

· 中青年学者论坛 ·



章卫平 海军军医大学基础医学院病理生理学教研室主任、教授，博士生导师。2002—2005年于美国哈佛大学公共卫生院从事博士后研究。主要从事内分泌与代谢性疾病的病理生理机制研究，先后承担国家重点研发计划、国家高技术研究发展计划（863计划）、国家重点基础研究发展计划（973计划）、国家自然科学基金杰出青年科学基金、国家自然科学基金重点项目等国家级基金课题10余项，在包括 *Gastroenterology*、*Circulation Research*、*Hepatology*、*PNAS*、*Nature Communications* 和 *eLife* 等在内的SCI收录期刊发表学术论文70余篇，入选国家“万人计划”科技创新领军人才、新世纪国家百千万人才工程国家级人选、科技部中青年科技创新领军人才和上海市科技创新领军人才。

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240836

饮食模式影响肠道干细胞功能的研究进展

闫学德，曹冬梅，章卫平*

海军军医大学（第二军医大学）基础医学院病理生理学教研室，上海 200433

[摘要] 肠道干细胞（ISC）是位于肠道隐窝中的一群具有自我更新和多向分化能力的细胞，在维持肠上皮稳态和损伤修复中发挥重要作用。近年来，随着新型ISC及其相关标志物的不断发现，ISC迁移与再生模型得以进一步完善，极大地推动了相关领域的研究进展。饮食可通过调节肠上皮稳态影响机体代谢，重要机制之一是通过干细胞巢调控ISC的糖脂和能量代谢。本文总结了经典的和新发现的ISC的生物学特征，并分析了常见营养素和不同饮食模式对ISC的影响，为肠道慢性疾病的精准营养预防和治疗提供思路。

[关键词] 小肠；干细胞；膳食；干细胞巢；再生

[引用本文] 闫学德,曹冬梅,章卫平. 饮食模式影响肠道干细胞功能的研究进展[J]. 海军军医大学学报,2025,46(5): 559-566. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240836.

Dietary regulation of intestinal stem cells: research progress

YAN Xuede, CAO Dongmei, ZHANG Weiping*

Department of Pathophysiology, College of Basic Medical Sciences, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Intestinal stem cells (ISCs), locating at the base of intestinal crypts and pivotal in orchestrating the homeostasis and damage repair of the intestinal epithelium, are characterized by their self-renewal and multipotential differentiation capabilities. With the continuous discoveries of new ISCs and related markers, the ISC migration and regeneration model has been further improved, greatly promoting the research in related fields. Diet can regulate ISC glycolipid and energy metabolism through influencing the stem cell niche, subsequently modulating overall metabolism. This paper summarizes the biological features of both classical and newly discovered ISCs, and analyzes the effects of common nutrients and different dietary patterns on ISCs, hoping to provide insights for the precise nutrition prevention and treatment of chronic intestinal diseases.

[收稿日期] 2024-12-09

[接受日期] 2025-03-04

[基金项目] 国家重点研发计划重点专项(2019YFA0802500)。Supported by Key Project of National Key Research and Development Plan (2019YFA0802500)。

[作者简介] 闫学德,硕士生,助教. E-mail: yxdnmu@163.com

*通信作者(Corresponding author). E-mail: zbtb20@aliyun.com

[Key words] small intestine; stem cells; diet; stem cell niche; regeneration

[Citation] YAN X, CAO D, ZHANG W. Dietary regulation of intestinal stem cells: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(5): 559-566. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240836.

肠道上皮完整性和再生能力依赖于肠道干细胞 (intestinal stem cell, ISC) 的增殖和分化。ISC 是位于肠道隐窝中的一群具有自我更新和多向分化能力的细胞, 隐窝基底柱状细胞 (crypt base columnar cell, CBC) 和标签保留细胞 (label-retaining cell, LRC) 是最经典的 ISC 群。近年来, 随着单细胞测序和类器官等技术的进步, 多种新型 ISC 被鉴定出来, 如再生干细胞 (revival stem cell) 和表达成纤维细胞生长因子结合蛋白 1 (fibroblast growth factor binding protein 1, *Fgfbp1*) 的干细胞等^[1-2]。这些不同类型的 ISC 会根据局部环境的动态变化表现出独特的转录组特征, 以支持小肠强大的自我更新和再生能力。

随着“精准营养”理念的日益兴起, 探索并利用营养素的作用机制以预防和治疗慢性疾病, 正逐渐成为研究热点^[3]。肠道上皮作为吸收营养物质、抵御外来病原侵害、首过代谢的重要组织, 其对肠道慢性和复发性疾病的抗性依赖于 ISC 的正常增殖和分化^[4]。尽管碳水化合物、脂肪等营养素的过量摄入及短期禁食等饮食模式都会对肠道稳态产生影响, 但不同饮食要素 (如饮食节律、宏观营养素组成和热量摄入量等) 如何调控 ISC 的糖脂和能量代谢进而影响肠道稳态, 其机制仍有待深入研究。

1 ISC 概述

1.1 ISC 微环境

ISC 位于由帕内特细胞 (Paneth cell) 和间充质细胞构成的肠腔空间凹陷中。该结构有效隔离了 ISC 与肠腔的直接接触, 为其提供了相对稳定的微环境。人们通常将支持干细胞的微环境称为干细胞巢 (stem cell niche)。干细胞巢对 ISC 的增殖和分化命运决定至关重要, ISC 是保留干性还是参与细胞分化, 主要由细胞所处位置和微环境所决定, 而非细胞自主决定^[5]。在稳态条件下, ISC 脱离干细胞巢后, 其富含亮氨酸重复序列 G 蛋白偶联受体 5 (leucine-rich repeat containing G protein-coupled receptor 5, *Lgr5*) 转录水平随之下降, 并进入细胞谱系分化^[6]。

