

肠道菌群代谢产物对骨骼肌的影响和作用机制

郭嘉羽 魏薇 王琼 于康

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院临床营养科, 北京 100730

通信作者: 于康, Email: yuk1997@sina.com

【摘要】 肠-肌轴揭示了肠道菌群和骨骼肌之间复杂的相互调节作用, 年龄相关的肠道菌群失调导致的代谢产物改变可通过多种途径最终促进肌肉衰减症的发生发展。肠道菌群可利用肠道内未被消化吸收的营养物质, 代谢为短链脂肪酸、氨基酸衍生物、次级胆汁酸等, 还能够从头合成氨基酸、维生素等营养素, 被人体吸收利用。这些代谢产物通过改变生物利用度、作为信号分子等途径, 影响骨骼肌的能量代谢和蛋白质分解合成, 具有潜在的科研和转化价值。本综述通过搜集近年关于肠道菌群代谢物对骨骼肌的作用证据, 介绍肠道菌群及其对营养物质的代谢过程, 阐述不同肠道菌群代谢产物对骨骼肌的影响和调节途径, 从生物标志物层面对肠-肌轴的作用机制进行探讨, 为今后发展肌肉衰减症的早期诊断指标和治疗靶点提供参考。

【关键词】 肠道菌群; 代谢产物; 骨骼肌; 机制

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费(2022-PUMCH-B-055)

Role of gut microbiota-derived metabolites in skeletal muscle

Guo Jiayu, Wei Wei, Wang Qiong, Yu Kang

Department of Clinical Nutrition, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Yu Kang, Email: yuk1997@sina.com

在人口老龄化的背景下, 骨骼肌质量和功能的丧失通常随着年龄的增长而发生, 即原发性肌肉衰减症^[1], 简称肌少症。肌肉衰减症在 2016 年被正式纳入国际疾病分类(international classification of diseases, ICD)-10 编码, 在我国 ≥60 岁人群中的患病率达 11.6%^[2], 与跌倒、失能、死亡等不良结局风险增加密切相关^[3]。肠道菌群广泛参与宿主代谢活动, 产生各种活性代谢产物。这些代谢物可作为信号分子, 在肠-脑轴、肠-肝轴等通路中发挥作用^[4]。2017 年 Ticinesi 等^[5]提出了肠-肌轴的概念, 提示年龄相关的肠道菌群失调导致其代谢产物改变, 这些代谢产物是影响代谢平衡、胰岛素敏感性和炎症的介质, 在调节宿主骨骼肌的合成分解代谢上发挥重要作用。本综述通过检索近年肠道菌群代谢产物与骨骼肌及肌肉衰减症关系的相关研究, 包括观察性研究、随机对照试验、基础研究和综述, 试图从代谢产物层面对肠-肌轴的作用机制进行探讨, 为今后发展肌肉衰

减症的早期诊断指标、治疗靶点提供参考。

一、肠道菌群及其代谢产物概述

各种微生物广泛分布于人的消化道中, 其重量约为 1.5~2.0 kg^[6], 在物种水平及其相对丰度上具有相当大的多样性。肠道菌群对人体的影响贯穿终身, 参与多种宿主代谢途径的调节和病理生理过程。在衰老过程中, 肠道菌群结构往往发生特征性改变, 包括兼性厌氧菌总数的增加, 乳杆菌和双歧杆菌减少, 拟杆菌门和变形菌门增加^[7]。在肠-肌轴机制模型中, 这种衰老带来的肠道菌群紊乱, 可引发代谢产物改变, 从而影响宿主骨骼肌的合成与分解代谢。

肠道菌群可利用肠道内未被消化吸收的碳水化合物、蛋白质、氨基酸、初级胆汁酸等, 代谢为短链脂肪酸、氨基酸衍生物、次级胆汁酸等^[5]。还能够从头合成氨基酸、维生素等营养素, 可被人体吸收利用^[8]。这些代谢产物通过改变生物利用度、作为信号分子等途径影响骨骼肌的代谢。此

DOI: 10.3760/cma.j.cn115624-20240411-00290

收稿日期 2024-04-11 本文编辑 何静

引用本文: 郭嘉羽, 魏薇, 王琼, 等. 肠道菌群代谢产物对骨骼肌的影响和作用机制[J]. 中华健康管理学杂志, 2024, 18(11): 876-880. DOI: 10.3760/cma.j.cn115624-20240411-00290.



