DOI:10.12441/spyswjs.20250609002 [文章编号] 1673-1689(2025)12-0001-09

饮食模式调控肠道干细胞稳态的研究进展

张海超 孙 琦 秦玉梅 谷炎培 韩剑众*

(浙江工商大学食品与生物工程学院,浙江 杭州 310018)

摘要:位于肠隐窝底部的肠道干细胞(intestinal stem cells,ISCs)是驱动肠上皮修复与快速更新的关键因素,其增殖和分化功能受生态位微环境的精细调控。ISCs作为膳食营养的感受器,可通过响应不同饮食信号调节肠道稳态。作者总结了调控ISCs的主要信号通路,综述了高脂饮食、间歇性禁食、热量限制及生酮饮食等饮食模式对ISCs稳态的影响和作用机制,旨在为靶向ISCs的膳食干预策略的开发及其维持肠道健康和机体稳态中的应用提供理论依据。

关键词:肠道干细胞;生态位;肠道稳态;饮食模式

Research Progress in the Regulation of Intestinal Stem Cell Homeostasis by Dietary Patterns

*ZHANG Haichao SUN Qi QIN Yumei GU Yanpei HAN Jianzhong**

(School of Food Science and Biotechnology, Zhejiang Gongshang University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Intestinal stem cells (ISCs) located at the bottom of intestinal crypts are the key factors driving the repair and rapid renewal of the intestinal epithelium. Their proliferation and differentiation are finely regulated by the microenvironment of the niche. ISCs, as dietary nutrient sensors, can respond to different dietary signals to regulate intestinal homeostasis. The author systematically summarizes the main signaling pathways involved in the regulation of ISCs and reviews the effects and functioning mechanisms of dietary patterns such as high-fat diets, intermittent fasting, calorie restriction, and ketogenic diets on the homeostasis of ISCs, aiming to provide a theoretical basis for the development and application of dietary intervention strategies targeting ISCs in maintaining intestinal health and overall homeostasis.

Keywords: intestinal stem cell; niche; intestinal homeostasis; dietary pattern

肠道屏障在营养吸收、免疫调节及抵御病原体入侵等生理过程中发挥着关键作用,是维持机体稳态的核心防线[1]。肠上皮作为高度专业化且快速再生(更新周期为3~5 d)的组织,其功能依赖于位于肠隐窝底部的ISCs,ISCs可分化为各类功能细胞。这些功能细胞通过调节黏液层、分泌防御素及构建物理屏障等方式,与微生物群和免疫细胞层协同作用,共同维持肠道屏障功能。肠道干细胞生态位是维持ISCs自我更新的必需微环境,与肠道营养环境共同调控ISCs增殖与分化的动态平衡。一旦这一调控网络失衡,将直接导致屏障功能障碍,进而诱发营养失衡、慢性炎症及肠道肿瘤等的发生与发展[2-3]。

饮食模式对宿主健康与疾病进程具有深远的影响。研究表明,高脂饮食会加速多种肠道疾病的发生[4];与之相比,生酮饮食、热量限制和间歇性禁食等干预策略,已被证实可缓解肥胖、糖尿病、肠道炎症等病症[5-7]。在此过程中,ISCs能通

基金项目:浙江省自然科学基金杭州区域创新发展联合基金资助项目(LHZSZ24C200002);杭州市自然科学基金一般项目(2024SZRYBC170001)。

通信作者:韩剑众(1963—),男,博士,教授,博士研究生导师,主要从事肠道干细胞稳态调控研究。E-mail: hanjz99@zjgsu.edu.cn

收稿日期:2025-06-09 **修回日期:**2025-08-31

过多种信号通路感应饮食变化，进而调控肠道组织稳态及相关疾病的发生与发展，逐渐成为营养干预研究的焦点。鉴于此，作者聚焦ISCs的核心信号通路，系统梳理高脂饮食、间歇性禁食、热量限制和生酮饮食等典型饮食模式对其增殖与分化能力的调控机制，旨在为膳食干预策略的精准设计及肠道相关疾病的靶向防治提供理论依据。

1 ISCs稳态与肠道屏障功能的关系

肠道上皮屏障的完整性对机体健康至关重要[8]。屏障功能缺陷可能诱导慢性免疫激活，进而引发局部及全身性疾病，包括腹腔疾病、结直肠癌和代谢障碍（如肥胖和糖尿病）等[2-3]。另外，屏障完整性丧失造成的后果，可能不仅局限于肠道系统。目前，肠道上皮屏障功能障碍已被认为是帕金森病[9]、阿尔茨海默病[10]、抑郁症[11]等中枢神经疾病的重要发病机制之一。

研究表明，ISCs中SET结构域分叉组蛋白赖氨酸甲基转移酶1（SET domain bifurcated histone lysine methyltransferase 1，SETDB1）缺乏会导致上皮屏障稳态发生不可逆失衡，不仅促进肠道炎症的发生，还会诱发炎症性肠病[12]。此外，肝细胞色素P450 8B1与胆酸也可通过抑制ISCs更新，加重结肠炎状态下的肠上皮损伤[13]。近期多项研究也证实了衰老过程中ISCs与肠道屏障的关联。果蝇ISCs稳态随年龄增长而失调，会导致上皮功能障碍[14]；17~24月龄小鼠的ISCs数量与自我更新能力与低月龄小鼠相比也会显著降低，且老年小鼠肠道在辐射诱导损伤后，ISCs活性下降，自我修复能力明显受损[15-16]。因此，深入解析ISCs的功能及其调节机制，是预防和治疗肠道屏障功能障碍相关疾病的前提。

