道微生物群的昼夜节律振荡与代谢疾病之间有直接的联系^[41]。Thaiss 等^[41]将有时差反应的人的肠道菌群转移到无菌的小鼠中, 发现小鼠呈现出肥胖和葡萄糖耐受的病征。同时, HFD 会使肠道菌群节律发生紊乱, 并会导致肥胖和代谢综合征的发生; 但是, 限时饲喂 HFD 可恢复葡萄糖耐受并且能够防止小鼠肥胖^[46]。这些影响可能归因于限时进食导致 HFD 饲喂的小鼠肠道菌群节律的部分恢复, 致肥胖细菌的减少, 促进健康代谢的细菌类群的增加[例如, 颤杆菌(*Oscillibacter*)和瘤胃球菌(*Ruminococcus*)], 以及产短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)的

菌株的丰度和功能都发生变化。Leone 等^[46]提出, 特定的微生物代谢物, 如丁酸盐, 可以调节肝细胞内的昼夜节律基因表达。另外一项研究的数据表明, 给有时差反应的小鼠饲喂 HFD, 小鼠将呈现出肠道菌群失调, 肠道通透性的增加和内毒素血症等病征。而这种肠道通透性的增加与全身性炎症的增加、代谢综合征以及肥胖有关^[47]。因此, 由微生物群昼夜节律破坏引起的肠道通透性增加可能是关键的致病因素, 而恢复微生物群的昼夜节律可以作为治疗代谢综合征的潜在治疗策略。

4 以肠道菌群为靶点治疗节律紊乱性疾病

人们的生活方式发生变化, 如昼夜颠倒, 倒时差反应而导致生物钟紊乱, 进而导致代谢性疾病的发生发展, 这些疾病就称之为节律紊乱性疾病。鉴于肠道菌群与宿主的生物节律之间的紧密相互作用, 因此, 人们希冀于以肠道菌群作为靶点, 来治疗节律紊乱性疾病。临床上通常使用抗生素或抗真菌剂来改变肠道微生物群的丰度以治疗疾病。由于长期服用抗微生物药物会使菌群产生抗药性, 因此抗微生物药物不利于慢性疾病的长期治疗。对于机体内微生物过负荷, 可以通过饮食控制进行调节微生物的丰度来改善肠道菌群紊乱。最近, 粪便微生物移植(fecal microbial transplantation, FMT)已被应用于一系列代谢性疾病, 如肥胖、T2D, 取得显著效果, 与此同时, 更多的研究证明 FMT 对 1 型糖尿病(type 1 diabetes, T1D)也有治疗效果, 已经取得广泛的关注。Keshteli 等^[48]进一步证明在 FMT 之前, 服用抗微生物药物作为干扰病原微生物的手段可以有效增强治疗效果。

4.1 饮食干预

尽管饮食会影响肠道菌群的组成和功能, 但目前针对肠道菌群进行饮食干预来治疗疾病的临床试验却寥寥无几^[49]。Zhao 等^[50]研究表明, 富含纤维的饮食能够促进产 SCFAs 菌株的繁殖, 进而调节 T2D 患者的血糖稳态。有研究发现, 与对照组相比, 限时饲喂(time-restricted feeding, TRF)的小鼠肠道生物钟与 T2D 相关的条件致病菌数目比较少^[51]。与此同时, 另外一项研究发现 TRF 小鼠中胆汁酸的水平升高, 肝脏和血清胆固醇的含量降低^[52]。Zeevi 等^[53]研究表明, 食用相近食物的不同个体餐后血糖值存在差异, 其推测是由不同个体的肠道菌群特异性导致的。在今后的研究中, 应充分考虑到个体肠道微生物组成以及其与 T2D 的空腹血糖水

