

物质跨物种传输与肥胖

王瑞, 郭锡熔

上海市同仁医院, 上海交通大学医学院附属同仁医院, 虹桥国际医学研究院, 上海 200336

摘要: 儿童肥胖已成为 21 世纪全球公共卫生难题之一。饮食结构的改变不仅导致过量能量摄入, 还可通过物质跨物种传输调控人体代谢, 是引发儿童肥胖的关键因素。人类与微生物、植物等其他物种在共同进化期间进行频繁的物质跨物种传输, 除水平基因转移外, microRNA、同工酶和代谢物可通过肠道菌群、胞外囊泡等媒介进行跨物种传输, 实现对人体代谢的跨物种调控。本文对物质跨物种传输的最新进展及肥胖中跨物种传输的最新发现进行系统阐述, 以期儿童肥胖的发生机制解析和防治策略制定提供科学依据与实践指导。

关键词: 儿童肥胖; 肠道菌群; 跨物种传输; 胞外囊泡

中图分类号: R179 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-6579(2025)10-1091-04 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2025-0300

Cross-species transmission in obesity

WANG Rui, GUO Xirong

Hongqiao International Institute of Medicine, Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong

University School of Medicine, Shanghai 200336, China.

Corresponding author: GUO Xirong, E-mail: xrguo@shsmu.edu.cn

Abstract: Childhood obesity has constituted one of the global public health challenges of the 21st century. Changes in dietary structure not only contribute to excessive energy intake, but also regulate human metabolism through cross-species transmission of signal molecules, which plays an important role in the occurrence of childhood obesity. Humans and other species, such as microorganisms and plants, have frequently engaged in cross-species transmission of signal molecules during co-evolution. In addition to horizontal gene transfer, microRNAs, isoenzymes, and metabolites could be transferred across species through the medium of gut microbiota and extracellular vesicles to achieve cross-species regulation of human metabolism. In this study, the recent progress of cross-species transmission and the latest findings of cross-species transmission in obesity are systematically elaborated, in order to provide scientific basis and practical guidance for exploring mechanism of childhood obesity occurrence and formulating prevention and treatment strategies.

Keywords: childhood obesity; gut microbiota; cross-species transmission; extracellular vesicles

在过去四十年间, 肥胖儿童和青少年数量增加了 10 倍以上, 使得儿童肥胖成为 21 世纪最严重的全球公共卫生难题之一^[1]。儿童和青春期肥胖的根本原因是能量失衡, 即能量摄入超过能量消耗, 儿童和青少年肥胖可能进一步导致 2 型糖尿病、高血压、非酒精性脂肪性肝病、阻塞性睡眠呼吸暂停等疾病^[2]。4~6 岁是儿童肥胖控制的关键时期^[3], 而饮食结构和生活方式的改变是肥胖发生的关键驱动因素^[4]。饮食结构不仅决定了能量摄入与消耗平衡, 还可通过物质跨物种传输直接调控人体代谢, 或通过调节肠道菌群结构对肥胖表型产生影响。婴儿与肠道菌群共生关系从出生开始建立, 并在生命最初几年形成, 这一阶段是肠道菌群建立和后续健康发

展的关键时期^[5]。肠道菌群组成的变化与超重、肥胖密切相关。因此, 从营养学角度理解肥胖发生发展过程中的物质跨物种传输事件可为阐明儿童肥胖发生机制及开发儿童肥胖防治策略提供新视角。

1 物种进化中的跨物种传输

地球上最早的生命迹象可以追溯到公元 3 世纪, 真核细胞出现于 2.7 十亿年(Ga)之前。之后古细菌或原始真核生物宿主摄取 α -变形菌转变为宿主控制的细胞器——线粒体, 并成为动物和植物的共同祖先。在 1.6 Ga 之后, 次级内共生事件发生, 蓝细菌被真核生物吞噬形成叶绿体, 生物界由此分化成动物、植物和原核生物三界^[6]。在各物种共同进

基金项目: 国家重点研发计划(2021YFC2701900, 2021YFC2701903); 国家自然科学基金(82170869)