2 ISCs及其生态位的基本特征

ISCs位于肠隐窝底部，通过调控自身增殖与分化的动态平衡维持肠道内环境稳态[17]。ISCs经有丝分裂产生早期和晚期祖细胞，这类细胞也被称为转运扩增（transit amplifying，TA）细胞。TA细胞会经历4~5次细胞分裂，最终形成成熟且完全分化的各类肠上皮细胞。其中，吸收谱系细胞包括负责营养吸收的吸收细胞和有助于黏膜免疫监视的M细胞，分泌谱系细胞包括产生黏蛋白的杯状细胞、分泌黏液的肠内分泌细胞、分泌抗菌肽的潘氏细胞和化学感受簇细胞[18-19]，见图1。值得注意的是，潘氏细胞需向下迁移回隐窝底部，更新周期为3~6周；其他分化细胞则向绒毛顶端移动，直至凋亡。

哺乳动物肠道通常包含2个ISCs种群。一类是位于隐窝基底部与潘氏细胞交错的隐窝基底柱状细胞，其特征是表达富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体5（leucine rich repeat containing G-protein-coupled receptor 5，*Lgr5*）基因，因此常被称为*Lgr5*$^+$ ISCs。*Lgr5*$^+$ ISCs具备自我更新能力，可分化成各种类型的肠上皮细胞，体外培养分离的单个*Lgr5*$^+$ ISC还能形成具有隐窝-绒毛结构的类肠道组织[20]。此外，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*）也常作为*Lgr5*$^+$ ISCs的标志基因。另一类是处于相对静止状态的ISCs，位于隐窝底部以上第4个细胞位置，通常被称为+4 ISCs。该类细胞以富含亮氨酸重复序列的免疫球蛋白样结构域1（leucine rich repeats and immunoglobulin like domains 1，*Lrig1*）、小鼠端粒酶逆转录酶（mouse telomerase reverse transcriptase，*mTert*）、同源域蛋白x（homeodomain-only protein x，*Hopx*）等基因的高表达为特征[21]，具有较强的应激应答能力与再生潜力，在*Lgr5*$^+$ ISCs受损时被激活以参与组织修复[22]。

ISCs生态位包括产生局部信号的细胞，这些信号决定ISCs的增殖与分化。潘氏细胞作为ISCs生态位的关键组成成员，可产生多个维持干细胞稳态的必需因子，包括Wnt3、表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）和Notch配体等[23]。当对潘氏细胞进行急性消融时，肠内分泌细胞、簇细胞及其他分泌型细胞可替代其他生态位成分（作为Notch配体的替代来源），促进*Lgr5*$^+$ ISCs增殖[24]。此外，肠道菌群也参与ISCs稳态的调控。研究显示，枯草芽孢杆菌可诱导ISCs向分泌型细胞分化[25]；罗伊氏乳杆菌D8及乳酸产生菌可有效促进ISCs的增殖[26]。

3 调节ISCs稳态的主要信号通路

3.1 Wnt/β-联蛋白信号通路

生态位中的潘氏细胞与肠间充质细胞分泌Wnt配体，可激活ISCs中的Wnt信号传导，进而刺

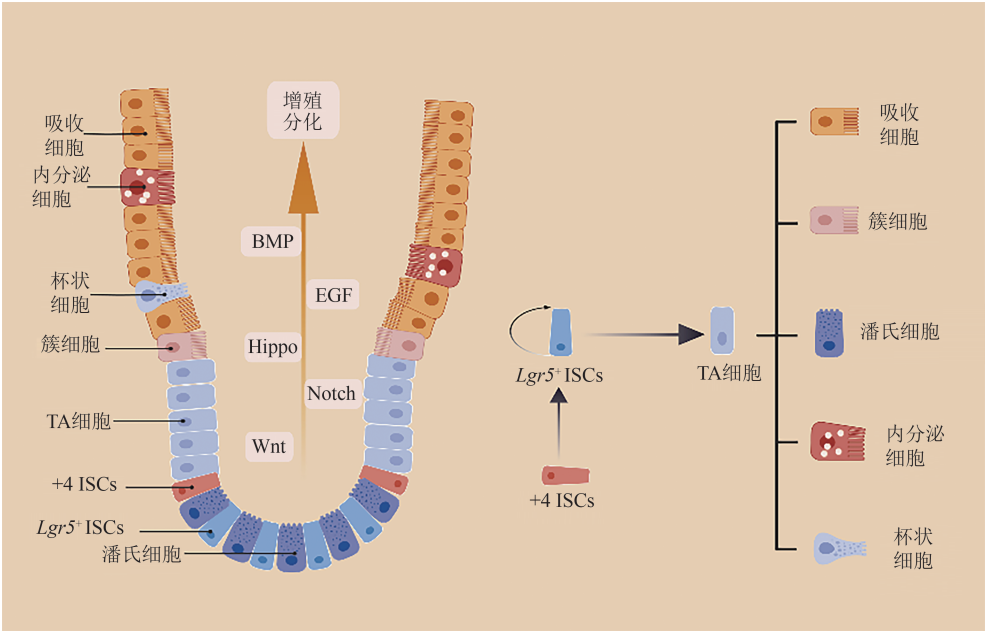


图 1　隐窝结构示意图

Fig. 1　Schematic diagram of the crypt structure

激 ISCs 增殖。Wnt 配体与 ISCs 表面的卷曲蛋白质、低密度脂蛋白受体相关蛋白质 5/6 结合，同时抑制 β-联蛋白相关轴蛋白质、结直肠腺瘤性息肉蛋白质的泛素依赖性降解，积累的 β-联蛋白进入细胞核，与 T 细胞因子/淋巴增强子结合因子 1 结合，从而诱导 Wnt 靶基因的反式激活[27]。