平之间的关系, 以便更准确预测葡萄糖耐受水平, 从而设计更有效、个性化的饮食来调节血糖, 以期糖尿病治疗提供新的策略。

4.2 多物种微生物保健品

动物实验表明, 肠道菌群可以作为靶点治疗代谢性疾病, 但是将肠道菌群运用于临床还需要更多的研究支持。Zhang 等^[54]的研究结果表明, 健康人群的肠道微生物转移并定植在患者肠道中的成功率取决于患者自身的肠道微生物群落结构, 然而该因素却经常在微生物介入类的临床实验中被忽略, 这也解释了动物模型和人体实验的差异, 以及将动物实验运用于人体的困难性。Alisi 等^[55]每天给肥胖的儿童个体补充混合菌群, 4 个月后患者的脂肪肝得到改善, 体重指数 (body mass index, BMI) 降低, 胰高血糖素样肽 (glucagon-like peptide, GLP) 水平增加。另外, 对患有 T2D 的成年人施用各种细菌菌株混合物的干预试验显示, 高血糖症状表现出中等程度的改善^[56]。同时, 有研究发现艾克曼菌 (*Akkermansia muciniphila*) 能够提高 T2D 患者的胰岛素敏感性^[57]。本课题组研究发现麦冬皂苷 D (ophiopogonin D, OP-D) 能够提高胰岛素的敏感性, 改善高血糖, 这与 OP-D 能够调控肠道菌群稳态有关^[58]。微生物干预实验研究均显示出令人鼓舞的结果, 但大数研究都是基于功能实验的研究, 没有进一步的成果转化。所以, 在今后的研究中, 可以根据人体的生物节律, 结合药物时辰治疗学, 循序人体生理及病理的节律性来补充微生物, 从而达到最佳疗效和最低的不良反应的目的, 提高临床疗效。

4.3 粪便微生物移植

研究证明, FMT 对超过 90% 难辨梭菌 (*Clostridium difficile*) 感染的患者有疗效^[59]。Kootte 等^[60]通过 FMT 表明来自正常 BMI 供体的肠道菌群可以有效改善男性代谢综合征 (肥胖) 患者的胰岛素敏感性, 并且这种改善效果与血浆代谢物的变化有关, 尤其是 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)、色氨酸和苯丙氨酸的增加。已知 GABA 与代谢调节相关^[61], 能促进葡萄糖磷酸化酶的活性, 进一步促进葡萄糖的代谢。FMT 后供体微生物群落定殖动力学研究表明, 不同受体在移植相同菌群后的微生物转移程度不同^[62], 相关研究证明这不仅取决于供体, 还和受体肠道中原本细菌的丰度和组成有关^[63]。这些结果表明, 与器官移植一样, 肠道微生物组的相容性是微生物转移优劣的重要因素, 需要在今后的研究中加以考虑。

5 展望

体内外模型均发现肠道微生物紊乱会引起代谢性疾病, 但是具体的机制尚不明确, 有待继续研究。对于代谢性疾病的治疗, 目前临床上大多采取药物治疗、手术治疗等方法, 以肠道菌群为靶点来治疗代谢性疾病作为一种新策略有望得到广泛应用, 通常通过饮食干预, 补充新的微生物以及 FMT 方法来改善患者体内的微生物组成。FMT 虽然能够减少药物治疗的不良反应, 但是目前应用的领域比较少, 其所产生的风险也尚未明确, 在以后的研究中可以把关注点集中于 FMT 这一新的治疗策略。

哺乳动物的新陈代谢对内在外在的变化都十分敏感, 而生物钟和肠道菌群是两项极为重要的因素, 其中肠道菌群调控了宿主的代谢途径, 并参与了肥胖的发展过程, 而宿主也会随着昼夜交替节律性地表达生物钟相关的分子。作为宿主新陈代谢中最为基础的一环, 何时进食与何时入睡相互影响、密不可分。那么, 肠道菌群与生物钟如何相互影响, 从而最终影响宿主新陈代谢呢? 目前仅有 Kuang 等^[64]证明了菌群可以诱导肠道上皮细胞 HDAC3 的表达, 而 HDAC3 会按照昼夜节律被招募至染色体上, 引导组蛋白依照昼夜节律发生乙酰化和去乙酰化, 从而最终影响代谢相关基因的表达和食物的摄取。对于肠道菌群是否通过其他方式与生物钟相互作用进而导致代谢性疾病的发生发展还有待于未来进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 陈思禹, 钱近春, 刘畅. 代谢生物钟研究进展. 生命科学, 2015, 27: 1409-17
- [2] Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. Nat Rev Neurosci, 2003, 4: 649-61
- [3] Buhr ED, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. Handb Exp Pharmacol, 2013: 3-27
- [4] 李琳娜, 杨馥铭, 张艾, 等. 昼夜节律紊乱与胰岛 β 细胞缺陷关系的研究进展. 现代生物医学进展, 2018, 18: 994-6
- [5] Vieira E, Marroquí L, Figueroa ALC, et al. Involvement of the clock gene *Rev-erb alpha* in the regulation of glucagon secretion in pancreatic alpha-cells. PLoS One, 2013, 8: e69939
- [6] Trott AJ, Menet JS. Regulation of circadian clock transcriptional output by CLOCK: BMAL1. PLoS Genet, 2018, 14: e1007156
- [7] Kelly RM, Healy U, Sreenan S, et al. Clocks in the clinic: circadian rhythms in health and disease. Postgrad Med J,

