



膳食模式干预对肥胖人群肠道菌群的 调控作用：系统评价与荟萃分析*

王 舜^{1)**} 包子涵^{1)**} 赵梦琪¹⁾ 李梓阳¹⁾ 王训令^{1)***} 刘凤虎^{2)***}

(¹⁾ 淮北师范大学体育学院, 淮北 235000; (²⁾ 山东体育学院运动休闲学院, 济南 250102)

摘要 本文旨在系统评价极低热量生酮饮食 (VLCKD)、地中海饮食 (MD) 与间歇性禁食 (IF) 对肥胖人群肠道菌群的影响。截至 2025 年 9 月, 检索 PubMed、EBSCOhost、Cochrane 和 Web of Science 四个电子数据库。采用 R 软件进行荟萃分析 (meta) 分析, 评估肠道菌群多样性和特征菌群丰度变化。依据身体质量指数 (BMI)、年龄和干预周期等变量开展亚组分析。共纳入 42 项研究。通过随机效应荟萃分析, 结果显示, VLCKD 显著提升 Shannon 指数、观测到的操作分类单元 (Observed OTU) 和系统发育多样性 (phylogenetic diversity, PD) 指数, 并增加阿克曼菌属丰度与厚壁菌门/拟杆菌门比值 (F/B 比值), 但伴随双歧杆菌属丰度的显著下降, 提示其双向调节效应。MD 干预显著增加 Shannon 指数、阿克曼菌属和双歧杆菌属丰度, 同时降低厚壁菌门和 F/B 比值, 整体呈现稳定、持续的正向作用。IF 干预会导致 PD 指数和厚壁菌门下降、阿克曼菌属上升, 但长期干预时 Shannon 指数出现回落, 显示其稳定性有限。亚组分析提示, 年龄与 BMI 是影响菌群多样性和特征菌群变化的重要调节因素。VLCKD、MD 与 IF 均可在肥胖人群中改善肠道菌群结构, 但效应特征存在显著差异。VLCKD 调节效应强烈但伴随潜在风险, MD 稳定性与安全性较高, 而 IF 效果更具选择性且容易导致肥胖人群暴饮暴食, 故需要进一步研究其长期可行性和安全性。未来研究应聚焦于膳食模式的最优周期与联合应用, 并结合人群特异的饮食习惯和菌群特征, 发展个体化的微生态干预策略。

关键词 膳食模式, 肥胖人群, 肠道菌群, 荟萃分析, 系统综述

中图分类号 R151.4, R589.2

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0327

CSTR: 32369.14.pibb.20250327

近年来, 全球肥胖问题日益严峻, 1/8 人口患肥胖症^[1]。肥胖是一种低度的慢性炎症状态^[2], 与多种慢性非传染性疾病密切相关, 如心血管疾病、2 型糖尿病、某些类型的癌症及心理障碍等, 显著增加了全球疾病负担^[3]。在应对肥胖的多种干预策略中, 饮食控制与运动干预被广泛认为是最常见且安全有效的方法, 尤其在长期体重管理中显现出重要作用^[4]。科学饮食与规律运动相结合, 较单一干预手段能更有效地调节能量摄入与消耗、改善代谢指标, 并在一定程度上降低体脂及相关并发症风险^[5]。随着中国肥胖人群数量不断增加, 肥胖相关疾病已成为严重威胁国民健康的重要因

素。《“健康中国 2030”规划纲要》明确提出, 要制定实施国民营养计划, 深入开展食物 (农产品、食品) 营养功能评价研究, 全面普及膳食营养知识, 发布适合不同人群特点的膳食指南, 引导居民形成科学的膳食习惯, 推进健康饮食文化建设。在此背景下, 发展具有科学依据、推广价值并契合中

* 国家社会科学基金 (25BTY032) 资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

王训令 Tel: 0561-3802328, E-mail: 382219666@qq.com

刘凤虎 Tel: 0531-89665095, E-mail: 67839417@qq.com

收稿日期: 2025-07-11, 接受日期: 2025-10-14

国肥胖人群肠道菌群特征的饮食干预方案,已成为当前肥胖防控与肠道微生态调控研究的关键方向。

随着饮食干预策略在肥胖管理中的深入研究与实践,多种膳食模式逐渐成为研究与公众关注的热点。其中,极低热量生酮饮食(very-low-calorie ketogenic diet, VLCKD)、地中海饮食(mediterranean diet, MD)与间歇性禁食(intermittent fasting, IF)是当前临床研究和减重实践中应用较为广泛且具有应用前景的3种代表性饮食干预策略^[6-8]。具体而言,在营养结构特征与代谢调节机制方面,VLCKD通过极低碳水化合物摄入使机体由以葡萄糖为主要能量来源的代谢状态,转变成以酮体(如 β 羟基丁酸、乙酰乙酸和丙酮等)为主要能量来源的酮症状态^[9]。这一代谢转换以脂肪氧化为基础,能够在短期内显著降低体脂、改善胰岛素敏感性并有助于控制血糖水平^[10]。这种饮食干预常被作为传统生酮饮食的一种结构优化形式,具有更高的可控性与安全性,是一种更高效的减肥饮食策略^[11]。相比之下,MD强调富含膳食纤维、不饱和脂肪酸和多酚类化合物的食物摄入,可通过降低膳食总糖负荷与炎症水平,增强胰岛素信号通路,从而改善糖脂代谢状态,并通过调节肠道菌群组成间接促进代谢稳态^[12-14]。这一代谢调节作用,使其在抗氧化、抗炎和心血管保护等方面表现出综合优势^[15]。而IF则通过限制每日进食时间窗口或实施周期性禁食,使机体在禁食期发生由葡萄糖供能向脂肪氧化及酮体生成的代谢切换,激活AMP活化的蛋白质激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、沉默调节蛋白1(sirtuin 1, SIRT1)等代谢通路,从而启动自噬过程、改善线粒体功能,并降低氧化应激水平^[16-17]。此外,IF还可通过增加脂联素、降低瘦素水平,进一步增强细胞对胰岛素的敏感性。这些代谢调节共同有助于血糖稳态、胰岛素抵抗的改善及脂肪代谢的优化^[18]。同时,通过促进脂肪动员和肝脏脂肪酸氧化,不仅有助于体重控制和身体质量指数(body mass index, BMI)的降低,还能在肥胖相关代谢性疾病防控中发挥积极作用。

尽管3种膳食模式在作用机制和临床表现上各具特色,但它们对体重与代谢指标的改善效果均不

仅仅依赖于宿主代谢过程,还与肠道菌群(gut microbiota, GM)这一关键介导因子密切相关^[19]。GM作为人体代谢、免疫与能量调控的关键“隐形器官”会受到遗传、年龄、环境、饮食和生活方式的影响^[20-21]。而饮食作为肠道微生态最重要的外部调节因素,能在短期内改变微生物多样性、功能代谢产物及宿主炎症状态^[22-26]。已有研究表明,在GM调节方面,VLCKD可显著改变肥胖人群的菌群组成,若结合蛋白质来源的调控,其对肥胖相关GM的有益调节作用更为突出,并可进一步改善炎症状态^[27-28]。MD则是通过其中富含的多酚类化合物和膳食纤维改善肠道菌群结构,提升有益菌的相对丰度,增强短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)生成,改善肠道屏障功能,从而有助于维持肠道微生态稳定与系统代谢稳态^[29-31]。相比之下,IF亦可以提升肠道菌群 α 多样性,增强部分有益菌群的相对丰度和SCFAs代谢通路活性,同时有助于重塑微生物群的昼夜节律表达,从而在调节肠道微生态结构和维持菌群稳态方面展现出积极潜力^[32]。然而,也有研究表明,部分肥胖人群在进行这些膳食后出现了肠道屏障受损、菌群失调,甚至观察到特定分类水平的多样性下降等负面影响^[33-34]。当前的研究对肥胖人群肠道菌群的具体影响仍无定论且存在争议,需要进一步研究以全面了解其影响^[9],尤其在肥胖人群的微生态安全性和个体化干预策略方面,仍未形成统一共识,导致实际应用中缺乏针对性和指导性。

因此,本文通过荟萃分析,系统评估膳食模式干预对肥胖人群肠道菌群的调控作用,旨在提供饮食干预肥胖人群后肠道菌群变化的循证证据,为肥胖人群肠道菌群的非药物干预提供科学依据与实践指导。

1 分析方法

本研究基于PRISMA(preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis)声明^[35],已在PROSPERO中预先注册(CRD420251146398)。

1.1 检索策略

截至2025年6月5日发表的原始文章,两位独

立研究人员对 PubMed、EBSCOhost、Cochrane 和 Web of Science 四个电子数据库进行了系统的文献检索, 然后在 2025 年 9 月再次重复搜索以查找新的相关文章。检索词: very-low-calorie ketogenic diet、mediterranean diet、intermittent fasting、intestinal microbiota、gut microbes、intestines、obesity、fat、overweight 等, 进行组合式检索。