T 细胞因子 4（T-cell factor 4，Tcf4）是 Wnt 信号下游的关键转录因子，其消融会导致小鼠 ISCs 数量显著减少[28]。同样，加入 Wnt 信号抑制剂 Dickkopf-1 会抑制 ISCs 增殖，进而导致隐窝与绒毛数量显著降低[29]。相反，R-SPONDIN 作为一种 Wnt 激动剂及 *Lgr5* 基因配体，有助于隐窝细胞增殖[30]。此外，Wnt 配体浓度沿隐窝—绒毛轴逐渐下降，这种分布差异也有助于调节 Wnt 信号传导活性[19]。

3.2　BMP 信号通路

BMP 信号通过激活+4 ISCs 中磷酸酶和张力蛋白同源物（phosphatase and tensin homolog，PTEN）的表达，直接拮抗 Wnt 信号传导，从而阻断 β-联蛋白的核积累，抑制干细胞增殖[31]。Qi 等[32]研究发现，BMP 信号通过 Smad 蛋白介导的干细胞特征基因的转录，限制 *Lgr5*$^+$ ISCs 的自我更新。此外，肠上皮其他细胞分泌的 BMP 信号抑制因子（如 Noggin、Gremlin-1/2）在隐窝中富集，可拮抗 BMP 信号传导对 *Lgr5*$^+$ ISCs 自我更新的抑制作用[33]。

3.3　EGF 信号通路

潘氏细胞和基质细胞分泌的 EGF，通过激活其受体 EGFR，在肠道细胞生长与增殖过程中发挥关键作用。当 EGF 与受体结合后，EGFR 在 C 端酪氨酸残基处发生二聚化和自磷酸化，触发多种增殖相关通路的级联激活[34]。研究表明，阻断 EGF 信号通路会阻止 ISCs 中的 DNA 复制并抑制类器官生长，而恢复 EGF 信号传导则能使其重新进入增殖状态[35]。

3.4　Notch 信号通路

Notch 信号通路在祖细胞有丝分裂后期发挥作用，相邻细胞间的 Notch 受体和配体结合是其信号传导的基础[36]。潘氏细胞分泌的 Notch 配体 δ 样蛋白 1/4（delta-like protein1/4，Dll1/4）与 ISCs 中相应受体结合后，可激活或抑制 Notch 信号传导。当 Notch 信号被激活后，分泌酶被释放，将 Notch 胞内结构域转运至细胞核，进一步与 DNA 结合转录因子 CSL 结合，从而启动 Notch 下游靶基因的转录[37]。

Notch 信号传导通过间接调节无调性 bhlh 转录因子 1（atonal bhlh transcription factor 1，*Atoh1*）基因的表达，调控 ISCs 向不同细胞谱系分化。Notch 信号通路的激活会刺激与分泌谱系相关的 Hes 家族转录因子表达，该因子抑制 *Atoh1*，最终诱导祖细胞分化为吸收性细胞系[37]；进一步分析发

现，Notch配体Dll1/4即为*Atoh1*的靶点[38]。此外，肠上皮中Dll1/4的缺失会促进ISCs分化为分泌谱系，表明它们是维持ISCs稳态的主要Notch配体[39]。

3.5 Hippo信号通路

Hippo信号通路由一系列高度保守的激酶、下游Yes相关蛋白质（Yes associated protein，YAP）、具有PDZ结合基序的转录共激活因子（transcriptional coactivator with PDZ-binding motif，TAZ）组成。当Hippo通路被激活后，会触发大肿瘤抑制激酶1/2（large tumor suppressor kinase，LATS1/2）介导的YAP/TAZ磷酸化反应，磷酸化的YAP/TAZ被隔离在细胞质中，并通过泛素-蛋白酶体途径降解。相反，未磷酸化的YAP/TAZ与转录增强因子结构域（transcriptional enhanced associate domains，TEAD）家族的转录因子结合，启动基因表达，进而调控ISCs增殖[40]。据报道，YAP/TAZ与krüppel样因子4（krüppel-like factor 4，Klf4）相互作用，可促进ISCs与祖细胞分化为杯状细胞[41]。

此外，当辐射诱导肠道损伤后，YAP通过抑制Wnt信号通路，诱导*Lgr5*$^{+}$ ISCs代谢重编程，同时促进细胞存活并激活包括EGFR信号在内的再生程序，且Wnt活性降低可恢复YAP缺陷型类器官中的隐窝数量[42]。在炎症性肠病中，YAP和Notch信号通路相互激活，通过促进细胞增殖来修复肠道屏障功能。尽管如此，两者在损伤和炎症状态下的激活机制尚不明确，且YAP的激活可能不完全依赖于Hippo信号通路的抑制[43]。

3.6 其他信号通路

肠上皮细胞表达的Hedgehog配体（如隐窝中的Sonic Hedgehog和绒毛中的Indian Hedgehog）可激活间充质细胞，进而使其分泌调节ISCs增殖与分化的Wnt、BMP和细胞因子[44]。另外，过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator activated receptors，PPARs）通过特异性转录程序调节代谢过程。其中PPARδ可上调ISCs与祖细胞中Wnt/*β*-联蛋白靶基因的表达，PPARα则会增加ISCs数量并促进隐窝形成[45]。另有研究发现，自噬信号参与维持ISCs的稳态，自噬缺陷会导致潘氏细胞内溶菌酶减少及溶酶体功能异常[46]；且自噬功能缺陷的ISCs在衰老过程中，会表现出DNA损伤程度增加、细胞周期停滞及细胞凋亡[47]。He等[48]研究表明，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1（mammalian target of rapamycin complex 1，mTORC1）通过p38有丝分裂原活化蛋白激酶-p53（p38 mitogen-activated protein kinase-p53，p38 MAPK-p53）途径驱动ISCs衰老，导致其增殖与分化能力显著下降；靶向p38 MAPK可有效预防或减缓ISCs衰老及绒毛老化。这表明mTORC1抑制剂（如雷帕霉素等）有望通过靶向ISCs增强老年人的肠道再生能力。