- 2018, 94: 653-8
- [8] Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian *Clock* mutant mice. *Science*, 2005, 308: 1043-5
- [9] Garaulet M, Lee YC, Shen J, et al. Genetic variants in human *CLOCK* associate with total energy intake and cytokine sleep factors in overweight subjects (GOLDN population). *Eur J Hum Genet*, 2010, 18: 364-9
- [10] Woon PY, Kaisaki PJ, Bragança J, et al. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 14412-7
- [11] Maury E. Off the clock: from circadian disruption to metabolic disease. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 1597
- [12] Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*, 2016, 354: 1008-15
- [13] Cedernaes J, Schönke M, Westholm JO, et al. Acute sleep loss results in tissue-specific alterations in genome-wide DNA methylation state and metabolic fuel utilization in humans. *Sci Adv*, 2018, 4: eaar8590
- [14] Reinke H, Asher G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20: 227-41
- [15] Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, et al. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med*, 2011, 8: e1001141
- [16] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*, 2016, 14: e1002533
- [17] Sanchez M, Panahi S, Tremblay A. Childhood obesity: a role for gut microbiota? *Int J Environ Res Public Health*, 2014, 12: 162-75
- [18] Komaroff AL. The microbiome and risk for obesity and diabetes. *JAMA*, 2017, 317: 355-6
- [19] Pascale A, Marchesi N, Marelli C, et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*, 2018, 61: 357-71
- [20] Vaughan EE, Heilig HG, Ben-Amor K, et al. Diversity, vitality and activities of intestinal lactic acid bacteria and bifidobacteria assessed by molecular approaches. *FEMS Microbiol Rev*, 2005, 29: 477-90
- [21] Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014, 384: 766-81
- [22] Guida S, Venema K. Gut microbiota and obesity: involvement of the adipose tissue. *J Funct Foods*, 2015, 14: 407-23
- [23] Remely M, Tesar I, Hippe B, et al. Gut microbiota composition correlates with changes in body fat content due to weight loss. *Benef Microbes*, 2015, 6: 431-9
- [24] Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38: 159-65
- [25] Villanueva-Millán M, Perez-Matute P, Oteo J. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *J Physiol Biochem*, 2015, 71: 509-25
- [26] Fleissner CK, Huebel N, El-Bary MMA, et al. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *Br J Nutr*, 2010, 104: 919-29
- [27] Rabot S, Membrez M, Bruneau A, et al. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J*, 2010, 24: 4948-59
- [28] Drosos I, Tavridou A, Kolios G. New aspects on the metabolic role of intestinal microbiota in the development of atherosclerosis. *Metabolism*, 2015, 64: 476-81
- [29] Hermes G, Zoetendal E, Smidt H. Molecular ecological tools to decipher the role of our microbial mass in obesity. *Benef Microbes*, 2015, 6: 61-81
- [30] Faith JJ, McNulty NP, Rey FE, et al. Predicting a human gut microbiota's response to diet in gnotobiotic mice. *Science*, 2011, 333: 101-4
- [31] Angelakis E, Armougom F, Million M, et al. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol*, 2012, 7: 91-109
- [32] Lee CJ, Sears CL, Maruthur N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1461: 37-52
- [33] Million M, Lagier JC, Yahav D, et al. Gut bacterial microbiota and obesity. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19: 305-13
- [34] Vandeputte D, Kathagen G, D'hoë K, et al. Quantitative microbiome profiling links gut community variation to microbial load. *Nature*, 2017, 551: 507-11
- [35] Beaumont M. Genetic and environmental factors affecting the human gut microbiom in obesity [M]. London: King's College London, 2016: 73-8
- [36] Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*, 2010, 5: e9085
- [37] Gérard C, Vidal H. Impact of gut microbiota on host glycemic control. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 29
- [38] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 2012, 490: 55-60
- [39] Allin KH, Tremaroli V, Caesar R, et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*, 2018, 61: 810-20
- [40] Bischoff SC. Microbiota and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2016, 19: 26-30
- [41] Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*, 2014, 159: 514-29
- [42] Liang X, Bushman FD, FitzGerald GA. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 10479-84
- [43] Voigt RM, Summa KC, Forsyth CB, et al. The circadian clock mutation promotes intestinal dysbiosis. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40: 335-47
- [44] Mukherji A, Kobiita A, Ye T, et al. Homeostasis in intestinal epithelium is orchestrated by the circadian clock and microbiota cues transduced by TLRs. *Cell*, 2013, 153: 812-27