1.2 纳入与排除标准

在研究对象、干预、对照、结局和研究设计 (PICOS) 框架下, 使用一组先验纳入和排除标准来评估研究合格性。如果遇到以下情况则排除。a. 荟萃分析, 综述, 会议摘要, 学位论文。b. 非极低热量生酮饮食、地中海饮食或间歇性禁食干预。c. 研究对象为非肥胖人群。d. 无法获得数据的研究、结局数据不完整的研究。e. 动物实验或体外研究。

本文纳入了关于 VLCKD、MD 和 IF 对肥胖人群肠道菌群的随机和非随机交叉或平行组设计试验。纳入标准如下。a. 纳入人口为肥胖人群 ($BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$), 不受年龄, 性别或训练状态限制。b. 采用 VLCKD、MD 或 IF 其中之一作为干预, 如果有其他运动干预需要说明具体情况。c. 研究使用宏基因组测序或 16S rRNA 序列分析测量了肠道微生物群分类的变化, 报告了肠道微生物群分类的多样性指数和相关检测指标, 提供了足够的数据可供提取。d. 研究的人群年龄为 >18 岁。

1.3 文献筛选与资料提取

由两名研究人员独立对文献进行筛选, 任何分歧都通过讨论与引入第 3 名研究人员仲裁解决。资料提取内容包括: 作者、年份、国家、年龄、性别、样本量、BMI、干预方式、干预周期、目标区域、主要结局指标和次要结局指标的数据。主要结局指标集中于肠道菌群 α 多样性。次要结局指标主要涉及特征菌群丰度 (具体包括拟杆菌门、厚壁菌门、阿克曼菌属、双歧杆菌属、普雷沃氏菌属), 部分次要结局指标包括: 厚壁菌门/拟杆菌门 (Firmicutes/Bacteroidetes) 和 SCFAs 以丁酸盐为主。

1.4 文献质量评估

采用 Cochrane 偏倚风险评估工具^[36]对纳入文献进行质量评价。将每个标准判定为“低风险”“高风险”或“不清楚”的风险。通过选择偏倚、表现偏移、测量偏倚、随访偏倚、报告偏倚和其他偏倚进行质量评估。

1.5 统计学分析

本研究使用 R 软件进行统计分析、图像绘制和质量评估。结果以平均差 (MD) 和标准平均差 (SMD) 的形式呈现, 并使用估计的 Hedges' g。当研究报告标准误 (SE) 时, 按公式换算为标准差 (SD)^[37]; 若缺乏均值和 SD, 则根据中位数、范围或四分位距估算均值与 SD^[38]。异质性采用 I^2 统计量评估: 当 $I^2 < 25\%$ 时, 异质性较低; $25\% \leq I^2 \leq 50\%$ 时, 异质性中等; $50\% < I^2 \leq 75\%$ 时, 异质性为高; $I^2 > 75\%$ 表示相当大的异质性^[36]。通过采用留一法敏感性分析剔除异质性来源。仍存在高异质性时, 进行亚组分析、荟萃回归及敏感性分析。发表偏倚通过 Egger 检验与漏斗图评估^[39]。

2 分析结果

2.1 文献检索流程及结果

从前述电子数据库共检索到 43 531 条记录, 通过检查纳入文章的参考文献列表和其他系统评价等其他渠道, 没有检索到另外的记录。其中剔除重复文献后剩余 21 978 篇, 其中, 针对 1 419 项研究进行了全文筛选, 42 项研究纳入最终样本 (图 1)。

2.2 纳入文献特征

文章总结了 2009~2025 年间进行的 42 项研究的特点^[27-28, 40-79], 总样本量为 2 629 人。纳入了来自美国 (7 项)、西班牙 (11 项)、意大利 (10 项)、中国 (5 项)、土耳其 (2 项)、巴西 (1 项)、澳大利亚 (1 项)、墨西哥 (1 项)、德国 (1 项)、瑞典 (1 项)、以色列 (1 项)、芬兰 (1 项) 的研究。此外, 绝大多数研究采用了 16S rRNA 基因测序, 不同研究选取了不同的可变区 (V2-V4-V8、V3-V4、V4-V5 等)。6 项研究没有表明区域 (表 1)。3 项研究采用了鸟枪宏基因组测序。

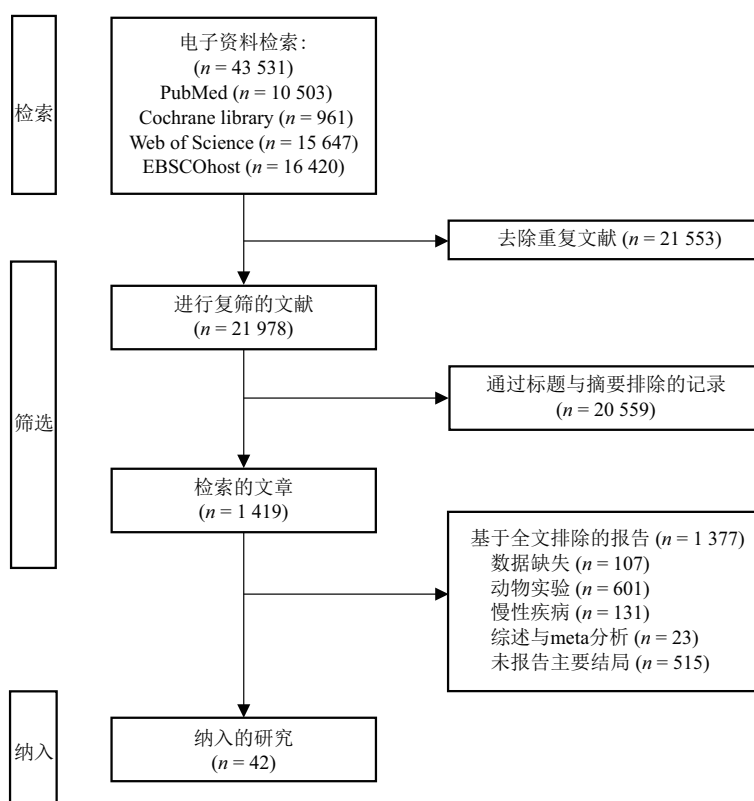


Fig. 1 PRISMA flow diagram defining the electronic search and selection process

图1 文献筛选流程图

Table 1 Characteristics of the study subjects

表1 研究对象特点

作者, 年份	国家	年龄 /岁	样本量	BMI/ ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	膳食 模式	干预方式	干预 周期	测序方式 (区域)	主要结局指标	次要结局指标
Alemán等, 2018 ^[40]	美国	ND	10 (女)	38.7± 4.2	VLCKD	800 kcal/d, 54%蛋 白质、26%碳水化 合物、20%脂肪	46 d	16S rRNA (V4~V5)	α 多样性指数 (Shannon指数、 PD指数、OTUs 数)和 β 多样性	阿克曼菌属↑ 罗斯氏菌属↓ 粪杆菌属↓
Atzeni等, 2022 ^[41]	西班牙	55~ 75	645 (男 341, 女 304)	32.8± 3.5	MD	低能量密度、低添 加糖、低盐、低饱 和及反式脂肪酸, 且高纤维、高优质 蛋白、高微量营 养素	3个月	16S rRNA (V4)	α 多样性指数 (Shannon指数、 Chao1指数、 Simpson指数)和 β 多样性	F/B(-)
Basciani等, 2020 ^[42]	意大利	56.2± 6.1	48 (男 =19, 女=29)	35.9± 4.1	VLCKD	780 kcal/d, 碳水 26 g (13.5%), 脂 肪 35 g (40.4%), 蛋白质 90 g (46.1%)	45 d	16S rRNA (V3~V4)	ND	拟杆菌门↑ 厚壁菌门↓ 变形菌门↑ 放线菌↓