作者简介: 王瑞(1996—), 男, 助理研究员, 博士, 主要研究为代谢性疾病的精准防治。

通信作者: 郭锡熔, E-mail: xrguo@shsmu.edu.cn

化的数百万年期间,由于生态系统的相互关联,尤其是在表现出共栖、共生或寄生的生态系统中,不同生物(如哺乳动物、植物、真菌和细菌)之间频繁发生物质的跨物种传输^[7-8]。水平基因转移是最常见的跨物种传输方式,遗传物质在物种间的无性别运动,是原核生物和真核生物基因组的重要进化力量。许多微生物能够从环境中吸收 DNA 并进化出特定机制在同源微生物之间转移 DNA,病毒介导部分共生体间的水平基因转移,而 Mavericks 和类似具有病毒特性的转座子介导其他真核动物谱系(包括脊椎动物)的水平基因转移^[9]。然而,在不改变基因组信息的情况下,生物之间还能够通过其他物质的跨物种传输实现跨物种通讯。

2 不同物质的跨物种传输

2.1 microRNA 的跨物种传输 microRNA 是一类非编码的、高度保守的 18-24 核苷酸的单链 RNA,其能够通过切割 mRNA 或抑制 mRNA 翻译来调节靶基因表达,从而在广泛的物种相互作用中发挥至关重要的作用^[7]。金银花编码的非典型 microRNA2911 能够在汤剂中稳定存在并进入小鼠的外周血和肺中,显著抑制 H1N1 等多种病毒的复制并挽救病毒感染引起的小鼠死亡^[10]。植物还能够通过干预肠道菌群治疗疾病,例如生姜分泌的纳米颗粒优先被鼠李糖乳酸杆菌吸收,其中的 mdo-miR7267-3p 靶向单加氧酶 ycnE 提升吡嗪-3-甲醛水平,从而诱导白细胞介素-22 产生并缓解小鼠结肠炎^[11]。菟丝子在寄生拟南芥时会在吸器处积累大量 microRNA,这些 microRNA 靶向宿主防御机制等信号通路并降低宿主 mRNA 积累,作为毒力因子重塑宿主基因表达从而对寄生生物自身有利^[12]。不仅如此,植物还能向周围环境中分泌 microRNA,外源 microRNA 能够在邻近的植物中诱导转录后基因沉默^[13]。以上研究表明,以 miRNA 为代表的信号分子是同一生态系统中不同物种之间跨物种传输的关键物质。

2.2 同工酶的跨物种传输 在人类进化过程中部分基因簇丢失或者沉默成为假基因,肠道微生物群可以通过产生与宿主功能相似的酶(同工酶)来调节宿主的生理和病理状态。高脂饮食使得拟杆菌属产生的二肽基肽酶 4(DPP4)能够穿越肠道屏障,降低小鼠胰高血糖素样肽-1(GLP-1)活性并损害葡萄糖稳态^[14]。在尿酸酶缺乏的小鼠中,广泛分布于肠道菌群厌氧细菌的尿酸降解基因簇使其能够将尿酸代谢为黄嘌呤或短链脂肪酸,这对于维持血清低尿酸

水平、降低痛风风险至关重要^[15]。类似地,家蚕肠道中存在一种黄假单胞菌,其能够降解并利用桑树产生的毒性次级代谢物 1-脱氧诺吉霉素作为唯一能量来源,从而增强宿主对毒性次级代谢物的抗性并促进宿主生长^[16]。RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RDR)存在于几乎所有真核生物中,但在具备二次免疫系统的脊椎动物中丢失。通过腺相关病毒传递基因或者纳米颗粒递送蛋白,拟南芥和水稻来源的 RDR 能够识别并修饰脊椎动物肿瘤细胞中 AGO2 缺失的 miRNA 双链,恢复其 2 核苷酸的悬空结构和 AGO2 装载效率,从而提高全局 miRNA 表达并特异性抑制癌细胞周期和增殖^[17]。随着 CRISPR/Cas 基因编辑系统及纳米颗粒递送等技术的飞速发展,跨物种传输已成功应用于基础研究和转化医学,不同生物间功能相近但有所差异的同工酶提供了丰富的资源库,具备着极大的转化医学应用价值。