外,肠道细菌产生的内毒素,如脂多糖,可从菌群失调的肠道渗漏到循环中,通过诱导全身慢性炎症和胰岛素抵抗而导致肌肉衰减症^[9]。由于与营养代谢过程关系不密切,本综述不展开阐述脂多糖等微生物副产物对骨骼肌的影响。

二、肠道菌群代谢产物对骨骼肌的影响

(一)短链脂肪酸

短链脂肪酸是指碳原子数 <6 的脂肪酸,主要在回肠和结肠远端,由肠道菌群厌氧发酵不易消化的多糖、低聚糖和抗性淀粉等膳食纤维产生,较小部分由肠道菌群代谢膳食、宿主和微生物来源的蛋白质产生,主要包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐^[10]。

宏基因组测序结果显示,老年人的肠道菌群中以产生短链脂肪酸的基因缺失为主要特征^[11]。肌肉力量更好的老人粪便中与产短链脂肪酸有关的普氏菌属和巴氏杆菌属丰度更高^[12]。队列研究表明,肌肉衰减症与产生短链脂肪酸的细菌减少有关^[13]。

短链脂肪酸对骨骼肌代谢的作用机制研究在所有代谢产物中最为充分,包括改善肠屏障功能,降低肠道通透性,减少肠道内毒素渗漏^[14];调节免疫细胞,抑制炎症因子释放,改善合成代谢抵抗^[15];促进全身代谢激素胰高血糖素样肽-1、肽 YY 和胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 的分泌^[16],调节骨骼肌细胞的葡萄糖摄取、代谢和胰岛素敏感性^[17];促进骨骼肌线粒体生物发生,调节能量代谢^[18];基因层面,促进参与肌肉蛋白合成的基因的表达,控制细胞分化与凋亡^[16]。

1. 丁酸盐:动物实验表明,丁酸盐通过调节肠道屏障功能和巨噬细胞极化,调节丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)/叉头框蛋白 O3a (forkhead box protein O3a, FOXO3a) 通路,抑制恶病质诱导的肌肉萎缩^[19]。其作用机制包括:发挥抗炎作用;调节能量代谢,激活解偶联蛋白 2 (uncoupling protein 2, UCP2)/腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl CoA carboxylase, ACC) 等调节途径,增加三磷酸腺苷产生,提高肌纤维的代谢效率^[20];在基因和表达层面通过抑制组蛋白脱乙酰酶发挥作用,防止细胞凋亡,减少肌肉蛋白分解代谢^[18]。

2. 乙酸盐:动物和横断面研究表明,乙酸盐与胰岛素抵抗增加和肥胖相关,对骨骼肌合成代谢有害^[21]。在肌肉水平上,乙酸的摄取和氧化及其与 G 蛋白偶联受体的相互作用导致 AMPK 的磷酸化以及过氧化物酶体增殖物激活受体 δ 和 α 的激活^[16]。

(二)氨基酸及其代谢产物

肠道菌群可从头合成一些必需氨基酸,包括色氨酸、苏氨酸、赖氨酸等。这个过程通过改变胃肠道中游离氨基酸的分布和氨基酸的生物利用度、为宿主提供肌肉蛋白质合成代谢的底物、产物可作为进一步合成短链脂肪酸的前体,调节宿主的蛋白质稳态与信号转导,从而影响骨骼肌的合

成和分解代谢^[22]。其中,色氨酸作为信号分子,还可能在刺激肌肉细胞中的 IGF-1/p70 核糖体蛋白 S6 激酶 (p70 ribosomal protein s6 kinase 1, p70s6k)/mTOR 通路、促进参与肌原纤维合成的基因表达方面发挥作用^[23]。