续表1										
作者, 年份	国家	年龄 /岁	样本量	BMI/ (kg·m ⁻²)	膳食 模式	干预方式	干预 周期	测序方式 (区域)	主要结局指标	次要结局指标
Batitucci等, 2024 ^[43]	巴西	18~ 40	26 (男)	34±2.6	IF	采用5:2间歇性热量限制, 6:18进食窗口; 宏量营养素分配优先保证40%蛋白质摄入	8周	16S rRNA (V3~V4)	α多样性指数 (Shannon指数、OTUs数、Chao1指数) 和β多样性	拟杆菌门 (-)
Boughanem等, 2023 ^[27]	西班牙	64.6± 4.47	91 (男 33, 女 =58)	32.33± 4.27	MD	高膳食纤维、高优质脂肪、适量优质蛋白为核心, 限制添加糖、高盐及饱和脂肪	1年	16S rRNA (V2-4-8 和V3-6-7-9)	α多样性指数 (Chao1指数、PD指数) 和β多样性	拟杆菌门↑ 厚壁菌门 (-)
Brinkworth等, 2009 ^[44]	澳大利 亚	50.6± 7.5	48 (男 18, 女 30)	33.7± 4.2	VLCKD	蛋白质35%、脂肪61%、碳水化合物4%	8周	ND	ND	双歧杆菌属↓ SCFAs↓
Cancello等, 2019 ^[45]	意大利	79.1± 3.3	20 (女)	40.3± 4.9	MD	30 g膳食纤维, 低盐、低简单糖, 蛋白质18%~20%、脂肪27%~30%、碳水化合物50%~55%	1个月	16S rRNA (V3~V4)	α多样性指数 (逆Simpson指数) 和β多样性 (Bray-Curtis距离)	阿克曼菌属↑ 双歧杆菌属↑
Deledda等, 2022 ^[46]	意大利	45~ 65	11 (男 6, 女=5)	35.3± 4.3	VLCKD	每日热量<800 kcal, 碳水化合物26 g/d, 脂肪占40.4%, 蛋白质90 g/d	3个月	16S rRNA (V3~V4)	α多样性指数 (Shannon指数、OTUs数) 和β多样性 (Bray-Curtis距离)	疣微菌门↑ 厚壁菌门↓ 阿克曼菌属↑
			5 (男 3, 女2)	30.2± 4.2	MD	300~500 kcal/d, 3个月碳水化合物以全谷物为主, 蛋白质和脂肪适量	3个月	16S rRNA (V3~V4)	α多样性指数 (Shannon指数、OTUs数) 和β多样性 (Bray-Curtis距离)	厚壁菌门↑ 阿克曼菌属↑ 拟杆菌属↓ F/B (-)
Djuric等, 2018 ^[47]	美国	53.0± 11.0	88 (男 22, 女 66)	28.8± 3.7	MD	高蔬果、高全谷物, 总脂肪供能占比30%, 强调健康脂肪与抗炎食物	6个月	16S rRNA (V4)	α多样性指数 (Shannon指数、逆Simpson指数) 和β多样性	罗氏菌属↑ 普雷沃菌属↑
Ernesti等, 2025 ^[48]	意大利	50.8± 9.98	18 (男 5, 女 13)	40.1± 6.18	VLCKD	约800 kcal/d, <30 g碳水	8周	16S rRNA (V3~V4)	α多样性指数 (PD指数、OTUs数) 和β多样性 (Bray-Curtis距离)	拟杆菌门↓ 疣微菌门↑ 阿克曼菌属↑ 双歧杆菌属↑ SCFA↓
Gabel等, 2020 ^[49]	美国	25~ 65	14 (男, 女)	30~45	IF	每日10:00~18:00为进食窗口, 其间自由进食 (无食物种类、数量限制, 无需监测热量摄入); 18:00~次日10:00为禁食窗口, 仅允许饮水和无热量饮料	12周	16S rRNA(V4)	α多样性指数 (Shannon指数、观测OTU数)	厚壁菌门↑ 拟杆菌门↓

续表1

作者, 年份	国家	年龄 /岁	样本量	BMI/ (kg·m ⁻²)	膳食 模式	干预方式	干预 周期	测序方式 (区域)	主要结局指标	次要结局指标
García-Gavilán 等, 2024 ^[50]	西班牙	64.5± 4.9	400 (男 224, 女 176)	32.7± 3.6	MD	高摄入蔬菜、水果、豆类、全谷物、坚果, 适量摄入鱼类, 低摄入红肉、精制碳水, 以特级初榨橄榄油为主要脂肪来源	1年	16S rRNA (V4)	α多样性指数 (Shannon指数、Chao1指数、Simpson指数) 和β多样性 (Bray-Curtis距离)	阿克曼菌属 (-) 双歧杆菌属 (-)
Gómez-Pérez等, 2023 ^[51]	西班牙	64.05± 4.86	297 (男 205, 女 92)	33.39± 3.76	MD	每日能量摄入量较个体估算需求减少30%, 核心为高植物性食物、适量鱼类、低红肉, 以特级初榨橄榄油为主要脂肪来源	1年	16S rRNA (V2-4-8 和V3-6-7-9)	α多样性指数 (Shannon指数、PD指数) 和β多样性	阿克曼菌属↓ 双歧杆菌属↑ 变形菌门↑
Guevara-Cruz M 等, 2024 ^[52]	墨西哥	32.5± 12.39	11 (女)	33.7± 3.09	IF	采用16:8禁食模式, 总热量比日常少500 kcal	8周	16S rRNA	α多样性指数 (Shannon指数) 和β多样性	阿克曼菌属↑
Guo等, 2021 ^[53]	中国	40.2± 5.7	21 (男 11, 女 11)	28± 5.26	IF	每周2个非连续日限制75%能量摄入, 其余5 d自由进食	8周	16S rRNA (V3~V4)	α多样性指数 (Shannon指数、OTUs数、Simpson指数) 和β多样性	罗斯氏菌属↑
Gutiérrez-Díaz 等, 2017 ^[54]	西班牙	71.3± 11.2	74 (男 20, 女 54)	≥30	MD	高摄入蔬果、豆类、全谷物, 适度饮用红酒, 橄榄油为主要脂肪来源, 膳食纤维、多酚	1年	ND	ND	厚壁菌门↑ 阿克曼菌属 (-) 双歧杆菌属 (-) 拟杆菌属 (-)
Gutiérrez-Repiso 等, 2019 ^[28]	西班牙	38.2~ 48.7	33 (男 13, 女 20)	48.67± 9.16	VLCKD	600~800 kcal/d	2个月	16S rRNA (V2-4-8 和V3-6-7-9)	α多样性指数 (Shannon指数、Chao1指数) 和β多样性	拟杆菌门↑ 厚壁菌门↑ 变形菌门↓ SCFAs↑
Gutiérrez-Repiso 等, 2021 ^[55]	西班牙	42.6± 10.8	18 (男 8, 女 10)	33.0± 1.4	VLCKD	每日 600~800 kcal/d, 高蛋白制剂+低碳水蔬菜	2个月	16S rRNA (V3~V4)	α多样性指数 (Shannon指数、PD指数) 和β多样性	F/B↓
Güzey Akansel 等, 2024 ^[56]	土耳其	26~ 46	15 (女)	29.81± 4.74	VLCKD	碳水化合物 < 20 g/d, 脂肪供能>70%, 蛋白质 1 g/kg体重	6周	16S rRNA (V1~V9)	α多样性指数 (Shannon指数、Simpson指数、Chao1指数、观测OTU数) 和β多样性 (Bray-Curtis距离)	F/B↑ SCFAs↓
Haro等, 2015 ^[57]	西班牙	65.2± 3.2	20 (男)	32.2± 0.5	MD	总脂肪供能35%, 碳水化合物以全谷物为主, 蛋白质适量	1年	16S rRNA	α多样性指数 (Chao1指数、PD指数) 和β多样性	罗斯氏菌属↑ 普雷沃菌属↓

续表1

作者, 年份	国家	年龄 /岁	样本量	BMI/ (kg·m ⁻²)	膳食 模式	干预方式	干预 周期	测序方式 (区域)	主要结局指标	次要结局指标
Haro等, 2017 ^[58]	西班牙	63.72 ±1.70	32 (男)	32.88± 0.56	MD	总脂肪供能35%, 蛋白质供能15%, 碳水化合物供能 50%, 胆固醇< 300 mg/d	2年	16S rRNA (V4)	α多样性指数 (观 测 OTU 数、 Chao1 指数、PD 指数) 和β多样性	拟杆菌门↓ 罗斯氏菌属↑ 拟杆菌属↑ 普雷沃菌属↑ F/B↓
Huang等, 2024 ^[59]	中国	31.8± 8.4	22 (男 9, 女 13)	31.1± 2.2	IF	男性 1 500~ 1 800 kcal/d, 女性 1 200~1 500 kcal/d), 碳水化合物40%~ 55%、蛋白质 15%~20%、脂肪 20%~30%	12个 月	鸟枪法宏基因组 测序	α多样性指数 (Shannon 指数、 Simpson指数) 和 β多样性	粪杆菌属↓
Louis等, 2016 ^[60]	德国	40±8	16 (男 7, 女9)	43.1± 3.6	VLCKD	800 kcal/d	52周	ND	α多样性指数 (Shannon 指数) 和β多样性	F/B↑ 阿克曼菌属↑ 罗斯氏菌属↑
Maldonado- Contreras等, 2020 ^[61]	美国	≥50	20 (男)	≥30	MD	总脂肪供能占比与 粪便短链脂肪酸正 相关	1周	16S rRNA (V4)	α多样性指数 (Shannon 指数、 PD指数) 和β多 样性	普雷沃菌属↑
Mardinoglu等, 2018 ^[62]	瑞典	54±4	10 (男 8, 女2)	34.1± 1.2	VLCKD	碳水化合物<30 g/d, 蛋白质供能24%, 脂肪供能72%	2周	ND	ND	阿克曼菌属↑ 双歧杆菌属↓
Mohr等, 2022 ^[63]	美国	49.7± 9.3	20 (男 6, 女 14)	31.3± 5.1	IF	男 / 女 总 热 量 1 700 kcal/1 350 kcal, 均摄入35%碳水、 35%蛋白质、30% 脂肪	4周	16S rRNA (V4)	α多样性指数 (Shannon 指数、 PD指数) 和β多 样性	ND
Mohr等, 2024 ^[64]	美国	30~ 65	20 (男 6, 女 14)	>28	IF	5~6 d/周为35%碳 水化合物、30%脂 肪、35%蛋白质; 1 d/周为36~60 h延 长改良禁食 (350~ 550 kcal)	8周	16S rRNA (V4)	α多样性指数 (Shannon 指数、 PD指数) 和β多 样性	ND
Pagliai等, 2020 ^[65]	意大利	62.36 ±1.81	11 (男 4, 女7)	31.06± 0.67	MD	总热量为低热量, 6个月 碳水化合物50%~ 55%、蛋白质 15%~20%、脂肪 25%~30%, 胆固 醇<300 mg/d	6个月	16S rRNA (V3~V4)	α多样性指数 (Shannon 指数、 Simpson指数) 和 β多样性	厚壁菌门↑ F/B↑ 拟杆菌门↓ 双歧杆菌↑ SCFAS (-)
Palmas等, 2025 ^[66]	意大利	45~ 65	6 (男 3, 女3)	34.2± 3.6	VLCKD	800 kcal/d, 碳水 化合物<30 g, 蛋 白质1.2~1.5 g/kg理 想体重, 脂肪供能 66%, 辅以非淀粉 蔬菜、Omega-3 及 维生素矿物质补 充剂	3个月	16S rRNA (V3~V4)	α多样性指数 (Shannon 指数、 观测OTU数) 和β 多样性	阿克曼菌属↑ 双歧杆菌属 (-)

