

真有“致胖菌”！“喝凉水都发胖”的元凶找到了

● 本报记者 赵广立

生活中，有些人似乎天生属于易胖体质，“一吃就长肉”“喝凉水都发胖”让他们苦不堪言。这背后可能是“致胖菌”在作祟。

近日，上海交通大学医学院附属瑞金医院联合华大生命科学研究院、华大基因智慧医学研究院，首次从大规模中国肥胖人群队列中筛选出潜在“致胖菌”——巨单胞菌，并揭示了其通过降解肠道肌醇、促进脂质吸收导致肥胖发生的机制。相关研究成果发表于《细胞宿主和微生物》。

锁定一种“致胖菌”

肠道是营养吸收和获取外界能量的主要场所，肠道平衡一旦被打破，过度的营养吸收将引发肥胖等代谢性疾病。然而，既往研究多聚焦于益生菌的减少，缺乏针对“致胖菌”的研究。

对人类粪便样本的基因测序，成为研究团队寻找“致胖菌”的突破口。

研究团队首先选取了631例肥胖人群以及374例正常对照人群的粪便样本，并对这1005例“肥胖-正常”对照人群粪便样本进行宏基因组测序分析，发现巨单胞菌属 *Megamonas* 在肥胖人群中显著富集。

为了进一步验证，研究团队将这

1005例样本聚类为3种肠型，即分别以 *Bacteroides*、*Prevotella*、*Megamonas* 为核心菌属的B、P、M肠型。其中M肠型（*Megamonas* 富集型）个体相较于其他肠型展现出更高的身体质量指数（BMI）及肥胖比例。

难道 *Megamonas* 就是传说中的“致胖菌”吗？没错。研究团队进一步分析发现，*Megamonas* 属的3个物种也均与BMI、体重、腰围呈显著正相关，且该结果曾在以色列人群队列中得到验证。这使研究团队确定巨单胞菌与肥胖表型“显著关联”。

“致胖菌”与遗传作用叠加

考虑到遗传也是导致肥胖发生的重要因素，研究团队基于此次研究发现，着手对“菌群和遗传对肥胖发生是否存在相互作用”这一问题展开了进一步探究，并重点深入研究了巨单胞菌在不同肥胖遗传风险背景人群中的影响。

接下来，研究团队对其中814例个体样本进行了全基因组测序，并量化遗传对肥胖的影响。研究发现，低遗传风险人群中，肠道菌群对BMI的影响显著高于高遗传风险人群，并且肥胖与正常对照组的肠道菌群差异更为明显。

论文第一作者、上海交通大学医学

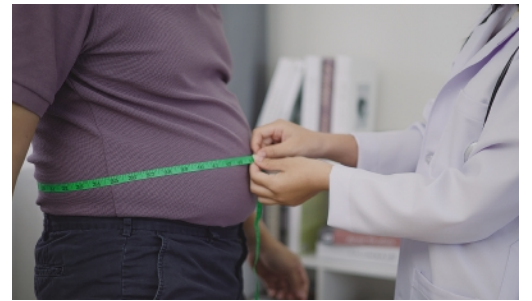
院博士研究生吴超解释说，这表明在低遗传风险人群中，肠道微生物对肥胖发生的影响更大。研究团队因此认定，巨单胞菌对肥胖的影响将会呈现出与宿主遗传叠加的效应。

为了验证这一猜想，研究团队进一步阐明了巨单胞菌导致肥胖的机制。

他们利用无特殊致病菌（SPF）小鼠、无菌小鼠、小肠类器官等多种模型开展了进一步的实验，并以 *M. rupellensis* 这一巨单胞菌代表物种作为实验喂养剂。

动物模型实验结果发现，*M. rupellensis* 对正常饮食喂养的SPF小鼠体重无显著影响，但显著促进了高脂饮食喂养SPF小鼠的体重增长及脂肪堆积；在高脂喂养的无菌小鼠模型中，定时定量植入 *M. rupellensis* 可显著增加小鼠体重，并证实了其可明显促进肠道脂肪酸转运和脂质吸收。