大多数膳食蛋白质在小肠中被吸收,逃脱宿主消化的膳食和部分宿主来源的蛋白质、肽和氨基酸,在大肠中通过微生物的发酵反应,产生细菌氨基酸代谢产物,包括短链脂肪酸、支链脂肪酸、氨、酚类、吲哚、胺、硫化物和 N-亚硝基化合物等。其中,尿毒症毒素硫酸吲哚酚和硫酸对甲酚对于骨骼肌的损害作用较为明确,然而研究主要集中在慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者和动物模型中,对于相对健康老年人的生物标志物作用还需要进一步验证。

1. 硫酸吲哚酚:肠道菌群的色氨酸酶将色氨酸转化为吲哚,吲哚进入宿主门脉循环后,在肝脏中转化为吲哚硫酸盐,对骨骼肌代谢发挥信号分子作用。吲哚硫酸盐在衰老过程中增加^[24],与老年人的肌肉质量和体能水平呈负相关^[25]。在 CKD 患者中,硫酸吲哚酚作为一种尿毒症毒素,目前被认为是尿毒症性肌肉衰减症的特征生物标志物,在 CKD 小鼠模型中可观察到硫酸吲哚酚在肌肉组织中积累^[26]。硫酸吲哚酚通过提高炎症水平、氧化应激、过度抗氧化反应和损伤肌肉线粒体来加速骨骼肌衰减^[27]。

2. 硫酸对甲酚:酪氨酸和苯丙氨酸的代谢产物硫酸对甲酚作为另一种尿毒症毒素,在衰老过程中显著增加^[24]。基础研究显示,硫酸对甲酚能够触发骨骼肌中脂质的异位分布和胰岛素抵抗^[28],从而在肌肉衰减症的发生发展中发挥作用。

3. 其他氨基酸代谢产物:组氨酸经肠道菌群可以代谢为咪唑丙酸盐,通过激活 p38 γ /p62/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 I (complex I of mammalian target of rapamycin, mTORC1) 途径损害胰岛素信号传导。支链氨基酸,包括缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸,经肠道菌群发酵生成支链脂肪酸,包括异丁酸、2-甲基丁酸和异戊酸等^[29]。支链氨基酸与支链脂肪酸对骨骼肌影响的证据并不充分,但观察性研究和基础研究提示其与胰岛素抵抗有关^[30]。

(三)胆汁酸

肠道菌群通过改变胆汁酸的结构、生物利用度和生物活性,在胆汁酸代谢及其对宿主代谢稳态的影响中起着重要作用。在肠道中,初级结合胆汁酸被具有胆盐水解酶活性的菌群去结合,然后被远端肠道菌群代谢为次级胆汁酸,主要包括脱氧胆酸和石胆酸。

胆汁酸可作为内分泌调节信号分子,与不同的宿主核受体相互作用,如法尼酯 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR)、跨膜 G 蛋白偶联受体 5 (transmembrane G protein coupled receptor, TGR5)、孕烷 X 受体和维生素 D 受体,调节宿主的免疫炎症、能量代谢等多种生物学过程^[31]。在肠-肌轴的基础上, Mancin 等^[32]提出了肠道菌群-胆汁酸-骨骼肌轴,指出肠道菌群的改变可能通过胆汁酸信号调节导致骨骼肌衰减。目前研究普遍显示,胆汁酸通过 FXR 受体途径

或 TGR5 受体途径,可通过促进骨骼肌蛋白合成^[33]、调节胰岛素稳态^[16]、调节葡萄糖或脂质代谢^[34],来改善骨骼肌状态。然而,另一些体外实验得出了相反的结论,指出脱氧胆酸和胆酸通过 TGR5 依赖机制诱导肌纤维线粒体功能障碍和氧化应激,导致肌细胞蛋白合成下降^[35-36]。

(四)维生素

肠道菌群是人体内维生素的重要来源之一,能够促进宿主体内 B 族维生素和维生素 K₂ 的生物合成。

1. B 族维生素:研究估计,大约 12.5% 的肠道菌群能合成全部 8 种 B 族维生素,其中大部分属于拟杆菌属^[37]。肠道菌群合成是人体 B 族维生素吡哆醇(维生素 B₆)、叶酸(维生素 B₉)和钴胺素(维生素 B₁₂)的主要来源之一^[38]。这些维生素是叶酸和单碳循环中必需的底物或辅因子。观察性研究表明,健康的肠道菌群可以产生大量钴胺素和叶酸,防止高同型半胱氨酸血症诱导的氧化应激和内皮损伤,并改善肌肉合成代谢和身体功能^[39]。