续表1

作者, 年份	国家	年龄 /岁	样本量	BMI/ (kg·m ⁻²)	膳食 模式	干预方式	干预 周期	测序方式 (区域)	主要结局指标	次要结局指标
			5 (男 3, 女2)	30.2± 4.2	MD	热量缺口 300~ 500 kcal/d, 碳水 45%~50%、蛋白 质 20%、脂肪 30%~35%, 强调 全谷物、蔬果、豆 类、橄榄油, 限制 红肉	12个 月	16S rRNA (V3~V4)	α多样性指数 (Chao1指数、PD 指数)和β多样性	厚壁菌门 (-)
Pellegrini等, 2020 ^[67]	意大利	ND	34 (女)	30.1± 3.2	MD	1 200~1 500 kcal/d, 4个月 蛋白质15%~18%、 脂肪 25%~35%、 碳水化合物45%~ 55%	4个月	16S rRNA (V3~V4)	α多样性指数 (Shannon指数、 Chao1指数)和β 多样性	F/B ↑ 厚壁菌门 (-) 拟杆菌属 (-)
Pisanu等, 2020 ^[68]	意大利	53.0± 9.0	23 (男 3, 女 20)	35.2± 4.3	MD	平均摄入 (1 341± 298) kcal/d, 碳水 50%、脂肪 29%、 蛋白质20%, 膳食 纤维 17 g/d	3个月	16S rRNA (V3~V4)	α多样性指数 (Shannon指数) 和β多样性 (Bray-Curtis距 离)	厚壁菌门 ↓ F/B ↓ 拟杆菌属 ↑ 普雷沃氏菌 ↓
Rinott等, 2022 ^[69]	以色列	>30	98 (男 86, 女 12)	30.8± 4.1	MD	男性 1 500~ 1 800 kcal/d、女性 1 200~1 400 kcal/d; 碳水 40%~45%、 脂肪 35%~40%、 蛋白质20%~25%	6个月	16S rRNA (V3~V4)	ND	普雷沃氏菌属 ↑ 双歧杆菌属 ↓
Rosés等, 2021 ^[70]	西班牙	45.0± 10.5	128 (男 38, 女 90)	29.9± 0.6	MD	碳水化合物 54.5%~54.7%、蛋 白质 21.8%~ 22.2%、脂肪 23.0%~23.6%	1年	16S rRNA (V3~V4)	α多样性指数 (Shannon指数) 和β多样性 (Bray-Curtis距 离)	双歧杆菌 ↑ 拟杆菌属 ↑ 罗斯氏菌 ↑
Ruiz-Limón等, 2024 ^[71]	西班牙	64.6± 5.0	99 (男 45, 女 54)	32.6± 4.15	MD	男性 1 500~ 1 800 kcal/d、女性 1 200~1 400 kcal/d, 以特级初榨橄 榄油、蔬果、豆类、 坚果、鱼类为核心 食材, 限制红肉/ 加工肉	1年	16S rRNA (V4~V5)	α多样性指数 (观 测特征数)和β多 样性	阿克曼氏菌属 ↓
Selen等, 2024 ^[72]	土耳其	20~ 50	10 (男)	28.9± 2.1	IF	每天从黎明到日落 禁食14~15 h (其 间不摄入食物和液 体), 不使用益生 菌/益生元、抗生 素等影响肠道菌群 的物质	29 d	16S rRNA (V3~V4)	α多样性指数 (Shannon指数、 Chao1指数、 Simpson指数)和 β多样性 (Bray- Curtis距离)	厚壁菌门 ↓ 拟杆菌门 ↑ 变形菌门 ↑ 普雷沃菌属 ↑

续表1

作者, 年份	国家	年龄 /岁	样本量	<i>BMI</i> / (kg·m ⁻²)	膳食 模式	干预方式	干预 周期	测序方式 (区域)	主要结局指标	次要结局指标
Simoões等, 2014 ^[73]	芬兰	ND	16 (男 6, 女 10)	34.5± 2.6	VLCKD	800 kcal/d, 高蛋 白90 g/d、低碳水 67 g/d、低脂 9.5 g/d	6周	ND	ND	双歧杆菌属↓
Stanislawski等, 2021 ^[74]	美国	39.8± 9.3	34 (男 7, 女 27)	33.2± 4.1	IF	摄入维持量的20% (约350~550 kcal/d)	3月	16S rRNA (V3~V4)	α多样性指数 (Shannon指数、 观测OTU数、PD 指数)和β多样性	拟杆菌属↑
Tagliamonte等, 2021 ^[75]	意大利	43.0± 1.9	43 (男 21, 女 22)	30.9± 0.6	IF	蛋白质占15.6%、 脂肪占34.6%、饱 和脂肪占比≤ 6.7%、碳水化合物 占48.1%、纤维含 量为19.3 g/1 000 kcal	8周	鸟枪法宏基因组 测序	ND	阿克曼菌属↑ 双歧杆菌属↑
Vitale等, 2021 ^[76]	意大利	41.6± 12.3	16 (男 7, 女9)	28.9± 2.3	MD	总热量1 800~ 2 400 kcal/d, 蔬菜 298 g/d、水果 272 g/d、豆类50 g/d、 全谷物148 g/d; 鱼 类每周40 g/d、坚 果30 g/d; 特级初 榨橄榄油 (29 g/d), 红肉17 g/d、精制 谷物26 g/d	8周	16S rRNA (V3~V4)	α多样性指数 (Shannon指数)	罗斯氏菌↑ 阿克曼氏菌↑
Wang等, 2023 ^[77]	中国	18~ 65	13 (男 8, 女5)	31.0± 2.6	VLCKD	800 kcal/d, 碳水 化合物<50 g, 蛋 白质1.2~1.5 g/kg, 脂肪供能60%~ 70%, 辅以非淀粉 蔬菜、电解质及维 生素补充剂	12周	ND	α多样性指数 (Shannon指数、 Simpson指数、 OTUs数)和β多 样性 (Bray- Curtis距离、 Jaccard距离)	阿克曼菌属↑ 双歧杆菌属 (-)
Yuan等, 2022 ^[78]	中国	30.53 ±7.92	15 (男 8, 女7)	31.1± 2.6	VLCKD	800 kcal/d, 碳水 27%, 蛋白质1.2~ 1.4 g/kg理想体重	12周	16S rRNA (V3~V4)	α多样性指数 (Shannon指数、 PD指数、Chao1 指数、观测OTU 数)和β多样性 (Bray-Curtis)	拟杆菌门↑
Zhou等, 2023 ^[79]	中国	ND	25	28~45	IF	男性 600 kcal/d, 2个月 女性 500 kcal/d (55%碳水、15% 蛋白质、30%脂 肪)	鸟枪法宏基因组 测序	α多样性指数 (Shannon指数) 和β多样性	拟杆菌属(-)	

SCFAs: 短链脂肪酸 (short-chain fatty acids); F/B: 厚壁菌门/拟杆菌门 (Firmicutes/Bacteroidetes); ND: 未描述 (not described); VLCKD: 极低热量生酮饮食 (very-low-calorie ketogenic diet); MD: 地中海饮食 (Mediterranean diet); IF: 间歇性禁食 (intermittent fasting)。

2.3 风险偏倚评估

使用Cochrane风险偏倚评估工具对纳入文献进行方法学评价。在纳入分析的42篇研究中,10篇使用结局评估盲法,42篇结果数据完整,29篇为低偏倚风险,9篇为中等偏倚风险,4篇为高等偏倚风险。总体而言,根据偏倚风险评估认为33项(79%)不同的研究是高质量的,而5项(11%)质量中等,4项(10%)质量低。详细结果见图S1。