4 饮食方式对ISCs稳态的影响

4.1 高脂饮食

高脂饮食是指脂肪供能占摄入总热量30%~70%的饮食模式。膳食中的脂肪酸及其衍生物可通过多种途径影响稳态及损伤后再生过程中的ISCs功能，见图2（a）。Mao等[49]研究发现，小鼠经高脂饮食2个月后，ISCs数量和祖细胞增殖活性增加，同时Wnt/*β*-联蛋白信号通路被激活。Beyaz等[4]发现，小鼠经高脂饮食9~14个月后，肠道绒毛高度降低，隐窝深度升高，隐窝中*Lgr5*$^{+}$ ISCs数量增加了50%，而潘氏细胞数量减少了23%；从高脂饮食小鼠中分离的隐窝，在体外培养时形成类器官的能力显著高于对照组。此外，高脂饮食还能增强辐射诱导损伤后的隐窝再生能力，与对照组相比，损伤后存活和增殖的隐窝细胞数量均有所提升[45]。从作用机制来看，一方面，脂肪酸可通过激活PPARδ[4]，诱导糖原合酶激酶3β（glycogen synthase kinase 3β，GSK-3β）发生磷酸化反应[49]，进一步推动*β*-联蛋白向细胞核转移，进而激活下游靶基因（如*BMP4*、Notch配体的*Jag1*和*Jag2*基因等）的表达。另一方面，脂肪酸能通过PPARδ和PPARα介导的脂肪酸氧化（fatty acid oxidation，FAO）相关基因的上调促进ISCs及祖细胞增殖，而抑制肉碱棕榈酰基转移酶1（carnitine palmityl transferase 1，CPT1）可逆转高脂饮食对ISCs表型的影响[45]。另有研究发现，由甘油三酯和饱和脂肪酸组成的高脂饮食，可激活果蝇肠上皮细胞中c-Jun氨基末端激酶信号通路，促进细胞因子upd3的合成与释放，进而激活ISCs中的Janus激酶/信号转导子和转录激活子（Janus kinase/signal transducers and activators of transcription，JAK/STAT）信号通路，最终导致ISCs增殖[50]。

此外，膳食脂肪酸还可以通过胆汁酸代谢影响ISCs功能。在类器官试验中，外源性胆汁酸处理会抑制法尼醇X受体（farnesoid X receptor，FXR）信号传导，进而诱导结直肠癌中*Lgr5*$^+$ ISCs过度增殖[51]；同时，胆汁酸还会抑制ISCs向潘氏细胞分化，导致潘氏细胞合成的抗菌肽减少[52]。

4.2 间歇性禁食

间歇性禁食通常包括限时进食、隔日禁食、5∶2间歇性禁食等类型。Mihaylova等[16]研究发现，24 h禁食可通过激活PPARδ介导的FAO增强年轻与老年小鼠的ISCs功能和祖细胞功能，并促进损伤后的肠道再生。然而，将ISCs与处于禁食状态的潘氏细胞共同培养，并未观察到类器官形成能力增强的现象，这表明禁食可直接调节ISCs功能。需要注意的是，短期禁食可能更适合作为快速临床干预策略，而长期禁食可能会产生与初始目标相反的效果[53]。Quan等[54]研究发现，隔日禁食可通过调节衰老小鼠中ISCs的线粒体代谢增加*Lgr5*$^+$ ISCs数量，并增强隐窝类器官的形成能力。Tinkum等[55]研究发现，与自由进食的对照组相比，单次24 h禁食可保护小鼠免受致死剂量化疗药物依托泊苷的损害。这可能是由于禁食能通过增强ISCs中DNA损伤修复基因的表达提高ISCs存活率和肠道屏障功能，进而维持肠道结构的完整性。另外，模拟禁食的饮食模式也可通过增强ISCs活性改善葡聚糖硫酸钠诱导的炎症性肠病[56]。值得注意的是，禁食不仅能增强*Lgr5*$^+$ ISCs功能，还可以激活休眠的+4 ISCs。Richmond等[57]发现，在损伤或衰老情况下，48 h禁食可诱导+4 ISCs中的PTEN磷酸化，进而通过PI3K-AKT-mTORC1途径促进再进食状态下的肠上皮再生，见图2（b）。

然而，禁食后再喂食会促进ISCs增殖，同时增加肠道肿瘤发生的风险[58]。这是由于禁食后再喂食会激活ISCs中的PI3K-AKT-mTORC1信号传导，这会促进多胺合成并增强蛋白质翻译，从而驱动ISCs的再生，也增强了其致肿瘤性。因此，未来研究应重点关注禁食-再喂养的周期调控，以期在保留ISCs再生优势的同时，降低癌症发生风险。

4.3 热量限制

热量限制指在保证维生素、微量元素等必需营养素摄入充足的前提下，减少25%~50%的热量摄入。Yilmaz等[59]研究发现，热量限制会使小鼠隐窝基底的潘氏细胞和ISCs数量增加，但成熟肠上皮细胞数量显著减少，表明热量限制状态下肠道细胞平衡更倾向于ISCs的自我更新，而非分化。当小鼠暴露于致死剂量的电离辐射中时，热量限制组小鼠存活率显著高于自由进食对照组。值得注意的是，将热量限制组小鼠的潘氏细胞与自由进食对照组的*Lgr5*$^+$ ISCs共培养时，发现*Lgr5*$^+$ISCs形成类器官的能力显著增强；而将热量限制组小鼠的*Lgr5*$^+$ISCs与自由进食对照组的潘氏细胞共培养时，却没有出现这种增强效应。这一现象充分说明了热量限制过程中潘氏细胞对ISCs的关键作用。