肠内营养素和肠道微生物代谢物等多种信号可通过直接和间接的方式调控干细胞巢内的微环

境。帕内特细胞除了参与肠道先天免疫防御和 ISC 营养作用外, 近年的研究显示, 其能够感知外界营养的变化并通过分泌乳酸^[6]或环腺苷二磷酸核糖 (cyclic adenosine diphosphate ribose, cADPR)^[7], 帮助 *Lgr5*⁺ CBC 响应外界代谢和营养物质变化。间充质细胞可分化为多种细胞类型, 包括内皮细胞、神经细胞、平滑肌细胞及免疫细胞等, 它通过分泌特定因子在维持隐窝微环境稳态和促进黏膜修复中发挥重要作用。如, 表达血小板源性生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α , *Pdgfr α*)、叉头框蛋白 L1 (forkhead box L1, *Foxl1*) 或胶质瘤相关癌基因锌指蛋白 1 (glioma-associated oncogene 1, *Gli1*) 的间充质细胞均分泌 Wnt 信号通路蛋白和特异性顶部盘状底板反应蛋白 3 (roofplate-specific spondin 3, RSPO3)^[8-10], 而表达 CD34 的间充质细胞则分泌 Wnt2b、RSPO1 及骨形态发生拮抗蛋白 1 (gremlin 1, GREM1), 共同维持微环境稳态, 并有助于促进肠道炎症及损伤后的修复^[11]。表达瘦素受体的间充质细胞则能感知饮食变化, 通过调节细胞群数量及分泌胰岛素样生长因子, 在高脂饮食或禁食后影响 ISC 及祖细胞的增殖和再生能力^[12]。高脂饮食中的脂肪酸也能直接进入 ISC, 激活其 Wnt 信号通路, 增强 ISC 的增殖能力^[1-2]。

1.2 ISC 的种类

干细胞是一群具有自我更新和多向分化潜能的细胞。20 世纪 50 年代, 人们就已经认识到 ISC 位于肠道隐窝中, 但并未明确 ISC 特征细胞群。20 世纪 70 年代, 研究人员通过氚标记胸腺嘧啶核苷 (tritiated thymidine, ³H-TdR) 掺入法, 在 +4 位置 (位于隐窝基底上方第 4 个帕内特细胞的位置, 下同) 发现了一群被显著标记、周期进程缓慢的细胞, 命名为 LRC 或称静息干细胞 (quiescent stem cell)^[13]。2008 年, 研究人员使用细胞谱系示踪的方法, 鉴定出 +4 位置干细胞的特异性标志物 *Bmi1*^[14]。*Bmi1* 基因属于多梳家族蛋白 (polycomb group, PcG) 基因家族, 是多梳抑制复合体 1 (polycomb repressive complex 1, PRC1) 成员, 在十二指肠和空肠前段隐窝 +4 位置细胞中表达^[14]。在肠道受到辐射损伤或 CBC 消融

后,原本静止的 *Bmi1*⁺细胞可以快速增殖,分化出包括CBC在内的所有类型的上皮细胞,并占据完整的隐窝-绒毛结构^[15-16]。富亮氨酸的重复序列和免疫球蛋白样结构域1 (leucine rich repeats and immunoglobulin like domains 1, *Lrig1*) 等也被报道可以标记+4位置的干细胞^[17-19]。然而,近年来研究发现,+4位置的细胞同时表达较高水平的 *Lgr5* 和分泌细胞标记基因^[20],这使得人们难以确认+4位置的细胞是否为独立于 *Lgr5*⁺ CBC 的干细胞群。

同一时期,Cheng等^[21-22]利用³H-TdR追踪发现隐窝基底部帕内特细胞之间还存在一群被轻度标记的快速增殖的CBC。为了寻找CBC是真正ISC的直接证据,Barker和Clevers^[23]在2007年利用 *Lgr5*-EGFP-ires-CreERT2/Rosa26RlacZ 小鼠模型进行谱系追踪实验,发现 *Lgr5* 可以特异性标记CBC,证实 *Lgr5*⁺ CBC 具有长期自我更新和分化成所有类型肠道上皮细胞的多向分化能力,且细胞周期较短,是参与肠稳态下肠上皮更新的真正ISC,并对通过DNA标签长期保留来识别干细胞的方法提出质疑。2009年,Sato等^[24]利用体外三维培养系统,成功将单个 *Lgr5*⁺ CBC 在体外培养成肠道类器官,进一步推动了ISC和其他成体干细胞研究的快速发展。此外,陆续发现的嗅觉调节素4 (olfactomedin-domain 4, *Olfm4*)、Achaete-scute 家族 bHLH 转录因子2 (Achaete-scute family bHLH transcription factor 2, *Ascl2*) 也常被用来鉴定CBC。然而,随着单细胞测序技术的进步,研究发现 *Lgr5*⁺ 细胞并非单一细胞群,其中包括少量分泌细胞群,如 *Lgr5*⁺ 帕内特细胞前体细胞 (Paneth cell precursor)、成熟肠内分泌细胞 (enteroendocrine cell) 及肠道簇细胞 (Tuft 细胞) 等^[25]。尽管如此, *Lgr5* 作为CBC的标志物仍被广泛接受。