2.4 膳食模式干预对肥胖人群肠道菌群的影响

2.4.1 VLCKD对肥胖人群肠道菌群的影响

主要结局指标分析结果显示,在随机效应模型下,VLCKD显著提高肥胖人群的Shannon指数、观测到的操作分类单元(Observed OTU)和系统发育多样性(phylogenetic diversity, PD)指数,提示该干预有助于丰富肠道菌群的进化多样性和生态复杂性(图2)。Chao1和Simpson指数变化不显

著,表明其对肥胖人群的稀有菌群丰富度及优势菌群结构影响有限。次要结局指标结果表明,VLCKD对肥胖人群的阿克曼菌属、双歧杆菌属和F/B比值具有显著影响(图2)。其中,双歧杆菌属呈显著负向变化,提示该干预可能导致这一重要益生菌明显减少,具有潜在健康风险,随后会重点讨论。此外,敏感性分析结果稳定,使用Egger检验和漏斗图未发现明显发表偏倚(图3a, b)。亚组分析结果表明(表2),年龄对肠道菌群多样性具有显著影响($P_d < 0.01$),提示其可能是异质性的主要来源。当年龄 >30 岁和 $BMI \leq 30 \text{ kg/m}^2$ 时,效果显著($P < 0.05$)。荟萃回归进一步表明,随年龄增加干预效应增强(图4a~c)。在特征菌群丰度方面,阿克曼菌属的干预效果受BMI显著影响(表2)。具体来说,当BMI为 $30\sim35 \text{ kg/m}^2$ 时效果显著; $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ 时虽具有显著性,但因研究较少,稳健性不足,未纳入解释。年龄 >40 岁及干预周期

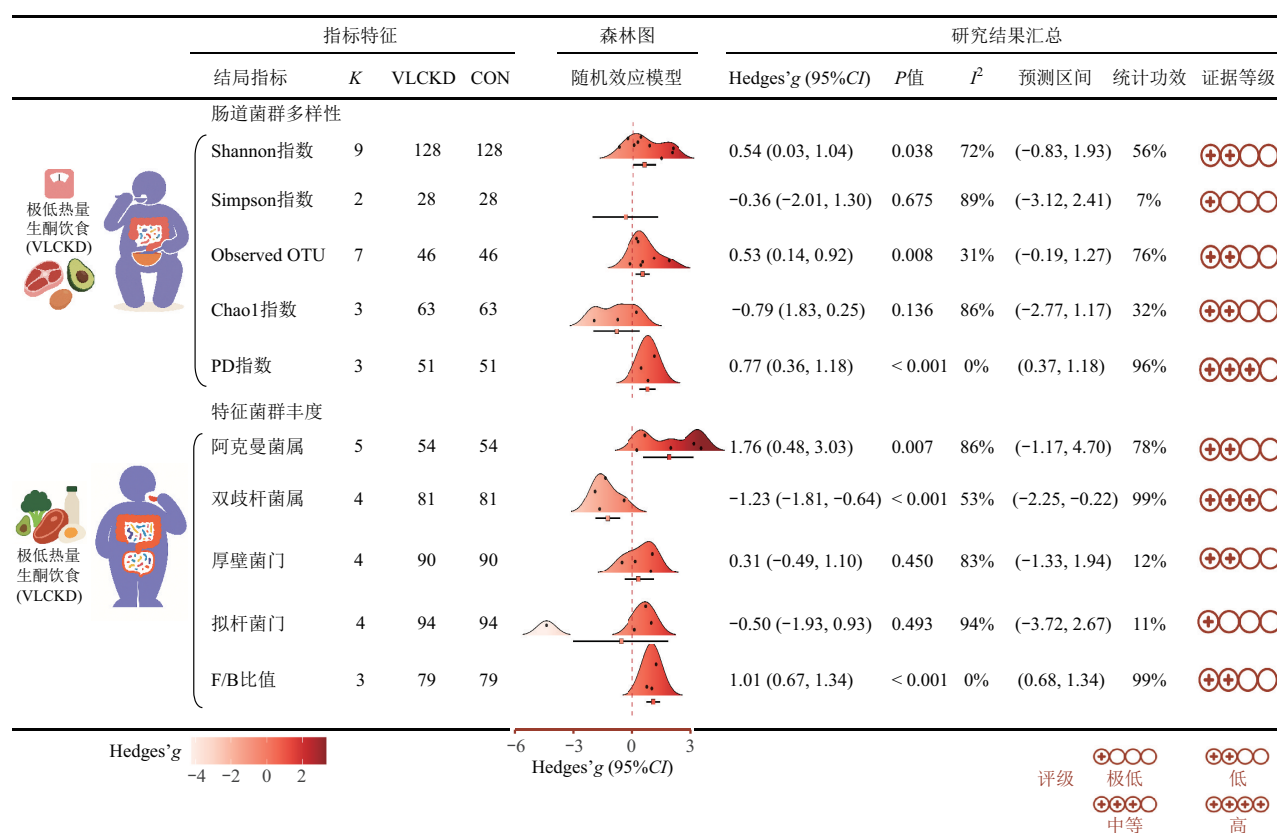


Fig. 2 Effects of VLCKD on gut microbiota in obesity

图2 VLCKD对肥胖人群肠道菌群的影响

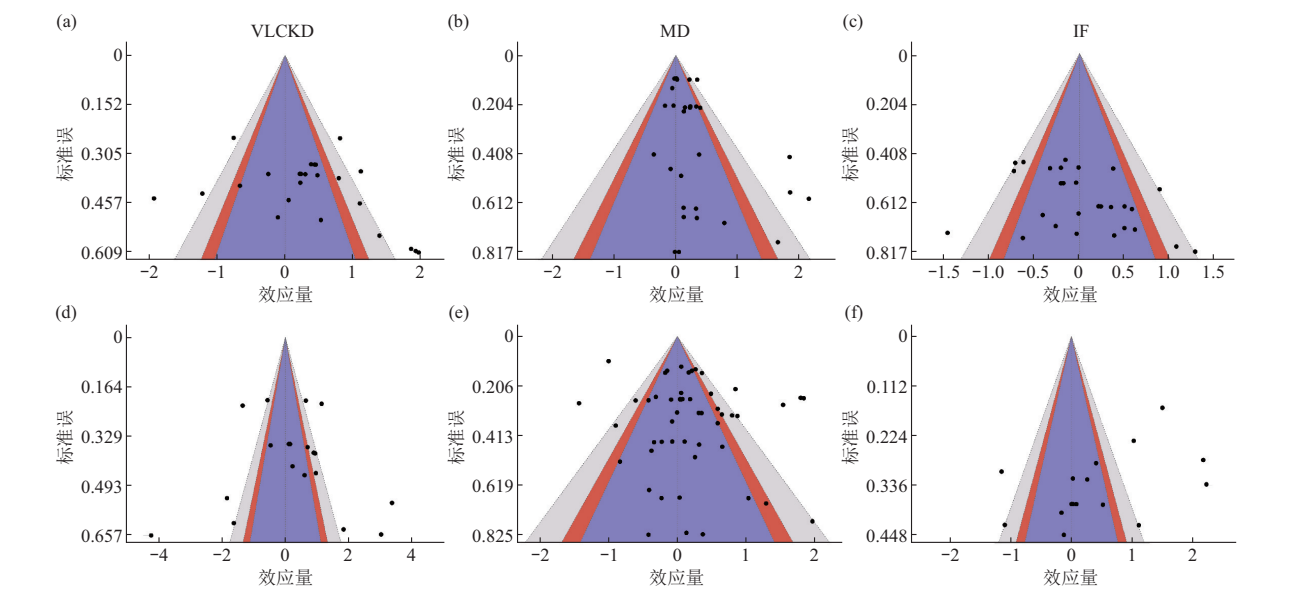


Fig. 3 Funnel plot of the regulatory effect of dietary pattern intervention on gut microbiota in obesity

图3 膳食模式干预对肥胖人群肠道菌群调控作用的漏斗图

极低热量生酮饮食 (a, d)、地中海饮食 (b, e) 和间歇性禁食干预 (c, f) 在肠道菌群多样性 (a, b, c) 和特征菌群丰度 (d, e, f) 方面对肥胖人群肠道菌群调控作用的漏斗图分析。