与此同时，研究团队深入分析了人群宏基因组数据的微生物代谢通路，在诸多肥胖富集通路中，进一步在体内外验证了 *M. rupellensis* 对肌醇的降解能力。随后，研究团队发现，肌醇可抑制脂肪酸转运效率，这提示 *M. rupellensis* 的致胖效应可能是



图片来源：视觉中国

通过降解肌醇的作用介导的。

为了在实验上验证这一点，研究团队进一步将肌醇降解通路的首个关键限速酶“iolG”异源表达于大肠杆菌中，发现改造后的工程大肠杆菌能显著降解小鼠肠道肌醇并促进肠道脂质吸收，这就论证了肠道微生物确系通过肌醇降解促进肠道脂质吸收。显然，肠道吸收脂质越多，肥胖就越容易发生。

纵观该研究，基因组学技术的进步为人们揭示“致胖菌”打开了方便之门。文章共同第一作者、来自华大基因的杨芳明博士总结称，这项研究通过开展大规模中国肥胖人群肠道宏基因组与宿主基因组研究，揭示了肠道巨单胞菌与肥胖发生的强关联性，并阐明了巨单胞菌诱发肥胖的机制，未来有望为肥胖的诊疗提供全新的靶标。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.06.012>

全球首次利用鼻黏膜移植神经干细胞治疗帕金森病

本报讯 近日，北京协和医院神经外科教授王任直、包新杰和神经科教授万新华团队联合开展的一项“利用人源神经干细胞治疗帕金森病的I期临床研究”取得突破性进展。与既往通过脑定向移植的途径不同，这是全球首次通过鼻黏膜移植神经干细胞治疗帕金森病，这种无创方式被证明是安全有效的。研究成果以原创性论著的形式发表于《神经病学、神经外科和精神病学杂志》。

帕金森病是一种中枢神经系统退行性疾病，目前的治疗方法主要包括药物和手术，但只能暂时缓解病症，无法实现病情逆转，更不能从根本上治愈。近来的研究成果提示，成年人大脑中的神经干细胞可以重新分化为神经

元。但帕金森病患者本身的病变降低了神经干细胞的增殖能力，难以发育成为健康的神经元。目前，全球正在进行多项利用外源性神经干细胞治疗帕金森病的临床试验，多采用脑内定向注射或腰椎穿刺这两种方式移植干细胞，都属于有创操作。

北京协和医院研究团队敏锐地捕捉到了一条“近路”。“鼻腔作为大脑的‘后门’，其黏膜下存在一条直接通往大脑深处的‘小路’——嗅觉神经通路，为植入的神经干细胞绕过血脑屏障、直接抵达目标区域提供了可能。”为了证明“抄近路”的可行性，研究团队开展了单中心、对研究者和受试者都不设盲、剂量递增的人源神经干细胞经鼻黏膜途径移植治疗帕金森病的I期临床研究。

研究纳入了18名患病5年以上的中晚期帕金森病患者。患者被分为3个剂量组，分别经鼻黏膜途径接受每次150万、500万和1500万人源神经干细胞治疗。受试者每周需接受1次干细胞移植，共计4次。治疗结束后，进行12个月的随访评估。

在安全性评估中，研究者未发现与治疗相关的、有临床意义的安全问题或严重不良事件，影像学检查也未发现肿瘤或其他异常。在有效性评估中，研究者采用运动障碍协会统一帕金森疾病评定量表（MDS-UPDRS）对受试者的精神、行为、情绪、日常活动、运动功能、并发症进行评价。结果显示，从治疗完成后第3个月至第12个月，受试者在所有时间点的得分均显著下降，运动症状和生活质

量明显改善；特别是在治疗结束后的第6个月，平均评分下降19.9分，改善幅度最大。经鼻黏膜途径移植神经干细胞的安全性和有效性得以证实。研究还发现，受试者评分的改善与人源神经干细胞剂量水平之间没有明确的相关性。

“相比传统的脑内定向注射或腰椎穿刺移植，经鼻黏膜途径移植治疗的方式更加便捷，而且无创，可以多次重复移植。这一方法将有效提高细胞的存活率和功能性整合效率，从而实现神经网络的有效修复与功能恢复。”研究团队表示，下一步将进行更大规模、更长期的随机对照II期临床试验进一步验证其效果。（张思玮 干玎竹）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1136/jnnp-2023-332921>