近年来,研究人员关注到一些早期分化的祖细胞如表达肠碱性磷酸酶 (alkaline phosphate intestinal, *Alpi*) 的吸收祖细胞、表达 δ 样蛋白1 (Delta-like 1, *Dll1*) 或无调性 bHLH 转录因子1 (atonal bHLH transcription factor 1, *Atoh1*) 的分泌祖细胞、表达溶菌酶 (lysozyme 1, *Lyz1*) 的帕内特细胞^[26-28]等,在ISC损伤之后可以经历去分化过程,逆行进入干细胞巢,逆分化成干细胞样细胞 (stem-like cell),形成新的 *Lgr5*⁺ CBC 并参与组织修复再生。

2019年,Ayyaz等^[1]发现肠道稳态下存在极少

量的表达簇集素 (clusterin, *Clu*) 的细胞,在肠道损伤再生时受 Hippo/Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 信号调控而大量扩增,将其命名为“再生干细胞”。2024年,Malagola等^[25]进一步明确, *Clu*⁺ 细胞实际是肠道损伤后存活的ISC和早期祖细胞,而非静息干细胞。*Clu* 编码的分泌蛋白可以标记损伤后出现的再生干细胞,其特征是能够被诱导表达胚胎样转录组。在CBC受损丢失后, *Clu*⁺ 细胞能够分化补充CBC并促进肠道再生。*Clu* 敲除可显著抑制肠道损伤后的再生能力。区别于 *Lgr5*⁺ CBC 对 Wnt 信号通路的依赖, *Clu*⁺ 细胞的重编程过程主要依赖 TGF 和 Hippo/YAP 信号通路,抑制这些通路会降低 *Clu* 表达并损害肠道再生^[1,29]。

2024年,Capdevila等^[2]发现在隐窝峡部有一群可以被 *Fgfbp1* 特异性标记且明显区别于 *Lgr5*⁺ ISC 的细胞群,称为 *Fgfbp1*⁺ 上隐窝干细胞池或峡部祖细胞。*Fgfbp1*⁺ 细胞可以在小肠上皮中稳定存在,能增殖分化成 *Lgr5*⁺ CBC 和所有类型肠道上皮细胞,参与肠道上皮稳态维持和CBC消失后的再生。*Fgfbp1* 敲除会导致小肠缩短、隐窝结构丧失及 *Lgr5*⁺ 细胞的丢失。研究人员还认为,既往所谓的“+4位置细胞”实际是 *Fgfbp1*⁺ 细胞和 *Lgr5*⁺ 细胞之间的转换状态^[2]。

2 ISC 再生模型

关于ISC在隐窝内的定位主要有两种观点。一种观点是Cheng等^[21-22,30]在1974年提出的“干细胞区” (stem cell zone) 模型:ISC位于隐窝基底部,产生的子代细胞在+5位置附近形成各群细胞分化的共同起点。另外一种观点是Potten等^[31]在1978年提出的+4位置干细胞模型:ISC位于隐窝基底部+4位置,前3个细胞位置被分化成熟的帕内特细胞占据;受损的ISC会被分裂出的前2~3代的过渡扩增细胞 (transit amplifying cell, TA 细胞) 所取代,并在恢复干性的同时回到+4位置 (图1A)。然而,由于没有特异性的ISC标志物,这两种观点一直存在争议。直到2007、2008年陆续鉴定出CBC标志物 *Lgr5*、+4位置细胞标志物 *Bmi1*,才逐渐形成经典的 *Lgr5* 干细胞模型^[16]。

Lgr5 干细胞模型是理解肠道稳态维持的经典模型 (图1B)。在肠稳态情况下, *Lgr5*⁺ CBC 每

24 h 分裂 1 次, 沿隐窝-绒毛轴不断向上迁移, 产生 TA 细胞, 包括分泌系祖细胞和吸收系祖细胞。TA 细胞每 12 h 分裂 1 次, 并在迁移过程中不断分裂和分化。在这一迁移过程中, *Lgr5* 的表达逐渐减少, 最终在祖细胞和成熟的吸收细胞、分泌细胞中沉默表达。而在肠道损伤再生过程中, 缺失的 *Lgr5*⁺

CBC 可由其他类型细胞补充^[5,25]。一方面, +4 位置细胞可以被激活, 重新进入细胞周期, 成为快速增殖的干细胞群, 介导肠道损伤再生; 另一方面, 早期分化的祖细胞, 如 *Alpi*⁺ 吸收祖细胞、*Dll1*⁺ 或 *Atoh1*⁺ 分泌祖细胞、*Lyz1*⁺ 帕内特细胞^[26-27] 等, 可以逆分化形成新的 *Lgr5*⁺ CBC (图 1B)。