2. 维生素 K₂:维生素 K₂ 主要来源于发酵食物和肠道菌群,肠道菌群合成或转化的维生素 K₂ 可被人体吸收并发挥生理功能^[40]。观察性研究发现,老年人更好的身体表现与更高的维生素 K 血浆浓度相关^[41]。可能通过调节骨骼肌线粒体功能和能量代谢^[42],减轻骨骼肌胰岛素抵抗发挥作用^[43]。

(五)其他代谢产物

1. 尿石素 A:膳食多酚类的生物利用度很低,约 90% 无法被小肠吸收,而在远端肠道被肠道菌群广泛修饰和降解,增加其吸收和生物利用度。尿石素 A 是膳食中的鞣花酸经肠道菌群代谢的产物之一,被观察到在啮齿类动物衰老和疾病过程中可恢复线粒体和肌肉功能^[44-45]。随机对照试验证实,补充尿石素 A 在人体内安全且耐受性良好,调节了与线粒体和肌肉功能相关的基因和代谢物,且发现长期服用可改善老年人的肌肉耐力^[46],具有潜在的干预与转化价值。

2. 5-氨基戊酸甜菜碱:5-氨基戊酸甜菜碱是一种由饮食提供的甘氨酸甜菜碱衍生的微生物代谢物,可以激活人成骨细胞培养中的胞质钙内流、细胞外信号调节激酶信号传导和 IGF-1 合成,从而对骨骼肌细胞产生作用^[47]。

3. 氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO):膳食和内源性胆碱在肠道被厌氧菌代谢为三甲胺,被宿主肠道吸收后在肝脏中被代谢为 TMAO,广泛参与代谢性疾病和衰老相关疾病的发生。TMAO 可以提高肠道通透性并引发全身性炎症^[48],导致线粒体功能障碍^[49]。动物研究显示,粪菌移植后小鼠循环中的 TMAO 显著改变,并与肌肉质量、力量、功能和线粒体相关基因呈负相关^[50]。其对肌肉衰减症的生物标志物作用仍需进一步的研究证实。

三、小结

近年来代谢组学的技术发展,通过高通量方法可在血液、粪便等生物样本中检测到更多种类的肠道菌群代谢物,代谢组学联合其他组学技术的多组学整合分析有助于更详细地了解肌肉衰减症的发病机制。既往的基础和人群观察

性研究揭示了诸多肠道菌群代谢产物对于肌肉衰减症的可能作用,但仍存在不明确和争议,也存在一些难点。首先,关于机制的探究多以基础研究为主,结论对人的外推性较差;其次,目前研究主要探究肠道菌群代谢物对炎症、代谢等生物过程的影响,以肌肉量、肌肉功能作为结局的研究相对较少;再次,由于在人体中肠道菌群组成和膳食摄入共同影响菌群代谢物,难以阐明肌肉衰减症患者的特征代谢谱,人体的代谢物干预研究实施难度较大;最后,肠-肌轴中肠道菌群丰度、代谢产物、分子层面和基因层面的调控和通路关系尚不明确,较缺乏联合多组学协同分析、进行通路探索和验证的相关研究。