热量限制会抑制潘氏细胞中mTORC1通路，同时上调骨髓基质抗原1（bone stromal antigen 1，*Bst1*）基因的表达，从而将NAD^+转化为环状ADP核糖（cyclic ADP ribose，cADPR）[59]，见图2（c）。另一方面，Igarashi等[60]研究发现，cADPR能通过AMPK-Nampt-SIRT1轴激活ISCs中的mTORC1通路，最终促进ISCs增殖。但该研究尚未探究自噬在这一调控过程中是否发挥关键作用。鉴于自噬与mTORC1之间存在密切联系，后续研究有必要深入探索这一方向，以阐明ISCs与自噬在肠道稳态中的相互作用机制。另外，Yousefi等[61]发现，在肠损伤期间，热量限制可直接抑制+4 ISCs中的mTORC1产生，减轻ISCs的DNA损伤，从而增强肠上皮的修复能力。综上所述，间歇性饮食和热量限制对肠道功能的积极影响已经得到广泛验证。目前，关于两者在肿瘤、神经障碍和认知功能调控方面的临床研究已有报道，但针对其对人类肠道健康的具体作用，仍需更多临床试验进一步评估。

然而，热量限制也被报道可能引发肠道结构发生不良变化。例如，与年轻小鼠相比，热量限制会导致24月龄老年小鼠的肠道神经胶质细胞数量减少、结肠平滑肌层肥大，这种结构改变可能会损害结肠的神经肌肉功能[62]。同时，热量限制在实施过程中存在一定难度，且并非适用于所有人群，尤其是患有严重心血管功能障碍的人群。针对这一问题，热量限制模拟物提供了一种更可行的替代方案，如二甲双胍和雷帕霉素等[63]。其中，二甲双胍已被证明能以Atg6依赖的方式激活自噬，同时抑制ISCs的衰老表型[64]。

4.4 生酮饮食

生酮饮食是指一种使机体处于低热量、低碳水化合物、高脂肪消耗且标准蛋白质水平的饮食模式。该饮食模式可迫使机体燃烧脂肪产生乙酰 CoA，乙酰 CoA 通过限速酶 3-羟甲基戊二酰辅酶 A 合酶 2（3-hydroxymethylglutaryl-CoA synthase 2，HMGCS2）转化为酮体 β-羟基丁酸（β-hydoxybutyrate，β-HB）[65]，见图 2（d）。Cheng 等[66]研究发现，小鼠经生酮饮食 4~6 周后，*Lgr5*$^+$ ISCs 中的 β-HB 水平显著升高，β-HB 通过抑制 I 类组蛋白脱乙酰酶（histone deacetylase，HDAC）增强 Notch 信号传导，进而调控 ISCs 的增殖与分化进程。当小鼠经高脂肪的生酮饮食后，不仅其 β-HB 水平升高、ISCs 数量增加，ISCs 在损伤后的再生能力也得到增强；而当小鼠经过可抑制生酮的高糖饮食后，体内酮体水平下降，ISCs 的数量和功能以及 Notch 信号传导均会受到抑制。另一项针对果蝇 ISCs 的研究发现，β-HB 可通过减少与年龄和氧化应激相关的损伤来延缓 ISCs 的衰老进程[67]。此外，β-HB 还能识别 ISCs 表面的受体 Hcar2，诱导具有抑癌作用的转录因子 Hopx 表达，有效降低结肠隐窝 *Lgr5*$^+$ ISCs 增殖速度，进而降低结直肠癌的发生风险[68]。

尽管生酮饮食对 ISCs 功能具有积极调控作用，但其在实际应用中仍面临诸多不确定因素。已有研究报道，若生酮饮食管理不当，可能会引发头痛、疲劳、肠道功能紊乱及肾结石等不良反应[69]；同时，生酮饮食中高脂肪和高蛋白质的摄入，可能导致人体低密度脂蛋白和胆固醇水平升高，进而增加动脉粥样硬化的患病风险[6]。另外，生酮饮食中脂肪含量的差异，可能通过改变干细胞的代谢活动间接影响其增殖活性和致肿瘤风险[70]。因此，目前针对生酮饮食及其代谢物在生物体整体层面、不同组织以及干细胞微环境中的具体作用机制，仍有待进一步研究。