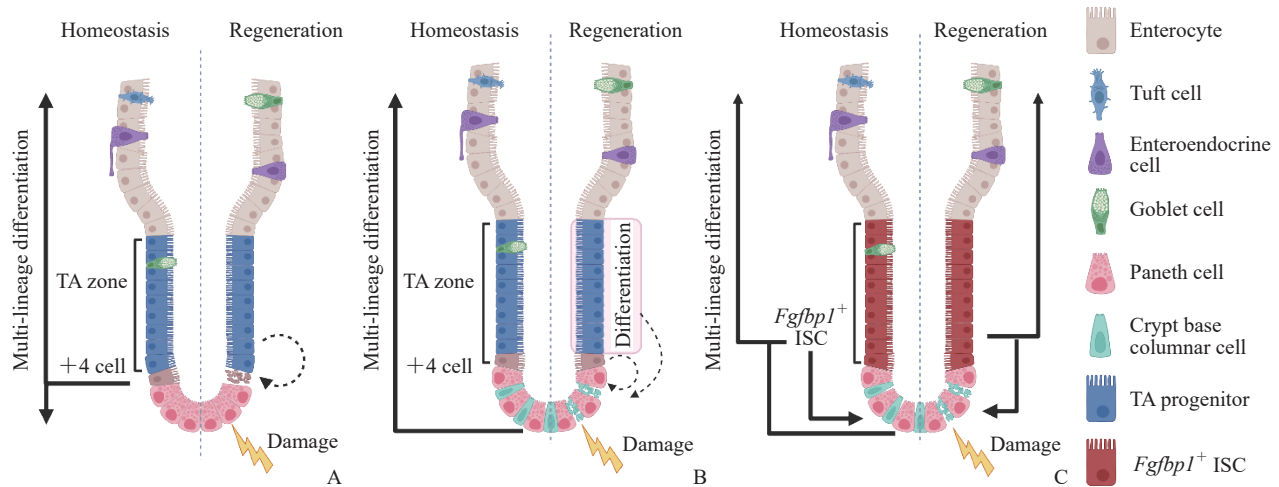


图 1 ISC 再生模型示意图
Fig 1 ISC regeneration model

A: +4 position stem cell model; B: *Lgr5*⁺ stem cell model; C: Upper crypt zone stem cell model. ISC: Intestinal stem cell; *Lgr5*: Leucine-rich repeat containing G protein-coupled receptor 5; *Fgfbp1*: Fibroblast growth factor binding protein 1; TA: Transit amplifying.

Lgr5 干细胞模型作为经典模型, 其调控机制已被广泛研究, 其中 Wnt 和 Notch 信号通路在该模型中起着关键的调控作用。Wnt 信号通路是调控 ISC 增殖活性的关键信号, 与肠道肿瘤的发生发展密切相关。在隐窝基底底部, 帕内特细胞和间充质细胞通过分泌 Wnt3a、Wnt6 和 Wnt9b 等 Wnt 通路的配体, 维持 CBC 的高 Wnt 信号微环境。研究表明, 在肠道发育阶段抑制 Wnt 信号, 如异位表达分泌型糖蛋白 Dickkopf 1 (DKK1), 会抑制 ISC 增殖, 导致绒毛隐窝结构缺失和分泌细胞分化减少^[32]; 相反, 通过注射 RSPO1 激活 Wnt 信号可以促进小肠和结肠增长, 并增加隐窝中增殖细胞及 *Lgr5*⁺ CBC 数量^[33]。Notch 信号通路主要调节 ISC 增殖与分化命运, 在肠道再生中尤为重要。CBC 的 Notch 受体 (Notch1 和 Notch2) 与帕内特细胞分泌的配体 (DLL1 和 DLL4) 相互作用, 维持 CBC 的增殖能力^[34]。抑制 Notch 信号通路会减少 CBC 数量并促进细胞凋亡, 同时降低类器官形成的能力, 但也会使祖细胞增多并提前分化为特定分泌细胞^[34-36]。在肠道损

伤再生过程中, Notch 通路的激活是必需的, 但其激活机制并不十分清楚。Taniguchi 等^[37] 发现, 在炎症性肠病中, Hippo 信号通路的关键转录共激活蛋白 YAP 与 Notch 信号通路相互激活, 促进增殖细胞群的扩增, 有助于改善肠道的屏障功能。尽管如此, Notch 通路的激活机制及其与其他信号的交互在损伤修复中的具体作用仍需进一步研究。

2024 年, Capdevila 等^[2] 提出了一个新的 ISC 稳态和再生模型 (图 1C)。*Fgfbp1*⁺ 细胞位于隐窝 +4 到 +13 区域, 与 *Lgr5*⁺ CBC 共同构成肠道的双干细胞池。*Fgfbp1*⁺ 细胞具有沿着隐窝-绒毛双向分化的特点, 除了可以产生所有类型的上皮细胞, 还可以向下产生 *Lgr5*⁺ CBC。这与 Azkanaz 等^[5] 2022 年观察到的由 Wnt 信号驱动的反向细胞运动 (Wnt-driven retrograde cell movement) 现象一致, 即一些远离隐窝基底部的 ISC 可以向下迁移成为 *Lgr5*⁺ CBC。此外, 研究人员设计了一套干性潜能的评价指标, 发现具有最高干性潜能评分的 *Fgfbp1*⁺ 细胞并不在具有高 Wnt 信号的隐窝基底底部。这与

传统观点并不完全一致,表明尽管 Wnt 信号通路对激活 ISC 的正常功能至关重要,但 ISC 干性潜能的维持可能还需要其他信号通路的协同调控^[2,25]。

3 营养素代谢对 ISC 的影响

3.1 不同营养素对 ISC 功能的影响 高脂饮食是指脂肪供能占总能量摄入 30%~70% 的饮食模式。长期高脂饮食可导致肥胖,并与 2 型糖尿病、高胆固醇血症及癌症等疾病密切相关。成年小鼠高脂饮食喂养 2 个月^[38]或 9~14 个月^[39]都能增加 ISC 数量。一方面,高脂饮食中的脂肪酸通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (peroxisome proliferator-activated receptor δ , PPAR δ)^[39]和糖原合酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β) 磷酸化^[38],促进 Wnt 通路中的 β -联蛋白 (β -catenin) 入核,激活下游靶基因。被 β -catenin 激活的靶蛋白中包括了 Notch 信号配体 JAG1 和 JAG2,表明 Notch 信号通路可能参与了高脂饮食促进 ISC 增殖的机制^[39]。另一方面,脂肪酸可通过增强 CBC 和祖细胞的脂肪酸氧化过程促进其增殖,而抑制肉碱棕榈酰基转移酶 1 (carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1) 逆转高脂饮食导致的 CBC 增殖能力增强^[40]。