2.3 代谢物的跨物种传输 代谢物和信息化学物质是种内和跨物种交流广泛使用的语言,存在于互利共生、偏利共生、拮抗、寄生和竞争等多种共生关系中。细菌膜囊泡含有特定的生物活性分子,能够以高浓度和受保护的方式将多种细菌代谢产物递送到远程靶细胞中,是介导毒力、营养获取、细菌竞争、应激反应、水平基因转移、宿主生存和细胞间通讯等生物过程的重要生物载体^[18]。几丁质单胞菌 LY03 可分泌大量细菌膜囊泡,包裹黄绿色素和 Tamb-jamine LY2 等杀藻效应物,以及铁和 DNA 等促进生长效应物穿透藻类细胞膜屏障,递送到目标藻细胞并调节菌-藻跨界互作^[18]。铜绿假单胞菌分泌天青蛋白优先进入人类癌细胞,不仅促进癌细胞分泌醛缩酶 A 以响应铜绿假单胞菌及天青蛋白的物理接近,还与肿瘤抑制蛋白 p53 结合并诱导胱天蛋白酶介导的细胞凋亡,从而通过宿主-细菌共生互惠作用辅助宿主肿瘤稳态防御系统^[19]。类似地,在寄生关系中,哺乳动物宿主来源的干扰素- γ 会随血液被蜱虫摄入,促进肩突硬蜱受体 Dome1 介导的 JAK-STAT 通路激活,不仅促进肠道细胞的再生和增殖,增强蜱虫免疫反应,还通过 Hedgehog 和 Notch-Delta 信号网络控制硬蜱的器官发育^[20]。根据 ATP 作为细胞生物过程的“能量货币”和 NADPH 作为关键电子供体为合成代谢提供还原力这一通用准则,陈鹏飞等^[21]使用软骨细胞膜对菠菜类囊体进行封装,使其能够通过膜融合进入软骨细胞并避免溶酶体降解。在暴露于光照后,类囊体原位增加细胞内 ATP 和 NADPH 水平,改善变性软骨细胞的合成代谢,以改善软骨稳态并防止骨关节炎的病理进

展。该研究证实了植物来源光合系统跨物种调控动物细胞代谢的可行性,为人工改造囊泡等生物有机体和复合生物材料跨物种传输代谢物以治疗肥胖等疾病提供了参考。

3 肥胖中的跨物种传输事件

肥胖是能量摄入超过能量消耗产生的脂肪堆积,可通过调节白色脂肪组织或棕色脂肪组织的产热途径提高能量耗散进行防治。在调节宿主代谢和能量平衡的不同环境因素中,肠道菌群目前被认为是关键因素之一,肠道菌群的部分膜成分(即脂多糖)及其代谢物(如短链脂肪酸、内源性大麻素、胆汁酸、芳烃受体配体和色氨酸衍生物)可调节白色脂肪组织棕色化及棕色脂肪组织活性^[22]。吴超等^[23]从 631 名肥胖受试者中鉴定出致胖菌——巨单胞菌属(*Megamonas*),其能够编码肌醇降解相关酶以降解肌醇,从而增强人体脂质吸收并促进肥胖。*Fusimonas intestini* 在肥胖和高血糖人类和小鼠中高度定植,高脂饮食诱导微生物中脂质生产基因(如脂肪酸代谢调节因子 *fadR*)的表达,其产生的饱和脂肪酸和反式不饱和脂肪酸增加,不仅促进饮食诱导的肥胖,还破坏肠上皮完整性引发代谢内毒素血症^[24]。高脂饮食在增加厚壁菌门相对丰度的同时,减少拟杆菌门的相对丰度,二者的比例被认为是宿主代谢性疾病的关键生物标志物^[25]。在机制层面,约氏乳杆菌和格氏乳杆菌能够改善西方饮食引起的肝细胞线粒体肿胀,恢复脂肪酸 β 氧化及胆固醇代谢,从而改善脂质代谢并减轻西方饮食诱导的糖尿病,这可能是通过增加血清谷胱甘肽和胆红素水平实现的^[26]。此外,硝酸盐是饮食中绿叶蔬菜的主要成分,在输送到下胃肠道后可影响肠道微生物群落及其功能,确保细菌代谢物(如病原体相关分子模式和短链脂肪酸等)的产生,这些代谢物进一步被宿主受体(如 toll 样受体和甲酰基肽受体等)识别从而激活局部信号通路^[27]。总之,饮食诱导的肠道菌群变化主要通过微生物代谢物调节宿主糖脂代谢,从而影响肥胖的发生发展。

除代谢物之外,同工酶成为新型肠道菌群调控肥胖相关代谢性疾病的重要媒介。GLP-1 在调节代谢和饱腹感等生理活动中具有广泛作用,肠道菌群中拟杆菌属可产生同工酶 DPP4,降解肠道屏障受损小鼠的 GLP-1 活性并损害葡萄糖稳态,使得菌群来源同工酶 DPP4 成为肥胖及糖尿病的重要干预靶点^[14]。水稻 MIR168a 是中国人血清中含量最高的外源植物 microRNA 之一,MIR168a 可结合人/小