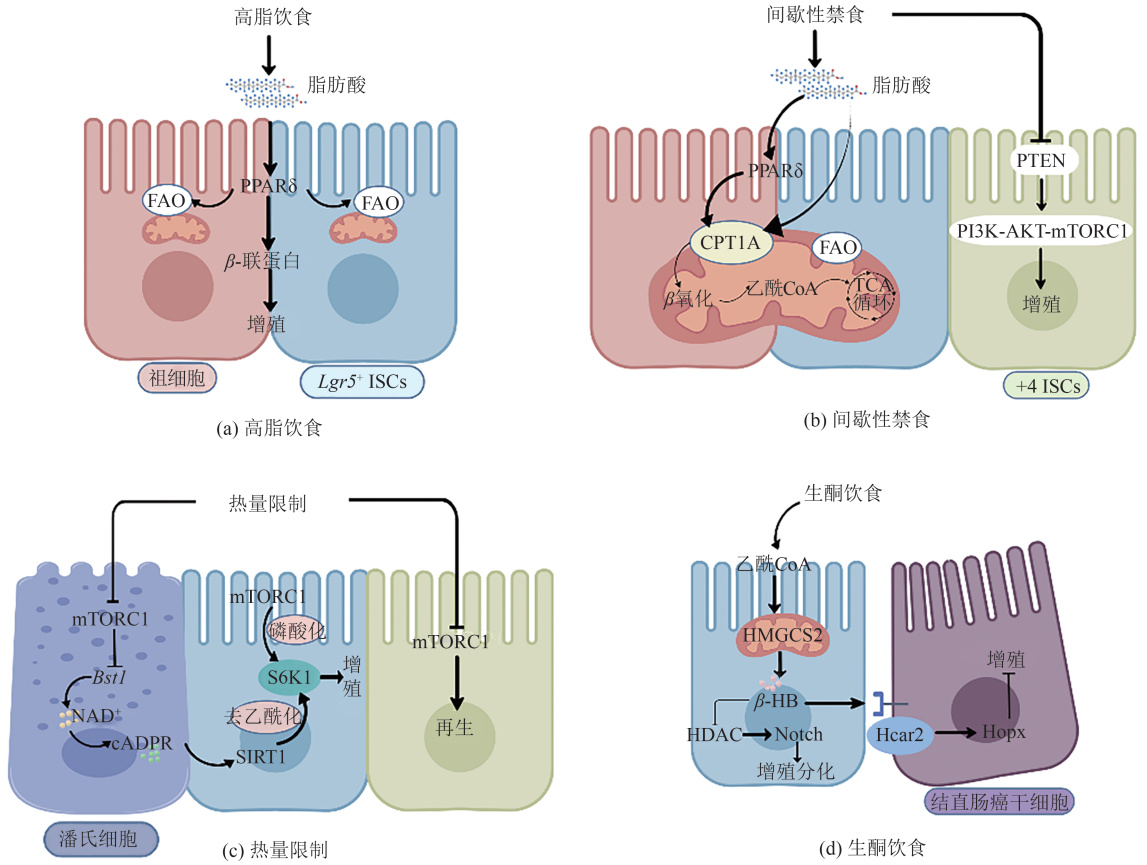


图 2 不同饮食方式对 ISCs 功能的调节作用机制

Fig. 2 Regulatory mechanisms of different dietary patterns on the function of ISCs

5 展望

肠道内环境稳态的维持，依赖于ISCs自我更新与分化之间的动态平衡。ISCs的功能受肠道微生态及肠内营养素的直接调控。本研究系统介绍了调节ISCs稳态的主要信号通路，并综述了以高脂饮食、间歇性禁食、热量限制和生酮饮食为代表的饮食干预策略对ISCs增殖和分化功能的影响及其作用机制，为将饮食干预策略应用于肠道健康维护及肠道疾病防治提供了重要的理论依据。

然而，现有研究也揭示出不同饮食模式可能存在的双重效应和局限性。如长期高脂饮食会显著增加结直肠癌的发病风险，而短期禁食后再进食同样可能促进肿瘤发生。因此，未来研究需进一步阐明如何通过饮食促进组织再生的同时，最大限度地降低癌症转化风险。此外，目前大多数研究局限于动物试验，仍存在诸多悬而未决的问题，需结合人类流行病学调查与临床研究结果进一步验证。近年来兴起的肠道类器官技术为相关研究提供了新的突破口，利用体外肠道类器官模型，有助于深入探究在生理和病理条件下不同饮食模式对ISCs功能、代谢及信号通路的调控作用，同时也可用于筛选靶向ISCs的膳食干预策略，为维护肠道健康提供依据。

参考文献

[1] MA N，ZHANG J，REITER R J，et al. Melatonin mediates mucosal immune cells，microbial metabolism，and rhythm crosstalk：a therapeutic target to reduce intestinal inflammation[J]. Medicinal Research Reviews，2020，40(2)：606-632.

[2] BRANCA J J V，GULISANO M，NICOLETTI C. Intestinal epithelial barrier functions in ageing[J]. Ageing Research Reviews，2019，54：100938.

[3] TATGE L，SOLANO FONSECA R，DOUGLAS P M. A framework for intestinal barrier dysfunction in aging[J]. Nature Aging，2023，3(10)：1172-1174.

[4] 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.

[5] 翟齐啸，储传奇，贺盼弟，等. 膳食、肠道微生物与人体健康[J]. 食品与生物技术学报，2020，39(6)：1-9.
ZHAI Q X，CHU C Q，HE P D，et al. Diet，gut microbiota and human health[J]. Journal of Food Science and Biotechnology，2020，39(6)：1-9.(in Chinese)

[6] 肖盼，陆怡. 生酮饮食治疗结直肠癌的研究进展[J]. 现代肿瘤医学，2024，32(13)：2441-2445.
XIAO P，LU Y. Research progress of ketogenic diet in the treatment of colorectal cancer[J]. Journal of Modern Oncology，2024，32(13)：2441-2445.(in Chinese)

[7] 张熙冰，牛玲，刘方，等. 热量限制与间歇性禁食对炎症及代谢疾病的影响[J]. 昆明医科大学学报，2024，45(12)：1-9.
ZHANG X B，NIU L，LIU F，et al. The effects of caloric restriction and intermittent fasting on inflammation and metabolic diseases[J]. Journal of Kunming Medical University，2024，45(12)：1-9.(in Chinese)

[8] CHOI W，YERUVA S，TURNER J R. Contributions of intestinal epithelial barriers to health and disease[J]. Experimental Cell Research，2017，358(1)：71-77.

[9] SCHWIERTZ A，SPIEGEL J，DILLMANN U，et al. Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism & Related Disorders，2018，50：104-107.

[10] KÖHLER C A，MAES M，SLYEPCHENKO A，et al. The gut-brain axis，including the microbiome，leaky gut and bacterial translocation：mechanisms and pathophysiological role in Alzheimer's disease[J]. Current Pharmaceutical Design，2016，22(40)：6152-6166.