高糖饮食是指 60%~70% 的能量来源于果糖、葡萄糖或蔗糖的饮食模式。果糖与葡萄糖同属六碳糖,并与胃肠道肿瘤、炎症性肠病的发生和进展密切相关^[41]。尽管学者通过体外实验发现葡萄糖可以促进小鼠肠隐窝细胞增殖^[42],但是在小鼠体内实验中,普食+高葡萄糖饮水(13%葡萄糖溶液)喂养 4 周会减少 CBC 数量,并促进分泌细胞的分化^[43]。在机制上,葡萄糖可以降低 ISC 中的 β -羟基丁酸水平,进而抑制 Notch 信号通路^[43]。已知小肠上皮细胞是果糖代谢的关键部位,然而有关果糖对 ISC 稳态的影响尚不清楚。2021 年, Taylor 等^[44]报道普食+高蔗糖饮水(25%蔗糖溶液,其中葡萄糖与果糖溶液的比例为 45 : 55)或普食+高果糖饮水(25%果糖溶液)喂养 4 周,都可以促进肠绒毛增长。进一步的机制研究发现,果糖代谢可以消耗大量 ATP 产生大量果糖-1-磷酸,促进脂肪酸合成,并诱导低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor 1, HIF1)的表达,提高缺氧环境下肠上皮细胞的存活率,促进小肠腺瘤和结肠肿瘤的进展^[44-45]。

生酮饮食最早是指一种高脂、低碳水的饮食方式,具有生成大量酮体、降低胰岛素水平、以脂肪酸代谢替代糖代谢的特点。用生酮饮食喂养成年小鼠 4~6 周,能够使 ISC 产生大量 β -羟基丁酸,抑制组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)的活性,减少其对 Notch 信号通路的抑制作用,从而增强小肠中的 Notch 信号,促使 CBC 和祖细胞数量增加^[43]。而在饮食中添加外源性酮体喂养成年小鼠 2 周后,可以通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路,促进酮体合成的关键酶羟甲基戊二酰辅酶 A 合酶 2 (hydroxymethylglutaryl-CoA synthase 2, HMGCS2)的表达,促进肠分泌细胞分化^[46]。

3.2 营养状态对 ISC 功能的影响 禁食(fasting)是指 12 h 至 3 周不等的摄入食物的行为。12~24 h 的短期禁食是目前常用策略,能够帮助细胞清理代谢废物和不健康细胞,改善生命质量。研究表明,禁食 24 h 并不会影响 ISC 和祖细胞的数量,但会促进 ISC 从血液中摄取脂肪酸,激活 PPAR δ 信号通路,增强脂肪酸氧化,促进 ISC 的类器官形成和再生能力^[47],这种促增殖效应不会增加肿瘤发生风险;而恢复进食后,可通过激活 PI3K-AKT-mTORC1 信号通路促进干细胞增殖,这种增殖能力的增强会增加肿瘤发生风险^[48]。当禁食超过 48 h,脂肪酸氧化过程会受到抑制,ISC 的数量显著减少,增殖和再生能力下降^[12,47]。

限制饮食(calorie restriction)是在不减少营养摄入的基础上,减少 40% 能量摄入的饮食策略。限制饮食能够通过帕内特细胞促进 ISC 增殖,但却会抑制肠上皮细胞分化和成熟,导致绒毛缩短、祖细胞减少;在机制上,成年小鼠 4~28 周的限制饮食会抑制帕内特细胞中的 mTORC1 通路,并增加骨髓基质细胞抗原 1 (bone marrow stromal cell antigen 1, *Bst1*) 基因的表达,将烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)转化为环腺苷二磷酸核糖(cyclic ADP ribose, cADPR)^[7]。cADPR 由帕内特细胞分泌,能够激活 CBC 中的 Ca^{2+} 信号通路。 Ca^{2+} 的释放进一步激活 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶(calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase, CAMKK),后者促进 AMP 活化的蛋白质激酶(AMP-activated protein

kinase, AMPK) 磷酸化和 NAD 依赖性去乙酰化酶 sirtuin 1 (SIRT1) 磷酸化, 进而使 mTORC1 通路下游的核糖体蛋白 S6 激酶 1 (ribosome protein subunit 6 kinase 1, S6K1) 磷酸化, 最终促进蛋白质合成和 CBC 增殖^[49]。

3.3 代谢通路对 ISC 功能的影响 mTORC1 信号通路是细胞感知能量营养状态、调控细胞代谢与生长的关键信号通路。mTORC1 通过磷酸化 S6K1 促进核糖体蛋白 S6 磷酸化, 推动蛋白质合成。mTORC1 在 ISC 和帕内特细胞中均有表达, 并且在 mTORC1 激活后, 帕内特细胞通过分泌 cADPR 调节 ISC 的增殖^[49]。