鼠低密度脂蛋白受体衔接蛋白 1 (LDLRAP1) mRNA,抑制肝脏 LDLRAP1 表达减少小鼠血浆中低密度脂蛋白的去除,从而调控动物的脂蛋白代谢并对肥胖的发生发展产生潜在影响^[28]。胞外囊泡同样介导了哺乳动物与其他生物间的跨界交流,坚果来源的 miR-159a 和 miR-156c 可借由胞外囊泡,降低哺乳动物 TNF 受体超家族成员 1a 蛋白并抑制脂肪细胞 TNF- α 信号通路,从而减少脂肪组织促炎细胞因子并有效改善肥胖的低炎症状态^[29]。而乳源胞外囊泡含有 miR-148a、miR-21 和 miR-29b,通过抑制靶基因 *WNT1*、*AP-1* 和 *BCKD* 表达促进脂肪生成,从而影响肥胖和 2 型糖尿病发生^[30]。

母乳不仅提供高质量营养,还通过传递免疫细胞和保护性分子(包括抗体、细胞因子、抗菌肽、乳铁蛋白和补体)赋予被动免疫,是婴儿肠道菌群组成的重要调控物质^[31]。肠道菌群在生命早期 1~3 年趋于稳定,饮食结构中外源物质接替成为调控儿童期菌群结构的重要因素^[32]。肥胖发生发展过程中的跨物种传输事件并不仅仅由肠道菌群及其代谢物介导,同工酶和 microRNA 的跨物种传输及其跨物种调控肥胖进程的机制仍有待深入研究。

4 展望

肥胖起源于生命早期,母乳喂养及随后的营养结构是形成肠道微生物群的重要影响因素,发育中的肠道微生物群可跨物种调控人体营养获取、能量调节和脂肪储存^[33]。微生物、植物可通过直接分泌与动物进行物质的跨物种传输;此外,包裹着核酸、蛋白质、小分子代谢物等活性物质的胞外囊泡作为纳米至微米级载体连接不同细胞和物种之间的通讯^[34]。叶绿体在软骨细胞中跨物种调节合成代谢已经展示了胞外囊泡介导的物质跨物种传输潜力^[21],未来,通过人工调节肠道菌群结构或改造胞外囊泡等跨物种传输途径,递送 microRNA、同工酶、代谢物等信息分子对人体代谢进行精准调控,可为理解物质跨物种传输的机理和防治儿童肥胖等代谢性疾病提供科学依据和有效手段。

参考文献

- [1] Caprio S, Santoro N, Weiss R. Childhood obesity and the associated rise in cardiometabolic complications [J]. Nat Metab, 2020, 2(3): 223-232.
- [2] Kansra AR, Lakkunarah S, Jay MS. Childhood and adolescent obesity: A review[J]. Front Pediatr, 2021, 8: 581461.
- [3] Nixon CA, Moore HJ, Douthwaite W, et al. Identifying effective behavioural models and behaviour change strategies underpinning preschool-and school-based obesity prevention

