

饮食不规律, 肠道易紊乱, 心血管有风险

● 本报记者 崔雪芹 通讯员 查蒙

一日三餐, 是人体最基本的生理活动, 蕴含着机体在营养吸收过程中的奥秘。

小肠作为营养吸收的关键场所, 既吸收人体从外界摄取的营养, 也吸收肝脏等体内代谢器官产生的系统循环营养。这种“内外源”配合的双向营养供给模式, 是小肠生理的显著特征。

研究发现, 营养供给失衡与肠道功能异常、免疫屏障受损、系统代谢紊乱等疾病的发生密切相关, 而健康、节律的饮食方式对于维持肠道的生理功能至关重要。然而小肠“内外”两种营养供给途径是如何差异性调控肠道生理功能的, 目前仍缺少系统性科学研究。

对此, 浙江大学医学院教授王迪课题组联合浙江大学爱丁堡大学联合学院研究员刘琬璐课题组, 系统性阐明了小肠双向营养供给环境的核心特征和动态规律, 可视化了不同营养路径和营养种类在小肠吸收过程中的时空差异及其对机体防御和营养吸收的调控作用, 并揭示了营养供给紊乱引发肠道脂质过度吸收, 进而加剧心血管疾病发生的作用机制。

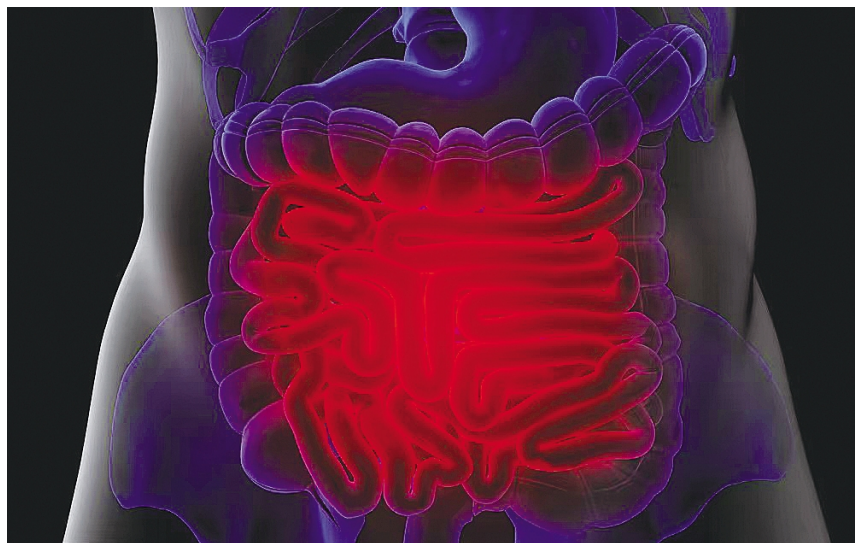
10月19日, 相关研究成果发表于《细胞》。

肠道细胞也“挑食”

小肠是由肠道组织的各种细胞、微生物菌群以及营养物质共同构成的一个复杂多样的微生态系统。

如果我们把肠道微生态系统比喻成一座庞大的城池, 那么肠道本身就是这座城池外围的边界。在这个比喻中, 肠道黏液屏障就像是环绕城池的“护城河”, 它能够有效地阻挡和隔离各种有害物质和病原体, 防止它们进入城池内部。而肠道上皮细胞则构成了坚固的“城墙”, 它们紧密排列, 形成了一道坚固的防线, 抵御“外敌入侵”。这座城池内部还设有专门负责输送各类物质并确保它们顺利通过的“城门”, 这些“城门”负责机体对外界营养物质的吸收和利用, 确保城池内部的居民能够获得充足的养分, 维持正常的生活和运转。

王迪告诉记者, 小肠的双向营养



图片来源: 视觉中国

供给模式包括两部分, 一是从肠内吸收饮食及来自微生物菌群的代谢物, 即肠腔面营养供给; 二是从肠外吸经由血管供给系统循环代谢物, 即血供面营养供给。

那么, 不同营养供给模式对小肠的生理状态分别有怎样的调控作用呢?