线粒体作为能量代谢的中心, 在调控干细胞的增殖和分化中发挥重要作用。尽管细胞的能量代谢通常受到微环境的影响, 但近年来的研究发现, ISC 中的能量代谢变化也能直接调控其增殖和分化命运。首先, 线粒体可通过影响糖酵解和非氧化代谢程序来调节 ISC 的增殖与分化。ISC 具有丰富的线粒体和较高的能量代谢活性, 同时也具备强大的糖酵解能力。敲除己糖激酶 2 限制糖酵解, 会同时抑制糖酵解和有氧氧化, 降低 ISC 的能量利用, 抑制 ISC 的类器官形成能力, 并促进其向分泌细胞的分化, 该过程可以通过额外补充乳酸得到逆转^[50]; 敲除丙酮酸载体限制丙酮酸进入线粒体参与三羧酸循环, 会导致脂肪酸氧化基因的转录增强, 促使 ISC 增殖, 而不影响其分化命运决定^[51]。其次, 线粒体还可通过产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 调节 ISC 的增殖和分化。肠上皮细胞中的 ROS 主要来自于线粒体呼吸、NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) / 双氧化酶 (dual oxidase, DUOX) 系统及肠道微生物等内源性途径, 也可以通过食物和药物等外源性途径累积^[52]。ROS 会破坏肠道屏障, 致使肠道通透性增加, 促进胃十二指肠溃疡、炎症性肠病和胃肠道恶性肿瘤的发生、发展。ROS 还能调节对氧化还原敏感的信号通路, 如 ROS 的升高会促进 p38 通路的激活, 加快肠上皮细胞的早期分化。最后, 线粒体还可通过其融合与分裂, 直接影响 ISC 的增殖与分化。研究表明, 阻断叉头框蛋白 O (forkhead box O, FoxO) 或 Notch 通路会促进肠道隐窝细胞中线粒体的分裂, 抑制 ISC 的增殖, 并诱导杯状细胞和帕内特细胞的分化^[53]。

4 小结

肠道的再生过程主要依赖存活的干细胞和祖细胞, 峡部祖细胞的谱系示踪研究进一步凸显了祖细胞在肠道稳态中的重要地位, 但祖细胞参与肠道再生的机制还需要进一步探索^[2]。ISC 定植于由帕内特细胞和间充质细胞等构成的微环境中, 其增殖和命运决定受 Wnt、Notch 等信号通路和营养感应网络的协同调控。目前, 以 ISC 为基础的再生医学在治疗肠道疾病方面尚处于早期发展阶段, 加快对 ISC 生物学特性的研究将有望推动肠道再生医学的发展。

饮食研究聚焦于解析调节组织稳态的营养因子, 探讨肠道慢性疾病中基因与环境因素之间的相互作用, 为肠道慢性疾病的精准营养预防和治疗提供理论依据和饮食干预策略。营养素不仅通过 mTOR 等经典营养感受器调控 ISC 增殖和分化, 也可通过 Wnt、Notch 信号通路发挥调节作用。短期禁食有利于激发 ISC 活性, 而长期禁食会使 ISC 活性受损。长期摄入含有大量葡萄糖、果糖、脂质的现代加工食物, 会诱导 ISC 代谢紊乱、线粒体功能障碍, 影响其增殖、谱系分化和存活能力, 最终破坏肠道黏膜稳态, 增加肠道腺瘤等肠道疾病风险。目前, 关于饮食对 ISC 的影响及调控作用的研究仍不够充分, 所研究的营养素种类还比较有限, 且缺少营养素之间相互作用效应的深入探索。此外, 饮食介导的肠上皮与其他器官之间的交互作用机制仍有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] AYYAZ A, KUMAR S, SANGIORGI B, et al. Single-cell transcriptomes of the regenerating intestine reveal a revival stem cell[J]. *Nature*, 2019, 569(7754): 121-125. DOI: 10.1038/s41586-019-1154-y.
- [2] CAPDEVILA C, MILLER J, CHENG L, et al. Time-resolved fate mapping identifies the intestinal upper crypt zone as an origin of *Lgr5*⁺ crypt base columnar cells[J]. *Cell*, 2024, 187(12): 3039-3055.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2024.05.001.
- [3] HEYMSFIELD S B, SHAPSES S A. Guidance on energy and macronutrients across the life span[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(14): 1299-1310. DOI: 10.1056/NEJMr2214275.
- [4] KANKE M, KENNEDY NG M M, CONNELLY S, et al. Single-cell analysis reveals unexpected cellular changes

