

不节食不运动 新型减肥药 6 周见效

● 本报记者 韩扬眉

不节食、不运动还想减肥，这是减重人士的梦想。

最近，科研人员开发出一种安全性高、免注射新药，实验证明对减重有效。

近日，《肠道》在线发表中科院北京生命科学研究院研究员赵方庆团队最新成果。他们利用小鼠、大鼠及猕猴等多种饮食性肥胖动物模型，证实自主开发的靶向“菌肠脑轴”的口服小肽 D3 具有显著减重作用。

关键减重分子“小肽 D3”

目前已上市的减肥药虽然能在短时间内让人变瘦，但其多发的胃肠副作用及注射给药常令人不堪忍受。

越来越多的研究表明，小肽可以有效影响机体代谢及调节肠道菌群结构，且小肽类药物因安全性高、副作用小等特点，已被广泛用于预防和治疗各种疾病。

小肽 D3 是科研人员捕捉到的关键减重分子。它作用于肠道、微生物和大脑，既能控制饮食物量，又能增强肠道防御功能。

博士生、论文第一作者李占占告诉记者，D3 直接作用于肠道，可以刺激肠道上皮细胞产生更多厌食激素（尿鸟苷素，UGN），同时提高动物的胰岛素和瘦素敏感性，这两种激素在抑制动物吸收更多能量的过程中发挥着重要作用。

D3 可调节肠道菌群，还可改善由

高脂饮食导致的肠菌紊乱，增加有益菌 AKK 的丰度。

“菌群结构发生变化的机制很复杂，微小的能量变动就可以重塑其结构。”李占占说，不同细菌对能量摄入的依赖性不同，比如一些厚壁菌门的细菌可以帮助宿主吸收能量，所以当吃得少时，它们也跟着减少，而为了保持“平衡”状态，其他菌种则迅速繁殖，使得肠道菌群生态逐渐发生变化。

D3 还辐射作用于大脑。它刺激肠道产生厌食激素，从而增强下丘脑中具有抑食效应的 POMC 神经元活动，给大脑传递信号：我不想吃了！

D3 这种以肠道为靶点、可辐射作用于肠道菌群和大脑的“减重”机制，被研究人员称为“菌肠脑轴”。

最快 6 周可瘦身

研究人员从人体体液防御素里被肠液酶消化后的终产物中，筛选到一条可改善代谢功能的小肽，随后基于智能设计对其改造获得了具有高细胞亲和力的 D3。

小鼠、大鼠及猕猴等多种饮食性肥胖动物是实验模型，这些动物被给予高脂饮食。研究人员每天给它们服用 D3，或是灌胃给药，每天记录其体重、采食量，并收集粪便监测其菌群改变。

结果发现，6 周里，猕猴体重下降约 7.71%，小鼠、大鼠体重也分别在 8 周和 10 周里下降 12.06%、8.89%。

研究还发现，D3 对于肥胖小鼠具有同样的减重效果，并可降低由高脂饮食导致的高血糖，改善胰岛素耐受性。

研究人员进一步发现，与肥胖具有强相关性的菌属也发生了增减变化，这表明 D3 具有抵抗由肥胖引起的肠菌紊乱的能力，即降低有害菌、提高有益菌的丰度。

博士生、论文共同第一作者张冰表示，结果发现，动物肠道内 *Oscillospira* 和 *Desulfovibrio* 等菌属显著减少。其中，*Desulfovibrio* 的丰度与肥胖正相关，它们可产生硫化氢，破坏肠道上皮黏膜，诱发慢性炎症。有研究称，无菌鼠被给予 *Desulfovibrio* 后，小鼠体脂率增加，促进体内脂质吸收的 CD36 基因表达增加。

“定量结果显示，*Akkermansia* 丰度提高约 100 倍，它是一种明星菌属。现有研究表明其可以逆转高脂饮食引起的代谢紊乱，包括脂肪增加、代谢内毒素、脂肪组织炎症和胰岛素抵抗等。D3 处理后可以显著增加阿克曼氏菌的丰度，达 300 倍之多。”张冰说。

暂未发现副作用

该研究首次研发出安全性高、可口服减肥的小分子肽，并且系统阐述了 D3 的作用靶向部位及其分别针对宿主和肠菌的双重作用机制，表明 D3 具有



图片来源：摄图网

良好的安全性，或成为治疗饮食性肥胖的候选药物。

通讯作者赵方庆表示，D3 的优势主要在于可以通过口服发挥作用，这大大提升了患者的依从性。此外，D3 的分子量较小，合成成本更低。“研究为拓展可口服小分子药物的体内外筛选方法提供了新思路，同时为围绕‘菌肠脑轴’开发抗肥胖药物提供了新角度。”

使用者最为关注的就是减肥药的副作用。研究人员表示，在目前 3 种动物模型的干预过程中，均未观察到其他减肥药常见的呕吐等胃肠道反应。

“我们曾做过小鼠的条件性味觉厌恶测试，结果显示在短期内小鼠食用 D3 后没有明显味觉厌恶反应。”李占占表示，副作用一般与使用周期有关，在大周期下对副作用展开研究是他们下一步的计划。

研究团队将继续围绕成药性、药理学毒理学和药代动力学开展研究，同时与医院合作进行前瞻性临床研究以进一步观察其效果。

相关论文信息：<http://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328035>

长期臭氧暴露增加心血管疾病死亡风险

本报讯 日前，中国疾病预防控制中心研究员周脉耕课题组与复旦大学公共卫生学院教授阚海东课题组合作，在历时 9 年、覆盖全国 31 个省区市、涵盖约 10 万成年人的全国性队列研究中发现，长期臭氧暴露可引起心血管疾病死亡风险增加。相关研究近日发表于《柳叶刀—星球健康》。

据“全球疾病负担”项目估计，2019 年全球约有 40 万例死亡可归因于大气臭氧污染。“由于缺乏足够的证据，此前臭氧相关疾病负担评估只考虑慢性阻塞

性肺病导致的死亡，而忽略了其他常见疾病，比如心血管疾病导致的死亡。”阚海东介绍说，因此，臭氧的疾病负担很有可能被低估了。

为此，联合团队开展了全国性队列研究。研究期间，研究对象的臭氧暖季暴露水平为每立方上升 89.7 微克，比世界卫生组织的臭氧暖季标准限值（每立方上升 60.0 微克）高出近 50%。

课题组研究发现，臭氧长期暴露与心血管疾病总死亡、缺血性心脏病死亡和中风死亡风险增加有关，臭氧暖季浓

度每立方上升 10 微克，上述疾病造成的死亡风险分别升高 9.3%、18.4% 和 6.3%。

“研究发现，臭氧对心血管疾病死亡的影响并不存在一个明显的‘安全’阈值。”阚海东解释说，“也就是说，即使臭氧暖季浓度仅略高于世界卫生组织的标准限值，也可能引起人群心血管疾病死亡风险的增加。”

进一步研究发现，与 65 岁以下人群相比，长期暴露于臭氧对 65 岁以上人群心血管疾病死亡的影响更大，提示老



图片来源：摄图网

年人可能是大气臭氧污染的脆弱人群。

目前，中国尚未制定臭氧暖季标准限值。该研究是我国首个探索臭氧长期暴露对死亡影响的全国性队列研究，研究结果将为我国制定臭氧空气质量标准提供重要的本土依据。（张双虎）

相关论文信息：[https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(22\)00093-6](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(22)00093-6)