[11] STEVENS B R，GOEL R，SEUNGBUM K，et al. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression[J]. Gut，2018，67(8)：1555-1557.

[12] WANG R C，LI H D，WU J F，et al. Gut stem cell necroptosis by genome instability triggers bowel inflammation[J]. Nature，2020，580(7803)：386-390.

[13] CHEN L，JIAO T Y，LIU W W，et al. Hepatic cytochrome P450 8B1 and cholic acid potentiate intestinal epithelial injury in colitis by suppressing intestinal stem cell renewal[J]. Cell Stem Cell，2022，29(9)：1366-1381.

[14] BITEAU B，HOCHMUTH C E，JASPER H. JNK activity in somatic stem cells causes loss of tissue homeostasis in the aging *Drosophila* gut[J]. Cell Stem Cell，2008，3(4)：442-455.

[15] NALAPAREDDY K，NATTAMAI K J，KUMAR R S，et al. Canonical Wnt signaling ameliorates aging of intestinal stem cells[J]. Cell Reports，2017，18(11)：2608-2621.

[16] 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.

[17] YAO C S，GOU X W，TIAN C X，et al. Key regulators of intestinal stem cells：diet，microbiota，and microbial metabolites[J]. Journal of Genetics and Genomics，2023，50(10)：735-746.

[18] GEHART H，VAN ES J H，HAMER K，et al.

Identification of enteroendocrine regulators by real-time single-cell differentiation mapping[J]. Cell, 2019, 176(5): 1158-1173.

[19] GEHART H, CLEVERS H. Tales from the crypt: new insights into intestinal stem cells[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2019, 16(1): 19-34.

[20] SATO T, VRIES R G, SNIPPERT 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.

[21] KURUVILLA J G, GHALEB A M, BIALKOWSKA A B, et al. Role of krüppel-like factor 5 in the maintenance of the stem cell niche in the intestinal crypt[J]. Stem Cell and Translational Investigation, 2015, 2(2): 1220-1228.

[22] JARDÉ T, CHAN W H, ROSSELLO F J, et al. Mesenchymal niche-derived neuregulin-1 drives intestinal stem cell proliferation and regeneration of damaged epithelium[J]. Cell Stem Cell, 2020, 27(4): 646-662.

[23] SATO T, VAN ES J H, SNIPPERT H J, et al. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts [J]. Nature, 2011, 469(7330): 415-418.

[24] VAN ES J H, WIEBRANDS K, LÓPEZ-IGLESIAS C, et al. Enteroendocrine and tuft cells support Lgr5 stem cells on Paneth cell depletion[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2019, 116(52): 26599-26605.

[25] HOU Q H, JIA J P, LIN J, et al. *Bacillus subtilis* programs the differentiation of intestinal secretory lineages to inhibit *Salmonella* infection[J]. Cell Reports, 2022, 40(13): 111416.

[26] LEE Y S, KIM T Y, KIM Y, et al. Microbiota-derived lactate accelerates intestinal stem-cell-mediated epithelial development[J]. Cell Host & Microbe, 2018, 24(6): 833-846.

[27] WU H Q, MU C L, XU L P, et al. Host-microbiota interaction in intestinal stem cell homeostasis[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2353399.

[28] KORINEK V, BARKER N, MOERER P, et al. Depletion of epithelial stem-cell compartments in the small intestine of mice lacking Tcf-4 [J]. Nature Genetics, 1998, 19(4): 379-383.

[29] KUHNERT F, DAVIS C R, WANG H T, et al. Essential requirement for Wnt signaling in proliferation of adult small intestine and colon revealed by adenoviral expression of Dickkopf-1[J]. PNAS, 2004, 101(1): 266-271.

[30] KIM K A, KAKITANI M, ZHAO J S, et al. Mitogenic influence of human R-spondin1 on the intestinal epithelium[J]. Science, 2005, 309(5738): 1256-1259.

[31] HE X C, ZHANG J W, TONG W G, et al. BMP signaling inhibits intestinal stem cell self-renewal through suppression of Wnt-β-catenin signaling [J]. Nature Genetics, 2004, 36(10): 1117-1121.

[32] QI Z, LI Y H, ZHAO B, et al. BMP restricts stemness of intestinal *Lgr5*$^+$ stem cells by directly suppressing their signature genes[J]. Nature Communications, 2017, 8: 13824.

[33] KOSINSKI C, LI V S W, CHAN A S Y, et al. Gene expression patterns of human colon tops and basal crypts and BMP antagonists as intestinal stem cell niche factors[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, 104(39): 15418-15423.

[34] ODA K, MATSUOKA Y, FUNAHASHI A, et al. A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling [J]. Molecular Systems Biology, 2005, 1: 2005.0010.

[35] BASAK O, BEUMER J, WIEBRANDS K, et al. Induced quiescence of *Lgr5*$^+$ stem cells in intestinal organoids enables differentiation of hormone-producing enteroendocrine cells [J]. Cell Stem Cell, 2017, 20(2): 177-190.

[36] KOPAN R, ILAGAN M X G. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism [J]. Cell, 2009, 137(2): 216-233.

[37] SANCHO R, CREMONA C A, BEHRENS A. Stem cell and progenitor fate in the mammalian intestine: notch and lateral inhibition in homeostasis and disease[J]. EMBO Reports, 2015, 16(5): 571-581.

[38] LO Y H, CHUNG E, LI Z H, et al. Transcriptional regulation by ATOH1 and its target SPDEF in the intestine [J]. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology, 2017, 3(1): 51-71.