- and transposon expression signatures in the colonic epithelium of treatment-naïve adult Crohn's disease patients[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(6): 1717-1740. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2022.02.005.
- [5] AZKANAZ M, COROMINAS-MURTRA B, ELLENBROEK S I J, et al. Retrograde movements determine effective stem cell numbers in the intestine[J]. *Nature*, 2022, 607(7919): 548-554. DOI: 10.1038/s41586-022-04962-0.
- [6] RODRÍGUEZ-COLMAN M J, SCHEWE M, MEERLO M, et al. Interplay between metabolic identities in the intestinal crypt supports stem cell function[J]. *Nature*, 2017, 543(7645): 424-427. DOI: 10.1038/nature21673.
- [7] YILMAZ Ö H, KATAJISTO P, LAMMING D W, et al. mTORC1 in the Paneth cell niche couples intestinal stem-cell function to calorie intake[J]. *Nature*, 2012, 486(7404): 490-495. DOI: 10.1038/nature11163.
- [8] GREICIUS G, KABIRI Z, SIGMUNDSSON K, et al. PDGFR α ⁺ pericryptal stromal cells are the critical source of Wnts and RSPO3 for murine intestinal stem cells *in vivo*[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(14): E3173-E3181. DOI: 10.1073/pnas.1713510115.
- [9] AOKI R, SHOSHKES-CARMEL M, GAO N, et al. Foxl1-expressing mesenchymal cells constitute the intestinal stem cell niche[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2(2): 175-188. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.12.004.
- [10] Degirmenci B, Valenta T, Dimitrieva S, et al. GLI1-expressing mesenchymal cells form the essential Wnt-secreting niche for colon stem cells[J]. *Nature*, 2018, 558(7710): 449-453. DOI: 10.1038/s41586-018-0190-3.
- [11] Stzepourginski I, Nigro G, Jacob J M, et al. CD34⁺ mesenchymal cells are a major component of the intestinal stem cells niche at homeostasis and after injury[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(4): E506-E513. DOI: 10.1073/pnas.1620059114.
- [12] DENG M, GUERRERO-JUAREZ C F, SHENG X, et al. Lepr⁺ mesenchymal cells sense diet to modulate intestinal stem/progenitor cells via Leptin-Igf1 axis[J]. *Cell Res*, 2022, 32(7): 670-686. DOI: 10.1038/s41422-022-00643-9.
- [13] POTTEN C S, KOVACS L, HAMILTON E. Continuous labelling studies on mouse skin and intestine[J]. *Cell Tissue Kinet*, 1974, 7(3): 271-283. DOI: 10.1111/j.1365-2184.1974.tb00907.x.
- [14] SANGIORGI E, CAPECCHI M R. Bmi1 is expressed *in vivo* in intestinal stem cells[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(7): 915-920. DOI: 10.1038/ng.165.
- [15] TIAN H, BIEHS B, WARMING S, et al. A reserve stem cell population in small intestine renders Lgr5-positive cells dispensable[J]. *Nature*, 2011, 478(7368): 255-259. DOI: 10.1038/nature10408.
- [16] YAN K S, CHIA L A, LI X, et al. The intestinal stem cell markers Bmi1 and Lgr5 identify two functionally distinct populations[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(2): 466-471. DOI: 10.1073/pnas.1118857109.
- [17] JENSEN K B, WATT F M. Single-cell expression profiling of human epidermal stem and transit-amplifying cells: Lrig1 is a regulator of stem cell quiescence[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(32): 11958-11963. DOI: 10.1073/pnas.0601886103.
- [18] JENSEN K B, COLLINS C A, NASCIMENTO E, et al. Lrig1 expression defines a distinct multipotent stem cell population in mammalian epidermis[J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(5): 427-439. DOI: 10.1016/j.stem.2009.04.014.
- [19] HOPTON R E, JAHAHN N J, ZEMPER A E. Lrig1 drives cryptogenesis and restrains proliferation during colon development[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2023, 325(6): G570-G581. DOI: 10.1152/ajpgi.00094.2023.
- [20] YAN K S, GEVAERT O, ZHENG G X Y, et al. Intestinal enteroendocrine lineage cells possess homeostatic and injury-inducible stem cell activity[J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 21(1): 78-90.e6. DOI: 10.1016/j.stem.2017.06.014.
- [21] CHENG H, LEBLOND C P. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types[J]. *Am J Anat*, 1974, 141(4): 537-561. DOI: 10.1002/aja.1001410407.
- [22] CHENG H, LEBLOND C P. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. I. Columnar cell[J]. *Am J Anat*, 1974, 141(4): 461-479. DOI: 10.1002/aja.1001410403.
- [23] BARKER N, CLEVERS H. Tracking down the stem cells of the intestine: strategies to identify adult stem cells[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(6): 1755-1760. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.10.029.
- [24] SATO T, VRIES R G, SNIPPETT H J, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche[J]. *Nature*, 2009, 459(7244): 262-265. DOI: 10.1038/nature07935.
- [25] MALAGOLA E, VASCIAVEO A, OCHIAI Y, et al. Isthmus progenitor cells contribute to homeostatic cellular turnover and support regeneration following intestinal injury[J]. *Cell*, 2024, 187(12): 3056-3071.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2024.05.004.
- [26] VERHAGEN M P, JOOSTEN R, SCHMITT M, et al. Non-stem cell lineages as an alternative origin of intestinal tumorigenesis in the context of inflammation[J]. *Nat Genet*, 2024, 56(7): 1456-1467. DOI: 10.1038/s41588-024-01801-y.
- [27] YU S, TONG K, ZHAO Y, et al. Paneth cell multipotency induced by Notch activation following injury[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(1): 46-59.e5. DOI: 10.1016/j.stem.2018.05.002.
- [28] CASTILLO-AZOFEIFA D, FAZIO E N, NATTIV R, et al. Atoh1⁺ secretory progenitors possess renewal capacity independent of Lgr5⁺ cells during colonic