探究肠道菌群代谢物对肌肉衰减症的影响具有潜在的科研和转化价值。后生元在 2021 年被国际益生菌和益生元科学会定义为“对宿主健康有益的无生命微生物和(或)其成分的制剂”,其中的活性成分可能包含微生物代谢物,肯定了肠道菌群代谢物的潜在治疗作用^[51]。目前已有的多项尿石素 A 的随机对照干预研究揭示了其对治疗肌肉衰减症的潜力。还有研究提出膳食多酚可能是治疗代谢性疾病的益生元制剂^[52]。同样地,探究这些代谢物也对肌肉衰减症的肠道菌群干预有一定的临床指导价值,其既可作为肠道菌群干预早期发挥疗效的生物标志物,又可作为干预的目标和靶点。因此,未来需要更多相关研究,从代谢物层面探究肌肉衰减症在肠-肌轴的生物标志物,为今后发展肌肉衰减症的早期、灵敏诊断指标、治疗靶点提供参考,也有助于从代谢物层面更好地探究肠-肌轴的代谢特征和作用机制。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. Age Ageing, 2019, 48(1): 16-31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
- [2] Li CW, Yu K, Shyh-Chang N, et al. Sterol metabolism and protein metabolism are differentially correlated with sarcopenia in Asian Chinese men and women[J]. Cell Prolif, 2021, 54(4): e12989. DOI: 10.1111/cpr.12989.
- [3] 于康. 肌肉衰减症临床营养管理的现状与进展[J]. 中华健康管理学杂志, 2020, 14(6): 505-508. DOI: 10.3760/cma.j.cn115624-20200817-00615.
- [4] Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(10): 576-590. DOI: 10.1038/s41574-018-0059-4.
- [5] Ticinesi A, Lauretani F, Milani C, et al. Aging gut microbiota at the cross-road between nutrition, physical frailty, and sarcopenia: is there a gut-muscle axis? [J]. Nutrients, 2017, 9(12): 1303. DOI: 10.3390/nu9121303.
- [6] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65. DOI: 10.1038/nature08821.
- [7] Xu C, Zhu H, Qiu P. Aging progression of human gut