[39] PELLEGRINET L, RODILLA V, LIU Z Y, et al. Dll1- and Dll4-mediated Notch signaling are required for homeostasis of intestinal stem cells[J]. Gastroenterology, 2011, 140(4): 1230-1240.

[40] MO J S, PARK H W, GUAN K L. The Hippo signaling pathway in stem cell biology and cancer[J]. EMBO Reports, 2014, 15(6): 642-656.

[41] SHI R C, WANG B. Nutrient metabolism in regulating intestinal stem cell homeostasis[J]. Cell Proliferation, 2024, 57(6): e13602.

[42] GREGORIEFF A, LIU Y, INANLOU M R, et al. Yap-dependent reprogramming of *Lgr5*$^+$ stem cells drives intestinal regeneration and cancer[J]. Nature, 2015, 526(7575): 715-718.

[43] 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.

[44] SANTOS A J M, LO Y H, MAH A T, et al. The intestinal stem cell niche: homeostasis and adaptations[J]. Trends in Cell Biology, 2018, 28(12): 1062-1078.

[45] 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 Reports, 2021,35(10):109212.

[46] LASSEN K G, KUBALLA P, CONWAY K L, et al. Atg16L1 T300A variant decreases selective autophagy resulting in altered cytokine signaling and decreased antibacterial defense[J]. PNAS, 2014, 111(21): 7741-7746.

[47] NAGY P, SÁNDOR G O, JUHÁSZ G. Autophagy maintains stem cells and intestinal homeostasis in Drosophila[J]. Scientific Reports,2018,8:4644.

[48] HE D, WU H G, XIANG J N, et al. Gut stem cell aging is driven by mTORC1 *via* a p38 MAPK-p53 pathway[J]. Nature Communications,2020,11:37.

[49] MAO J M, HU X M, XIAO Y, et al. Overnutrition stimulates intestinal epithelium proliferation through *β*-catenin signaling in obese mice[J]. Diabetes,2013,62(11):3736-3746.

[50] VON FRIELING J, FAISAL M N, SPORN F, et al. A high-fat diet induces a microbiota-dependent increase in stem cell activity in the *Drosophila* intestine[J]. PLoS Genetics,2020,16(5):e1008789.

[51] FU T, COULTER S, YOSHIHARA E, et al. FXR regulates intestinal cancer stem cell proliferation[J]. Cell,2019,176(5):1098-1112.

[52] 陈小珊,王丽蕊. 肠道菌群:肠道干细胞增殖分化的调节者[J]. 微生物学通报,2023,50(11):5124-5136.
CHEN X S, WANG L R. Gut microbiota: an orchestrator of intestinal stem cell proliferation and differentiation[J]. Microbiology China, 2023, 50(11): 5124-5136. (in Chinese)

[53] MA N, CHEN X Y, LIU C C, et al. Dietary nutrition regulates intestinal stem cell homeostasis[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2023, 63(32): 11263-11274.

[54] QUAN H, LU Y, LIN Y Y, et al. Alternate day fasting enhances intestinal epithelial function during aging by regulating mitochondrial metabolism[J]. Aging Cell, 2025,24(7):e70052.

[55] TINKUM K L, STEMLER K M, WHITE L S, et al. Fasting protects mice from lethal DNA damage by promoting small intestinal epithelial stem cell survival[J]. PNAS,2015,112(51):7148-7154.

[56] RANGAN P, CHOI I, WEI M, et al. Fasting-mimicking diet modulates microbiota and promotes intestinal regeneration to reduce inflammatory bowel disease pathology[J]. Cell Reports,2019,26(10):2704-2719.

[57] RICHMOND C A, SHAH M S, DEARY L T, et al. Dormant intestinal stem cells are regulated by PTEN and nutritional status[J]. Cell Reports, 2015, 13(11): 2403-2411.

[58] 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.

[59] 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.

[60] 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.

[61] YOUSEFI M, NAKAUKA-DDAMBA A, BERRY C T, et al. Calorie restriction governs intestinal epithelial regeneration through cell-autonomous regulation of mTORC1 in reserve stem cells[J]. Stem Cell Reports, 2018,10(3):703-711.

[62] SCHOFFEN J P F, SANTI RAMPAZZO A P, CIRILO C P, et al. Food restriction enhances oxidative status in aging rats with neuroprotective effects on myenteric neuron populations in the proximal colon[J]. Experimental Gerontology, 2014, 51: 54-64.

[63] YESSENKYZY A, SALIEV T, ZHANALIYEVA M, et al. Polyphenols as caloric-restriction mimetics and autophagy inducers in aging research[J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1344.

[64] NA H J, PYO J H, JEON H J, et al. Deficiency of Atg6 impairs beneficial effect of metformin on intestinal stem cell aging in *Drosophila*[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, 498(1): 18-24.

[65] PUCHALSKA P, CRAWFORD P A. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics[J]. Cell Metabolism, 2017, 25(2): 262-284.

[66] 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.

[67] PARK J S, KIM Y J. Anti-aging effect of the ketone metabolite *β*-hydroxybutyrate in *Drosophila* intestinal stem cells[J]. International Journal of Molecular Sciences,2020,21(10):3497.

[68] DMITRIEVA-POSOCCO O, WONG A C, LUNDGREN P, et al. *β*-Hydroxybutyrate suppresses colorectal cancer[J]. Nature, 2022, 605(7908): 160-165.

[69] O'NEILL B, RAGGI P. The ketogenic diet: pros and cons[J]. Atherosclerosis, 2020, 292: 119-126.

[70] MIHAYLOVA M M, SABATINI D M, YILMAZ Ö H. Dietary and metabolic control of stem cell function in physiology and cancer[J]. Cell Stem Cell, 2014, 14(3): 292-305.

（责任编辑：张馨文）