- interventions aimed at 4-6-year-olds: A systematic review [J]. *Obes Rev*, 2012, 13: 106-117.
- [4] Blüher M. Obesity: Global epidemiology and pathogenesis [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(5): 288-298.
- [5] Derrien M, Alvarez AS, de Vos WM. The gut microbiota in the first decade of life[J]. *Trends Microbiol*, 2019, 27(12): 997-1010.
- [6] Meyerowitz EMJ S. Plants compared to animals: The broadest comparative study of development[J]. *Science*, 2002, 295(5559): 1482-1485.
- [7] Li Y, Teng Z, Zhao D. Plant-derived cross-kingdom gene regulation benefits human health[J]. *Trends Plant Sci*, 2023, 28(6): 626-629.
- [8] Delaux PM, Schornack S. Plant evolution driven by interactions with symbiotic and pathogenic microbes[J]. *Science*, 2021, 371(6531): eaba6605.
- [9] Widen SA, Bes IC, Koresheva A, et al. Virus-like transposons cross the species barrier and drive the evolution of genetic incompatibilities [J]. *Science*, 2023, 380 (6652): eade0705.
- [10] Zhou Z, Li X, Liu J, et al. Honeysuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses[J]. *Cell Res*, 2014, 25(1): 39-49.
- [11] Teng Y, Ren Y, Sayed M, et al. Plant-derived exosomal microRNAs shape the gut microbiota[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(5): 637-652.
- [12] Shahid S, Kim G, Johnson NR, et al. MicroRNAs from the parasitic plant *Cuscuta campestris* target host messenger RNAs[J]. *Nature*, 2018, 553(7686): 82-85.
- [13] Betti F, Ladera-Carmona MJ, Weits DA, et al. Exogenous miRNAs induce post-transcriptional gene silencing in plants [J]. *Nat Plants*, 2021, 7(10): 1379-1388.
- [14] Wang K, Zhang Z, Hang J, et al. Microbial-host-isozyme analyses reveal microbial DPP4 as a potential antidiabetic target[J]. *Science*, 2023, 381(6657): eadd5787.
- [15] Liu Y, Jarman JB, Low YS, et al. A widely distributed gene cluster compensates for uricase loss in hominids[J]. *Cell*, 2023, 186(16): 3400-3413.
- [16] Zhang N, Qian Z, He J, et al. Gut bacteria of lepidopteran herbivores facilitate digestion of plant toxins[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(42): e2412165121.
- [17] Qi Y, Ding L, Zhang S, et al. A plant immune protein enables broad antitumor response by rescuing microRNA deficiency[J]. *Cell*, 2022, 185(11): 1888-1904.
- [18] Li Y, Wang Y, Lin X, et al. Algicidal bacteria-derived membrane vesicles as shuttles mediating cross-kingdom interactions between bacteria and algae[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(32): eadn4526.
- [19] Choi JK, Naffouje SA, Goto M, et al. Cross-talk between cancer and *Pseudomonas aeruginosa* mediates tumor suppression[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 16.
- [20] Rana VS, Kitsou C, Dutta S, et al. Dome1-JAK-STAT signaling between parasite and host integrates vector immunity and development[J]. *Science*, 2023, 379(6628): eabl3837.
- [21] Chen P, Liu X, Gu C, et al. A plant-derived natural photosynthetic system for improving cell anabolism[J]. *Nature*, 2022, 612(7940): 546-554.
- [22] Cani PD, Van Hul M. Gut microbiota in overweight and obesity: Crosstalk with adipose tissue[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(3): 164-183.
- [23] Wu C, Yang F, Zhong H, et al. Obesity-enriched gut microbe degrades myo-inositol and promotes lipid absorption [J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(8): 1301-1314.
- [24] Takeuchi T, Kameyama K, Miyauchi E, et al. Fatty acid overproduction by gut commensal microbiota exacerbates obesity[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(2): 361-375.
- [25] Fan Y, Qin M, Zhu J, et al. MicroRNA sensing and regulating microbiota-host crosstalk via diet motivation[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 64(13): 4116-4133.
- [26] Rodrigues RR, Gurung M, Li Z, et al. Transkingdom interactions between *Lactobacilli* and hepatic mitochondria attenuate western diet-induced diabetes[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 101.
- [27] Rocha BS, Laranjinha J. Nitrate from diet might fuel gut microbiota metabolism: Minding the gap between redox signaling and inter-kingdom communication[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 149: 37-43.
- [28] Zhang L, Hou D, Chen X, et al. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: Evidence of cross-kingdom regulation by microRNA [J]. *Cell Res*, 2011, 22(1): 107-126.
- [29] Aquilano K, Ceci V, Gismondi A, et al. Adipocyte metabolism is improved by TNF receptor-targeting small RNAs identified from dried nuts [J]. *Commun Biol*, 2019, 2(1): 317.
- [30] Zhang JY, Ren CQ, Cao YN, et al. Role of MicroRNAs in dietary interventions for obesity and obesity-related diseases [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(40): 14396-14412.
- [31] Xu D, Zhou S, Liu Y, et al. Complement in breast milk modifies offspring gut microbiota to promote infant health [J]. *Cell*, 2024, 187(3): 750-763.
- [32] Yang Z, Yang M, Deehan EC, et al. Dietary fiber for the prevention of childhood obesity: A focus on the involvement of the gut microbiota[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2387796.
- [33] Forbes JD, Azad MB, Vehling L, et al. Association of exposure to formula in the hospital and subsequent infant feeding practices with gut microbiota and risk of overweight in the first year of life [J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(7): e181161.
- [34] Woith E, Fuhrmann G, Melzig MF. Extracellular vesicles—connecting kingdoms[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5695.