- microbiota[J]. *BMC Microbiol*, 2019, 19(1): 236. DOI: 10.1186/s12866-019-1616-2.
- [8] de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights[J]. *Gut*, 2022, 71(5): 1020-1032. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326789.
- [9] Zhang T, Cheng JK, Hu YM. Gut microbiota as a promising therapeutic target for age-related sarcopenia[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 81: 101739. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101739.
- [10] Makki K, Deehan EC, Walter J, et al. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6): 705-715. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.012.
- [11] Rampelli S, Candela M, Turroni S, et al. Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing[J]. *Aging (Albany NY)*, 2013, 5(12): 902-912. DOI: 10.18632/aging.100623.
- [12] Fielding RA, Reeves AR, Jasuja R, et al. Muscle strength is increased in mice that are colonized with microbiota from high-functioning older adults[J]. *Exp Gerontol*, 2019, 127: 110722. DOI: 10.1016/j.exger.2019.110722.
- [13] Kang L, Li P, Wang D, et al. Alterations in intestinal microbiota diversity, composition, and function in patients with sarcopenia[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4628. DOI: 10.1038/s41598-021-84031-0.
- [14] Ferreira TM, Leonel AJ, Melo MA, et al. Oral supplementation of butyrate reduces mucositis and intestinal permeability associated with 5-Fluorouracil administration[J]. *Lipids*, 2012, 47(7): 669-678. DOI: 10.1007/s11745-012-3680-3.
- [15] Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 35: 36-45. DOI: 10.1016/j.arr.2017.01.001.
- [16] Giron M, Thomas M, Dardevet D, et al. Gut microbes and muscle function: can probiotics make our muscles stronger? [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(3): 1460-1476. DOI: 10.1002/jcsm.12964.
- [17] Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases[J]. *BMC Immunol*, 2017, 18(1): 2. DOI: 10.1186/s12865-016-0187-3.
- [18] Walsh ME, Bhattacharya A, Sataranatarajan K, et al. The histone deacetylase inhibitor butyrate improves metabolism and reduces muscle atrophy during aging[J]. *Aging Cell*, 2015, 14(6): 957-970. DOI: 10.1111/acer.12387.
- [19] Liu H, Xi Q, Tan S, et al. The metabolite butyrate produced by gut microbiota inhibits cachexia-associated skeletal muscle atrophy by regulating intestinal barrier function and macrophage polarization[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt B): 111001. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111001.
- [20] den Besten G, Gerding A, van Dijk TH, et al. Protection against the metabolic syndrome by guar gum-derived short-chain fatty acids depends on peroxisome proliferator-activated receptor γ and glucagon-like peptide-1[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136364. DOI: 10.1371/journal.pone.0136364.
- [21] Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome[J]. *Nature*, 2016, 534(7606): 213-217. DOI: 10.1038/nature18309.
- [22] Neis EP, Dejong CH, Rensen SS. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism[J]. *Nutrients*, 2015, 7(4): 2930-2946. DOI: 10.3390/nu7042930.
- [23] Dukes A, Davis C, El Refaey M, et al. The aromatic amino acid tryptophan stimulates skeletal muscle IGF1/p70s6k/mTor signaling in vivo and the expression of myogenic genes in vitro[J]. *Nutrition*, 2015, 31(7-8): 1018-1024. DOI: 10.1016/j.nut.2015.02.011.
- [24] Viaene L, Thijs L, Jin Y, et al. Heritability and clinical determinants of serum indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate, candidate biomarkers of the human microbiome enterotype[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e79682. DOI: 10.1371/journal.pone.0079682.
- [25] Saoi M, Li A, McGlory C, et al. Metabolic perturbations from step reduction in older persons at risk for sarcopenia: plasma biomarkers of abrupt changes in physical activity[J]. *Metabolites*, 2019, 9(7): 134. DOI: 10.3390/metabo9070134.
- [26] Sato E, Mori T, Mishima E, et al. Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36618. DOI: 10.1038/srep36618.
- [27] Jheng JR, Chen YS, Ao UI, et al. The double-edged sword of endoplasmic reticulum stress in uremic sarcopenia through myogenesis perturbation[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(3): 570-584. DOI: 10.1002/jcsm.12288.
- [28] Koppe L, Pillon NJ, Vella RE, et al. p-Cresyl sulfate promotes insulin resistance associated with CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(1): 88-99. DOI: 10.1681/ASN.2012050503.
- [29] Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites[J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1332-1345. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
- [30] Choi BS, Daniel N, Houde VP, et al. Feeding diversified protein sources exacerbates hepatic insulin resistance via increased gut microbial branched-chain fatty acids and mTORC1 signaling in obese mice[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3377. DOI: 10.1038/s41467-021-23782-w.
- [31] Swann JR, Want EJ, Geier FM, et al. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 Suppl 1(Suppl 1): 4523-4530. DOI: 10.1073/pnas.1006734107.
- [32] Mancin L, Wu GD, Paoli A. Gut microbiota-bile acid-skeletal muscle axis[J]. *Trends Microbiol*, 2023, 31(3): 254-269. DOI: 10.1016/j.tim.2022.10.003.
- [33] Qiu Y, Yu J, Ji X, et al. Ileal FXR-FGF15/19 signaling activation improves skeletal muscle loss in aged mice[J]. *Mech Ageing Dev*, 2022, 202: 111630. DOI: 10.1016/j.mad.2022.111630.
- [34] Watanabe M, Houten SM, Matakci C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation[J]. *Nature*, 2006, 439(7075): 484-489. DOI: 10.1038/nature04330.
- [35] Abrigo J, Gonzalez F, Aguirre F, et al. Cholic acid and deoxycholic acid induce skeletal muscle atrophy through a mechanism dependent on TGR5 receptor[J]. *J Cell*