Table 2 Subgroup analysis of the regulatory effect of VLCKD on gut microbiota in obesity								
表2 VLCKD对肥胖人群肠道菌群调控作用的亚组分析								
	分组变量	调节变量	<i>n</i>	Hedges' <i>g</i>	95% <i>CI</i>	<i>P_h</i>	<i>I</i> ² /%	<i>P_d</i>
Shannon指数	<i>BMI</i> /($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	≤30	62	1.29	(0.01, 2.56)	0.05	77	0.31
		30~35	108	0.14	(-0.59, 0.88)	0.7	71	
		>35	86	0.52	(-0.20, 1.24)	0.14	54	
	年龄/岁	≤30	76	-0.12	(-0.67, 0.43)	0.68	31	<0.01
		30~45	148	0.74	(0.30, 1.18)	<0.01	16	
		>45	32	1.95	(1.06, 2.83)	<0.01	0	
	干预周期/周	≤6	72	0.26	(-0.79, 1.30)	0.63	77	0.78
		6~12	148	0.6	(-0.08, 1.29)	0.08	72	
		>12	36	0.96	(-0.92, 2.83)	0.32	83	
阿克曼菌属	<i>BMI</i> /($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	30~35	34	2.41	(1.26, 3.57)	<0.01	33	<0.01
		35~40	42	0.4	(-0.21, 1.02)	0.2	90	
		>40	32	3.36	(2.24, 4.48)	<0.01	ND	
	年龄/岁	40~50	46	2.64	(1.15, 4.12)	<0.01	67	0.71
		>50	20	3.02	(1.66, 4.38)	<0.01	0	
	干预周期/周	≤6	34	2.41	(1.26, 3.57)	<0.01	33	0.05
		6~12	20	0.61	(-0.30, 1.51)	0.19	ND	
		>12	54	1.77	(-1.30, 4.85)	0.26	95	
双歧杆菌属	<i>BMI</i> /($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	30~35	66	-1.22	(-2.17, -0.26)	0.01	64	0.81
		>35	96	-1.35	(-1.79, -0.90)	<0.01	ND	
	年龄/岁	40~50	14	-1.63	(-2.89, -0.36)	0.01	ND	0.76
		>50	116	-1.42	(-1.83, -1.01)	<0.01	0	
	干预周期/周	≤6	66	-1.22	(-2.17, -0.26)	0.01	64	0.81
		6~12	96	-1.35	(-1.79, -0.90)	<0.01	ND	

*n*为参与者数量; Hedges' *g*为效应量指标, 用于衡量两组数据间差异的大小; *I*²为研究间异质性的度量指标, 以百分比表示; *P_h*为合并效应量的*P*值; *P_d*为亚组间效应量差异的*P*值。

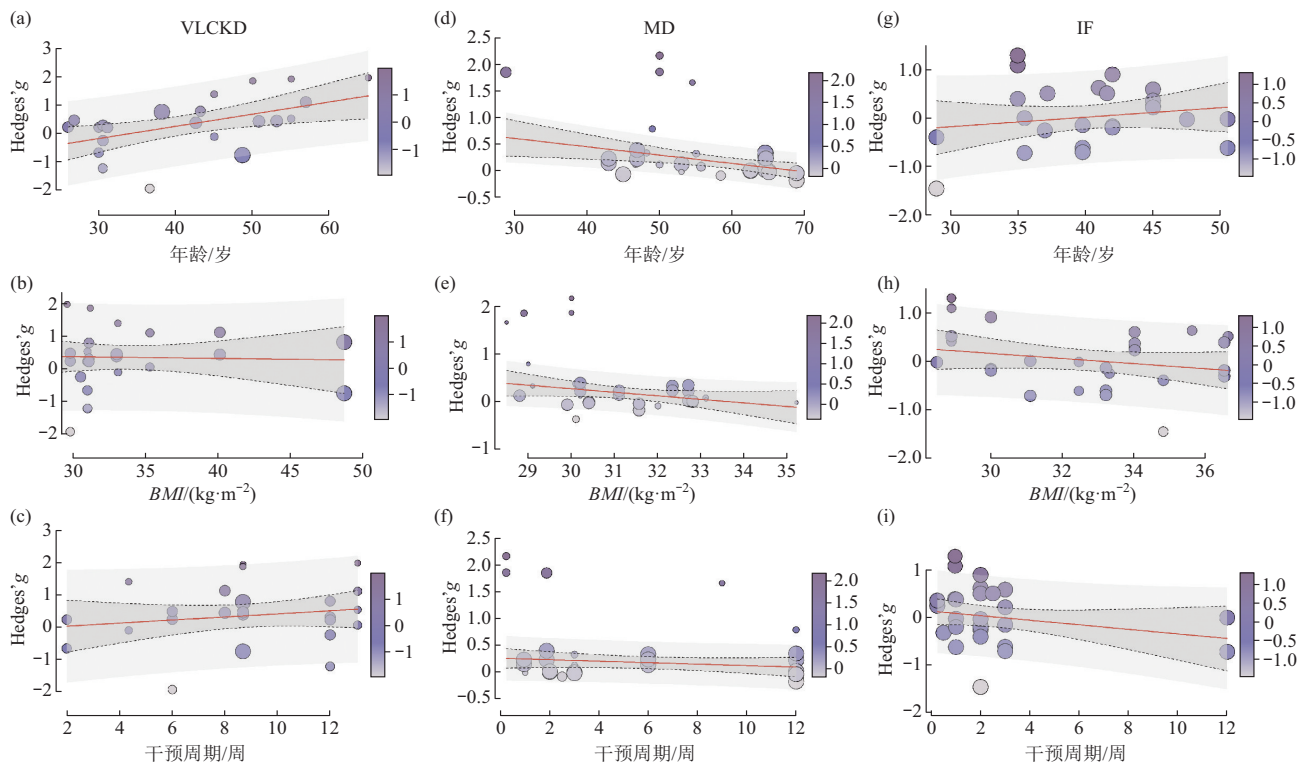


Fig. 4 Meta-regression of the regulatory effect of dietary pattern intervention on gut microbiota diversity in obesity

图4 膳食模式干预对肥胖人群肠道菌群多样性调控作用的meta回归

极低热量生酮饮食 (a~c)、地中海饮食 (d~f) 和间歇性禁食干预 (g~i) 在年龄 (a, d, g)、BMI (b, e, h) 和干预周期 (c, f, i) 方面对肥胖人群肠道菌群多样性调控作用的荟萃回归分析。

≤6周时结果显著。双歧杆菌属在BMI 30~35 kg/m²的肥胖人群中呈显著负向效应，提示VLCKD在该体重区间可能对其的抑制作用更明显。同样，BMI >35 kg/m²因研究过少而被排除。年龄>40岁亦表现为负向效应，干预周期在≤12周时结果显著。回归结果显示总体效应有限 (图5a~c)。

2.4.2 MD对肥胖人群肠道菌群的影响

主要结局指标的分析结果显示，MD对肥胖人群的Shannon指数具有显著影响 (图6)。在次要结局指标中发现，MD干预后，阿克曼菌属、双歧杆菌属、厚壁菌门、拟杆菌门、F/B比例均具有显著性。其中厚壁菌门和F/B比例显著降低。其次，使用Egger检验和漏斗图评估发表偏倚 (图3c, d)。亚组分析结果显示，MD干预在提高肠道菌群多样性中的普适性较强，适用于整体肥胖人群 (表3)。但荟萃回归提示随年龄增加，干预效果可能降低 (图4d~f)。在特征菌群丰度方面，阿克曼菌属在年龄30~50岁、BMI>30 kg/m²和干预周期≤6个月时，

干预效果显著 ($P<0.05$)。同时，MD干预对肥胖人群的双歧杆菌属在年龄为40~50岁、BMI≤30 kg/m²和干预周期为6~12个月时效果显著。回归结果显示，整体效应有限 (图5d~f)。

2.4.3 IF对肥胖人群肠道菌群的影响

结果显示，在主要结局指标中，MD对肥胖人群的PD指数具有显著的负向影响 (图7)。在次要结局指标里，阿克曼菌属、厚壁菌门具有显著性。其中，厚壁菌门显著降低。使用Egger检验和漏斗图评估发表偏倚 (图3e, f)。亚组分析结果表明，IF干预对肥胖人群的肠道菌群多样性在年龄>40岁、BMI≤30 kg/m²时效果显著，但干预周期在>4周时具有负向显著性 (表4)。长期采用IF干预的肥胖人群对此需要格外重视。荟萃回归提示，随着BMI增加，对肠道菌群多样性的干预效果可能降低 (图4g~i, $P<0.05$)。在特征菌群丰度上未发现显著性变化 (图5g~i)。