- [45] Thaiss CA, Levy M, Korem T, et al. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations. *Cell*, 2016, 167: 1495-510. e12
- [46] Leone V, Gibbons SM, Martinez K, et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell Host Microbe*, 2015, 17: 681-9
- [47] 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. *Diabetes*, 2008, 57: 1470-81
- [48] Keshteli AH, Millan B, Madsen KL. Pretreatment with antibiotics may enhance the efficacy of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Mucosal Immunol*, 2017, 10: 565-6
- [49] Brahe LK, Le Chatelier E, Prifti E, et al. Dietary modulation of the gut microbiota—a randomised controlled trial in obese postmenopausal women. *Br J Nutr*, 2015, 114: 406-17
- [50] Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*, 2018, 359: 1151-6
- [51] Hu D, Mao Y, Xu G, et al. Gut flora shift caused by time-restricted feeding might protect the host from metabolic syndrome, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Transl Cancer Res*, 2018, 7: 1282-9
- [52] Chaix A, Manoogian EN, Melkani GC, et al. Time-restricted eating to prevent and manage chronic metabolic diseases. *Annu Rev Nutr*, 2019, 39: 291-315
- [53] Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell*, 2015, 163: 1079-94
- [54] Zhang C, Derrien M, Levenez F, et al. Ecological robustness of the gut microbiota in response to ingestion of transient food-borne microbes. *ISME J*, 2016, 10: 2235-45
- [55] Alisi A, Bedogni G, Baviera G, et al. Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39: 1276-85
- [56] Samah S, Ramasamy K, Lim SM, et al. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pr*, 2016, 118: 172-82
- [57] Bland J. Intestinal microbiome, *Akkermansia muciniphila*, and medical nutrition therapy. *Integr Med (Encinitas)*, 2016, 15: 14-6
- [58] Chen S, Li X, Liu L, et al. Ophiopogonin D alleviates high-fat diet-induced metabolic syndrome and changes the structure of gut microbiota in mice. *FASEB J*, 2017, 32: 1139-53
- [59] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *New Engl J Med*, 2013, 368: 407-15
- [60] Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. *Cell Metab*, 2017, 26: 611-9e6
- [61] Meng F, Han Y, Srisai D, et al. New inducible genetic method reveals critical roles of GABA in the control of feeding and metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 3645-50
- [62] Li SS, Zhu A, Benes V, et al. Durable coexistence of donor and recipient strains after fecal microbiota transplantation. *Science*, 2016, 352: 586-9
- [63] Smillie CS, Sauk J, Gevers D, et al. Strain tracking reveals the determinants of bacterial engraftment in the human gut following fecal microbiota transplantation. *Cell Host Microbe*, 2018, 23: 229-40.e5
- [64] Kuang Z, Wang Y, Li Y, et al. The intestinal microbiota programs diurnal rhythms in host metabolism through histone deacetylase 3. *Science*, 2019, 365: 1428-34