- Physiol, 2021, 236(1): 260-272. DOI: 10.1002/jcp.29839.
- [36] Abrigo J, Campos F, Gonzalez F, et al. Sarcopenia induced by chronic liver disease in mice requires the expression of the bile acids membrane receptor TGR5[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 7922. DOI: 10.3390/ijms21217922.
- [37] Magnúsdóttir S, Ravcheev D, de Crécy-Lagard V, et al. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes[J]. Front Genet, 2015, 6: 148. DOI: 10.3389/fgene.2015.00148.
- [38] Yang Y, Ke Y, Liu X, et al. Navigating the B vitamins: dietary diversity, microbial synthesis, and human health[J]. Cell Host Microbe, 2024, 32(1): 12-18. DOI: 10.1016/j.chom.2023.12.004.
- [39] Kuo HK, Liao KC, Leveille SG, et al. Relationship of homocysteine levels to quadriceps strength, gait speed, and late-life disability in older adults[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2007, 62(4): 434-439. DOI: 10.1093/gerona/62.4.434.
- [40] Dai L, Mafra D, Shiels PG, et al. Vitamin K and hallmarks of ageing: focus on diet and gut microbiome[J]. Nutrients, 2023, 15(12): 2727. DOI: 10.3390/nu15122727.
- [41] Shea MK, Loeser RF, Hsu FC, et al. Vitamin K status and lower extremity function in older adults: the health aging and body composition study[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2016, 71(10): 1348-1355. DOI: 10.1093/gerona/glv209.
- [42] Boengler K, Kosiol M, Mayr M, et al. Mitochondria and ageing: role in heart, skeletal muscle and adipose tissue[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2017, 8(3): 349-369. DOI: 10.1002/jcsm.12178.
- [43] Su X, Wang W, Fang C, et al. Vitamin K2 alleviates insulin resistance in skeletal muscle by improving mitochondrial function via SIRT1 signaling[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 34(2): 99-117. DOI: 10.1089/ars.2019.7908.
- [44] Luan P, D'Amico D, Andreux PA, et al. Urolithin A improves muscle function by inducing mitophagy in muscular dystrophy[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(588): eabb0319 [pii]. DOI: 10.1126/scitranslmed.abb0319.
- [45] Ryu D, Mouchiroud L, Andreux PA, et al. Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in *C. elegans* and increases muscle function in rodents[J]. Nat Med, 2016, 22(8): 879-888. DOI: 10.1038/nm.4132.
- [46] Liu S, D'Amico D, Shankland E, et al. Effect of urolithin A supplementation on muscle endurance and mitochondrial health in older adults: a randomized clinical trial[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(1): e2144279. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.44279.
- [47] Villa I, Senesi P, Montesano A, et al. Betaine promotes cell differentiation of human osteoblasts in primary culture[J]. J Transl Med, 2017, 15(1): 132. DOI: 10.1186/s12967-017-1233-5.
- [48] Boonhai S, Bootdee K, Saisorn W, et al. TMAO reductase, a biomarker for gut permeability defect induced inflammation, in mouse model of chronic kidney disease and dextran sulfate solution-induced mucositis[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2023, 41(2): 168-178. DOI: 10.12932/AP-100321-1084.
- [49] Brunt VE, Gioscia-Ryan RA, Richey JJ, et al. Suppression of the gut microbiome ameliorates age-related arterial dysfunction and oxidative stress in mice[J]. J Physiol, 2019, 597(9): 2361-2378. DOI: 10.1113/JP277336.
- [50] Mo X, Shen L, Cheng R, et al. Faecal microbiota transplantation from young rats attenuates age-related sarcopenia revealed by multiomics analysis[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2023, 14(5): 2168-2183. DOI: 10.1002/jcsm.13294.
- [51] Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The international scientific association of probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(9): 649-667. DOI: 10.1038/s41575-021-00440-6.
- [52] Zeng SL, Li SZ, Xiao PT, et al. Citrus polymethoxyflavones attenuate metabolic syndrome by regulating gut microbiome and amino acid metabolism[J]. Sci Adv, 2020, 6(1): eaax6208. DOI: 10.1126/sciadv.aax6208.

·读者·作者·编者·

本刊对论文中化学元素与核素符号书写的要求

根据国家标准 GB 3100 ~ 3102-1993《量和单位》，本刊对论文中化学元素与核素符号的书写规定如下。

(1) 化学元素符号使用罗马(正)体,首字母大写,在符号后不加圆点。(2) 核素的核子数(质量数)标注在元素符号的左上角。例如： ^{14}N 、 ^{60}Co , 不写成 14 氮或 N^{14} , 60 钴或 Co^{60} 。(3) 分子中核素的原子数标注在核素符号的右下角。例如：

$^{14}\text{N}_2$ 。(4) 质子数(原子序数)标注在元素符号的左下角。例如： $_{82}\text{Pb}$ 、 $_{26}\text{Fe}$ 。(5) 离子价和表明阴、阳离子的符号“+”或“-”标注于元素符号的右上角,离子价数写在符号前。例如:正2价的镁离子,应写成 Mg^{2+} ,不宜写成 Mg^{++} 。(6) 激发态标注在元素符号的右上角。例如: $^{99\text{m}}\text{Tc}$,不写成 $^{99\text{m}}$ 锝、 $\text{Tc}^{99\text{m}}$ 或 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。