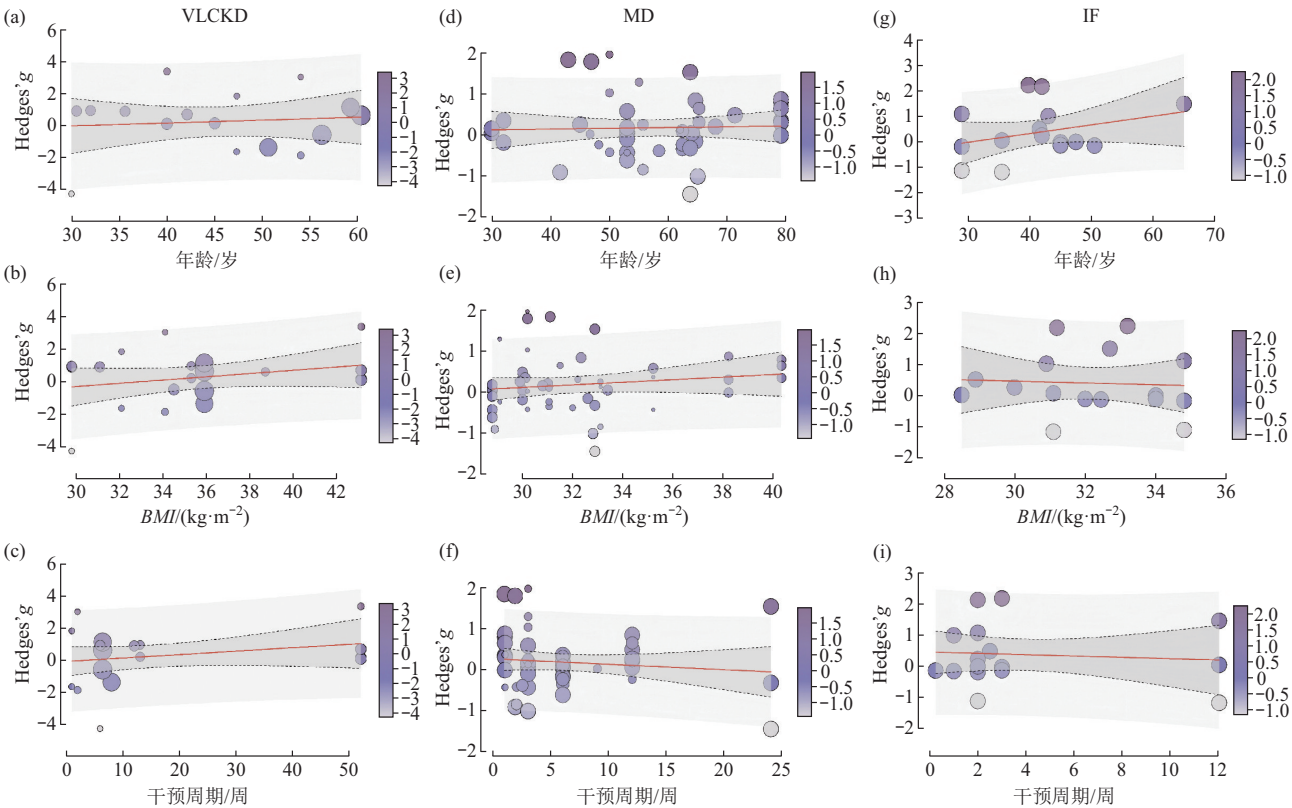


Fig. 5 Meta-regression of the regulatory effect of dietary pattern intervention on gut microbiota abundance in obesity

图5 膳食模式干预对肥胖人群特征菌群丰度调控作用的meta回归

极低热量生酮饮食 (a~c)、地中海饮食 (d~f) 和间歇性禁食干预 (g~i) 在年龄 (a, d, g)、BMI (b, e, h) 和干预周期 (c, f, i) 方面对肥胖人群特征菌群丰度的调控作用的荟萃回归分析。

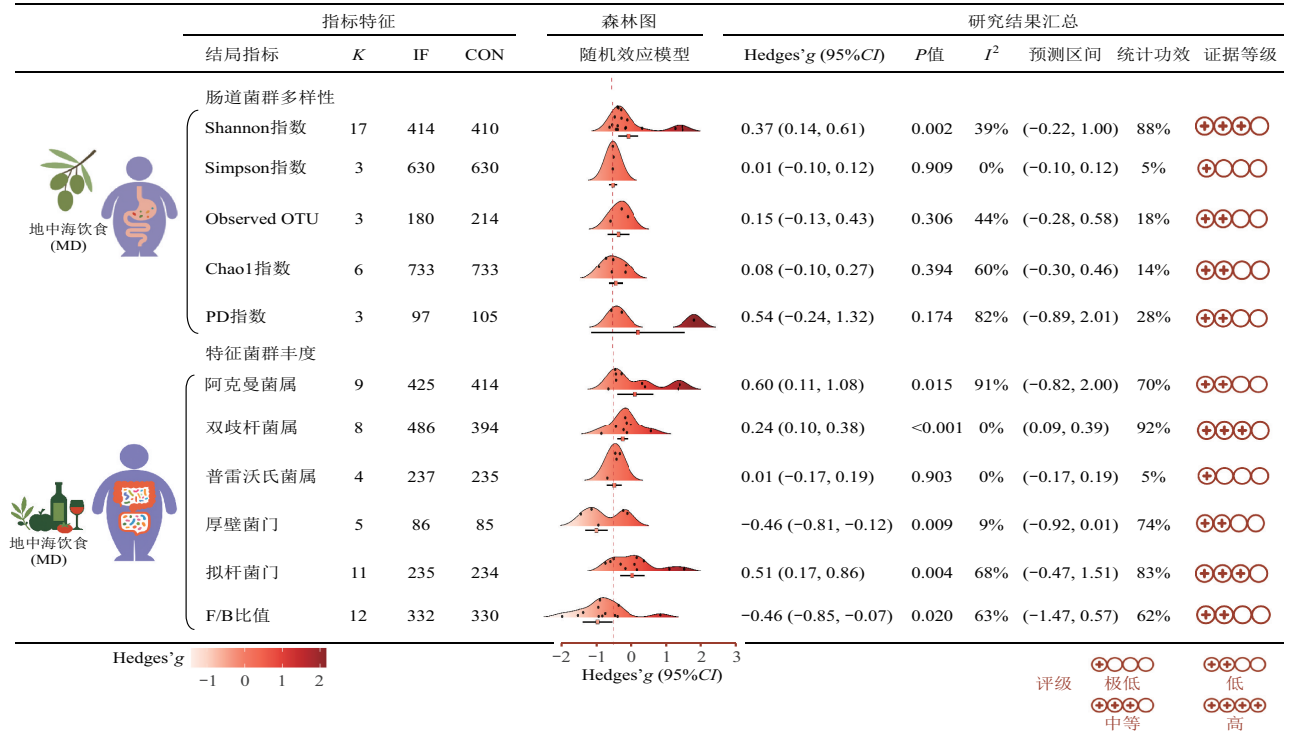


Fig. 6 Effects of MD on gut microbiota in obesity

图6 MD对肥胖人群肠道菌群的影响

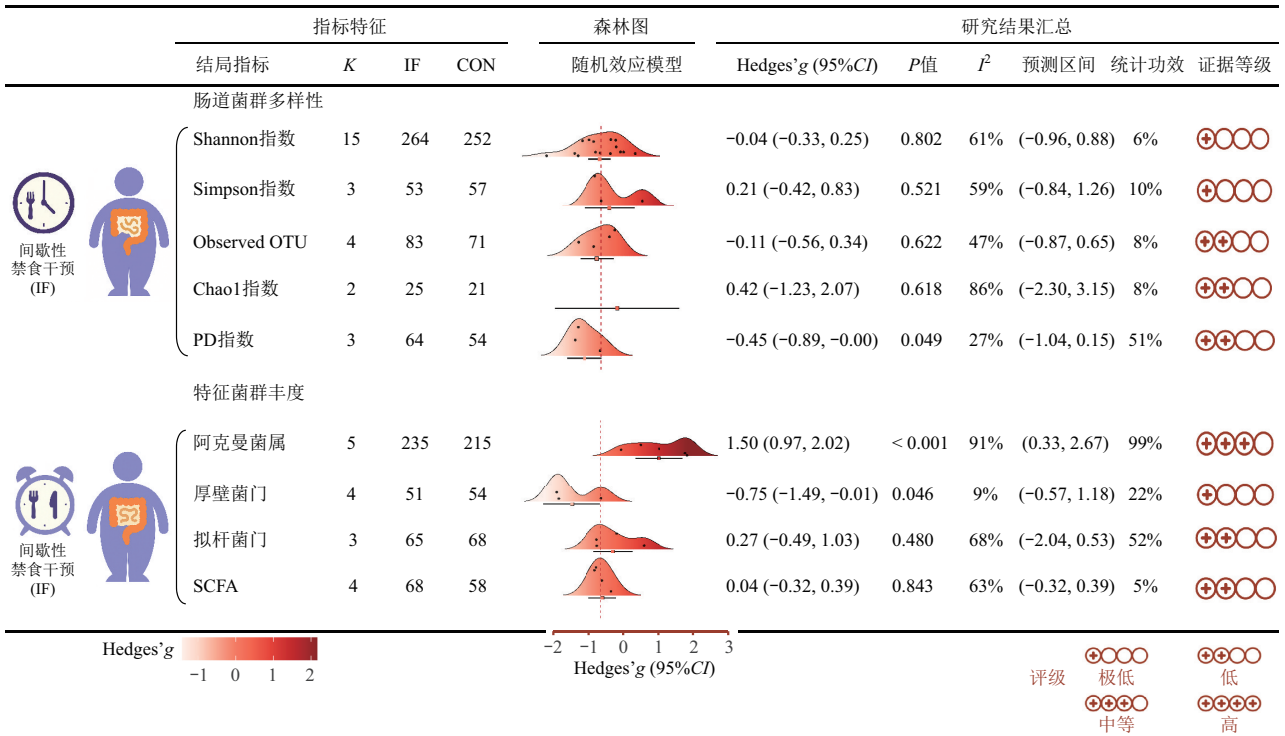


Fig. 7 Effects of IF on gut microbiota in obesity
图7 IF对肥胖人群肠道菌群的影响

Table 3 Subgroup analysis of the regulatory effect of MD on gut microbiota in obesity
表3 MD对肥胖人群肠道菌群调控作用的亚组分析