- regeneration[J]. *EMBO J*, 2019, 38(4): e99984. DOI: 10.15252/embj.201899984.
- [29] CHEN L, QIU X, DUPRE A, et al. TGF β 1 induces fetal reprogramming and enhances intestinal regeneration[J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(11): 1520-1537.e8. DOI: 10.1016/j.stem.2023.09.015.
- [30] BJERKNES M, CHENG H. The stem-cell zone of the small intestinal epithelium. III. Evidence from columnar, enteroendocrine, and mucous cells in the adult mouse[J]. *Am J Anat*, 1981, 160(1): 77-91. DOI: 10.1002/aja.1001600107.
- [31] POTTEN C S, HUME W J, REID P, et al. The segregation of DNA in epithelial stem cells[J]. *Cell*, 1978, 15(3): 899-906. DOI: 10.1016/0092-8674(78)90274-x.
- [32] PINTO D, GREGORIEFF A, BEGTHEL H, et al. Canonical Wnt signals are essential for homeostasis of the intestinal epithelium[J]. *Genes Dev*, 2003, 17(14): 1709-1713. DOI: 10.1101/gad.267103.
- [33] KIM K A, KAKITANI M, ZHAO J, et al. Mitogenic influence of human R-spondin1 on the intestinal epithelium[J]. *Science*, 2005, 309(5738): 1256-1259. DOI: 10.1126/science.1112521.
- [34] PELLEGRINET L, RODILLA V, LIU Z, et al. DLL1- and DLL4-mediated Notch signaling are required for homeostasis of intestinal stem cells[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(4): 1230-1240.e1-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.005.
- [35] MURTHY P K L, SRINIVASAN T, BOCHTER M S, et al. Radical and lunatic fringes modulate Notch ligands to support mammalian intestinal homeostasis[J]. *eLife*, 2018, 7: e35710. DOI: 10.7554/eLife.35710.
- [36] VANDUSSEN K L, CARULLI A J, KEELEY T M, et al. Notch signaling modulates proliferation and differentiation of intestinal crypt base columnar stem cells[J]. *Development*, 2012, 139(3): 488-497. DOI: 10.1242/dev.070763.
- [37] TANIGUCHI K, WU L W, GRIVENNIKOV S I, et al. A gp130-*Src*-*YAP* module links inflammation to epithelial regeneration[J]. *Nature*, 2015, 519(7541): 57-62. DOI: 10.1038/nature14228.
- [38] MAO J, HU X, XIAO Y, et al. Overnutrition stimulates intestinal epithelium proliferation through β -catenin signaling in obese mice[J]. *Diabetes*, 2013, 62(11): 3736-3746. DOI: 10.2337/db13-0035.
- [39] BEYAZ S, MANA M D, ROPER J, et al. High-fat diet enhances stemness and tumorigenicity of intestinal progenitors[J]. *Nature*, 2016, 531(7592): 53-58. DOI: 10.1038/nature17173.
- [40] MANA M D, HUSSEY A M, TZOUANAS C N, et al. High-fat diet-activated fatty acid oxidation mediates intestinal stemness and tumorigenicity[J]. *Cell Rep*, 2021, 35(10): 109212. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109212.
- [41] WU D, WANG X, YANG X, et al. Temporary consumption of western diet trains the immune system to reduce future gut inflammation[J]. *iScience*, 2023, 26(6): 106915. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106915.
- [42] ZHOU W, RAMACHANDRAN D, MANSOURI A, et al. Glucose stimulates intestinal epithelial crypt proliferation by modulating cellular energy metabolism[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 3465-3475. DOI: 10.1002/jcp.26199.
- [43] CHENG C W, BITON M, HABER A L, et al. Ketone body signaling mediates intestinal stem cell homeostasis and adaptation to diet[J]. *Cell*, 2019, 178(5): 1115-1131.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2019.07.048.
- [44] TAYLOR S R, RAMSAMOOJ S, LIANG R J, et al. Dietary fructose improves intestinal cell survival and nutrient absorption[J]. *Nature*, 2021, 597(7875): 263-267. DOI: 10.1038/s41586-021-03827-2.
- [45] GONCALVES M D, LU C, TUTNAUER J, et al. High-fructose corn syrup enhances intestinal tumor growth in mice[J]. *Science*, 2019, 363(6433): 1345-1349. DOI: 10.1126/science.aat8515.
- [46] WANG Q, ZHOU Y, RYCHAHOU P, et al. Ketogenesis contributes to intestinal cell differentiation[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(3): 458-468. DOI: 10.1038/cdd.2016.142.
- [47] MIHAYLOVA M M, CHENG C W, CAO A Q, et al. Fasting activates fatty acid oxidation to enhance intestinal stem cell function during homeostasis and aging[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(5): 769-778.e4. DOI: 10.1016/j.stem.2018.04.001.
- [48] IMADA S, KHAWALED S, SHIN H, et al. Short-term post-fast refeeding enhances intestinal stemness via polyamines[J]. *Nature*, 2024, 633(8031): 895-904. DOI: 10.1038/s41586-024-07840-z.
- [49] IGARASHI M, GUARENTE L. mTORC1 and SIRT1 cooperate to foster expansion of gut adult stem cells during calorie restriction[J]. *Cell*, 2016, 166(2): 436-450. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.044.
- [50] LI C, ZHOU Y, WEI R, et al. Glycolytic regulation of intestinal stem cell self-renewal and differentiation[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(4): 931-947. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2022.12.012.
- [51] SCHELL J C, WISIDAGAMA D R, BENSARD C, et al. Control of intestinal stem cell function and proliferation by mitochondrial pyruvate metabolism[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(9): 1027-1036. DOI: 10.1038/ncb3593.
- [52] BALLARD J W O, TOWARNICKI S G. Mitochondria, the gut microbiome and ROS[J]. *Cell Signal*, 2020, 75: 109737. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109737.
- [53] LUDI KHUIZE M C, MEERLO M, GALLEGRO M P, et al. Mitochondria define intestinal stem cell differentiation downstream of a FoxO/Notch axis[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(5): 889-900.e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.10.005.