在一个由多学科专家组成的联合研究团队中, 科学家们发现了一个有趣的现象: 当通过肠道的肠腔面进行营养供给时, 肠道内会积累大量的脂质和胆汁酸代谢物。这一过程伴随着某些特定肠道菌群的丰度显著上升。相比之下, 血供面营养供给则偏向于富集碳水化合物及有机酸。

他们通过进一步的转录组富集分析揭示了一个重要的发现: 肠腔面营养, 即通过“吃”的方式获得的营养物质, 能够有效地维持小肠上皮屏障的完整性。这种屏障的完整性对于保护肠道免受有害物质的侵袭至关重要。此外, 肠腔面营养还能够促进产生一种特殊的荷尔蒙, 这种荷尔蒙能够带来饱腹感。这种饱腹感的荷尔蒙随后会向大脑传递一个明确的信号, 告诉大脑“我吃饱了”, 从而帮助调节饮食行为和食物摄入量。而血供面营养主要支持DNA合成、胞外基质构成以及免疫调节。

沿着这条关键的线索, 联合研究团队经过深入的探索和分析, 最终揭示了一个令人惊讶的发现: 那些表现出“挑食”行为的细胞, 实际上是肠道中一种非常特殊的细胞类型。这些细

胞专门负责执行一项至关重要的生理功能, 那就是产生黏液并构成肠道黏膜屏障的杯状细胞。

肠道健康的“守护者”

杯状细胞为什么这么“挑食”?

通过应用空间代谢组等技术, 联合团队证实了杯状细胞特异性吸收进食获得的谷氨酰胺, 能够调节细胞内的氧化还原平衡, 促进黏液分泌, 形成肠道免疫中的关键黏液屏障, 从而守住抵抗微生物入侵的第一道防线。

既然通过进食所获得的营养物质能够为肠道细胞提供必要的支持, 使它们能够发挥如此关键和重要的生理功能, 研究人员不禁开始思考一个在临床实践中经常遇到的问题——肠外营养所引发的各种并发症。

肠外营养是通过静脉注射等方式, 辅助短肠综合征、胃肠道梗阻等消化道疾病或手术前后不能进食的患者获得营养和能量的重要手段。但这种通过血液循环实现营养物质供给的方式, 往往会导致肠道屏障受损等病症。

为了探究二者的关联, 联合团队通过单细胞转录组、代谢组及真菌多样性检测, 发现当没有“吃”进来的营养而只有血供营养时, 肠道中特定的真菌及其代谢产物——细胞松弛素的含量会显著增加。细胞松弛素会破坏上皮细胞间的紧密连接, 进而导致肠道通透性升高, 出现类似“肠漏”的现象, 这可能就是肠道功能受损的病因之一。

“我们发现, 抗真菌药物预处理能

够有效缓解肠外营养引起的肠道副作用。”论文第一作者、浙江大学医学院/良渚实验室从事博士后研究工作的章健说, 这些发现为临床治疗全肠外营养引起的肠道并发症奠定了新的理论基础、提供了潜在治疗方案。

不吃早餐, 肠先“知”

规律的饮食节奏对维持肠道生理功能及系统代谢稳态十分重要。王迪称, 正常的肠道双向营养供给模式体现为, 进食后营养供给主要来源于肠腔面, 而肠排空后营养主要来源于血供面。

许多科学研究已经明确指出, 长期的不规律饮食习惯, 尤其是频繁地跳过早餐的行为, 会显著增加人们患心血管疾病的风险。在这一复杂的生理过程中, 肠道究竟扮演了什么样的角色呢?

为揭开其中的奥秘, 联合团队开发了一套自动化远程控制的饲养装置, 对小鼠进食时间窗口实现精准控制, 模拟多种不规律的饮食模式。他们发现, 间隔16小时后再进食, 小鼠肠道会“报复性”吸收脂质。而16小时的禁食区间, 与生活中不吃早餐的生活方式存在着很高的相似性。

这是否为不吃早餐诱发心血管疾病的原因之一呢?

联合团队通过进一步实验, 揭示了一个关键因素——不吃早餐会引起肠道关键胆固醇转运蛋白表达升高, 导致肠道过度吸收胆固醇, 加剧动脉粥样硬化, 继而带来心脑血管疾病发生的风险。

王迪表示, 这些研究结果揭示了肠道营养吸收异常在不规律饮食所引起的系统代谢紊乱中所扮演的重要角色, 从而为临床提供了新的视角和潜在的干预靶点。

“我们团队长期围绕免疫代谢领域的关键科学和临床问题开展研究, 这个研究是从更高维度的系统营养供给, 思考进食对机体生理适应的底层逻辑, 更深入探究了不同营养摄取方式对免疫和代谢稳态的整体性影响, 具有更广泛的科学意义。”王迪说。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.08.012>