	分组变量	调节变量	n	Hedges'g	95%CI	P _h	I ² /%	P _d
Shannon指数	BMI/(kg·m ⁻²)	≤30	73	0.80	(0.18, 1.52)	0.03	65	0.13
		30~35	337	0.23	(0.08, 0.38)	0.01	0	
	年龄/岁	40~50	133	0.65	(0.14, 1.16)	0.01	65	0.09
		>50	286	0.19	(0.02, 0.35)	0.02	0	
	干预周期/月	≤6	583	0.26	(0.01, 0.52)	0.04	57	0.86
阿克曼菌属	BMI/(kg·m ⁻²)	≤30	101	0.05	(-0.23, 0.34)	0.73	0	0.03
		>30	324	0.87	(0.19, 1.56)	0.01	94	
	年龄/岁	30~50	128	1.22	(0.04, 2.41)	0.04	94	0.11
		>50	297	0.23	(-0.06, 0.52)	0.13	63	
	干预周期/月	≤6	155	1.08	(0.37, 1.79)	<0.01	88	<0.01
双歧杆菌属	BMI/(kg·m ⁻²)	≤30	160	0.32	(0.09, 0.55)	<0.01	0	0.03
		>30	174	-0.02	(-0.23, 0.19)	0.87	0	
	年龄/岁	40~50	220	0.32	(0.12, 0.52)	<0.01	0	0.25
		>50	298	0.16	(-0.03, 0.35)	0.10	0	
	干预周期/月	≤6	90	0.40	(-0.02, 0.82)	0.06	0	0.43
		6~12	441	0.22	(0.07, 0.36)	<0.01	0	

n为参与者数量; Hedges'g为效应量指标, 用于衡量两组数据间差异的大小; I²为研究间异质性的度量指标, 以百分比表示; P_h为合并效应量的P值; P_d为亚组间效应量差异的P值。

Table 4 Subgroup analysis of the regulatory effect of IF on gut microbiota in obesity
表4 IF对肥胖人群肠道菌群调控作用的亚组分析

	分组变量	调节变量	<i>n</i>	Hedges' <i>g</i>	95% <i>CI</i>	<i>P_h</i>	<i>I</i> ² /%	<i>P_d</i>
Shannon指数	<i>BMI</i> /(<i>kg</i> · <i>m</i> ⁻²)	≤30	88	0.65	(0.21, 1.08)	<0.01	0	<0.01
		>30	217	-0.19	(-0.48, 0.10)	0.20	53	
	年龄/岁	≤40	200	-0.40	(-0.82, 0.02)	0.06	55	<0.01
		>40	144	0.49	(0.16, 0.83)	<0.01	0	
	干预周期/周	0~4	247	0.09	(-0.16, 0.34)	0.49	0	0.02
		>4	202	-0.50	(-0.92, -0.09)	0.02	49	

*n*为参与者数量; Hedges' *g*为效应量指标, 用于衡量两组数据间差异的大小; *I*²为研究间异质性的度量指标, 以百分比表示; *P_h*为合并效应量的*P*值; *P_d*为亚组间效应量差异的*P*值。

3 讨 论

本荟萃分析旨在系统评估膳食模式干预对肥胖人群肠道菌群的调控作用, 并进一步探讨潜在的调节因素。主要结果表明, VLCKD可显著提高肠道菌群的多样性, 具体表现为Shannon指数、OTUs和PD指数显著上升, MD亦显著增加在Shannon指数, 而IF则导致PD指数显著降低。在特征菌群丰度方面, VLCKD显著增加了阿克曼菌属丰度, 同时降低了双歧杆菌属丰度, 并伴随F/B比例的显著升高, 提示该饮食模式在调节菌群结构方面具有双向效应。MD则显著增加了阿克曼菌属、双歧杆菌属、拟杆菌门, 同时显著降低了厚壁菌门和F/B比例, 显示出对菌群结构的正向调节作用, 且趋于向抗炎和代谢友好的菌群构型转化。IF干预显著降低PD指数, 增加阿克曼菌属丰度, 降低厚壁菌门丰度, 显示其在菌群结构优化方面具有积极作用, 但对系统发育层面多样性的提升有限, 整体调节效应相较于VLCKD和MD稍显温和。这些结果支持现有观点, 即膳食模式干预可有效调节肠道微生态结构, 并可能在短期内带来积极的多样性改善。然而, 在VLCKD干预中, 双歧杆菌属的显著减少可能提示肠道屏障功能及益生菌平衡存在潜在风险。该现象对肥胖人群长期干预具有重要临床意义, 提示在实际应用中需关注益生菌平衡与肠道屏障健康, 并考虑个体化的膳食纤维或益生菌补充策略, 以维护肠道微生态的稳定性和安全性^[80]。

3.1 肠道菌群多样性指数的变化

肠道菌群多样性, 尤其是α多样性指数, 是衡量肠道健康的重要指标, 与多种疾病的发生密切相关。在Li等^[81]的综述中表明, 肠道菌群多样性可以作为预测多种疾病的潜在生物标志物。同时, 较高的菌群多样性通常与更强的肠道稳定性、更好的

免疫功能和更低的炎症水平有关^[82]。分析结果发现, 膳食模式干预对肥胖人群的肠道菌群多样性指数具有不同影响。具体来说, VLCKD通过调整膳食脂肪与碳水比例, 显著改变肠道底物供应, 可能促进脂肪耐受型和产黏液菌群的生长, 进而驱动肠道菌群结构和多样性变化^[83-84]。但VLCKD主要影响常见菌群的丰度, 对低丰度或稀有物种的影响有限^[85-86]。相比之下, MD富含膳食纤维和多酚为益生菌提供差异化底物, 经结肠菌群选择性发酵后促进协同共生与代谢互作, 从而改善核心菌群的丰度平衡, 削弱单一优势菌群的主导效应。此调节主要体现在功能菌群结构优化, 对低丰度菌群及系统发育多样性的拓展作用相对有限^[87-88]。IF则有可能提高正常健康成年人的α多样性, 但结果高度异质化, 这或与IF的不同形式对营养节律和菌群适应性的不同影响有关^[32]。但Pieczyńska-Zajac等^[89]的综述表明, IF干预下的PD指数显著下降, 这与本文的发现一致。PD指数的显著下降提示肠道菌群的系统发育多样性趋于收窄。这可能反映了禁食状态下碳源供给有限, 使菌群组成向少数能够利用黏液或脂肪酸代谢副产物的类群集中, 导致谱系跨度缩小^[90]。尽管这种功能性重塑可能有助于短期代谢适应, 但长期可能降低菌群的生态弹性和功能多样性。考虑到本文对IF干预肥胖人群PD指数的纳入文献基于少量研究, 统计效力有限。未来需要更多的原创性研究对这一发现进行进一步论证。

亚组分析结果显示, 在年龄方面, VLCKD在大于30岁的肥胖人群中效果更显著, MD与IF主要在40岁以上更突出。这可能与随年龄增长肠道菌群结构趋于失衡、菌群多样性下降有关。已有研究表明, 年龄是影响肠道菌群结构的重要因素之一^[91]。随着年龄的增大, 肠道菌群响应干预的弹性也会越大。而饮食更容易在菌群已存在基线失衡

的人群中诱发结构性调整,因此在年龄较大的群体中往往表现出更显著的干预效果^[92-93]。在BMI中,VLCKD和IF的改善效应主要集中在BMI较低($\leq 30 \text{ kg/m}^2$)的肥胖人群中。这可能与处于肥胖I级或BMI较低的人群,其菌群更具有生态可塑性有关。相反,高BMI水平下,优势菌群往往固化,对饮食干预的可塑性较低,影响干预效果的敏感性^[94-95]。此外,MD的适用性相对更强,能够对不同程度的肥胖人群进行调节,但同样随着BMI的增加,效应量会降低。在干预周期方面,MD在长期和短期干预下均有显著性提升。这一现象反映了肠道菌群对膳食纤维和多酚类化合物的快速响应与随后的稳态建立。Meslier等^[96]的研究表明,MD可在数周内促进SCFA生成,降低粪便胆汁酸水平并改善黏膜屏障功能,从而提升群落均衡性和 α 多样性。长期干预则主要表现为稳定维持和功能重塑,提示MD能够长期安全有效地应用于肥胖人群,不仅能维持肠道菌群的持续改善,还可能通过低丰度菌群的扩展及代谢功能通路的逐步优化,从而进一步促进宿主的代谢健康^[97-98]。与此相对,IF干预超过4周时反而显著下降。已有研究显示,长期IF干预会导致底物来源逐渐单一化,宿主分泌的黏液糖蛋白和脂肪酸等代谢副产物成为主要碳源,从而促进少数耐饥饿或黏液降解菌群的扩张,群落分布集中化^[99-100]。

因此,肥胖人群应结合自身情况合理选择膳食模式,以实现个体化的干预效果。但可以肯定的是,BMI已被证明在饮食干预与肠道菌群变化之间发挥着关键的中介作用^[101]。未来应在更大样本、多人群背景下进一步验证。

3.2 特征菌群变化

厚壁菌门和拟杆菌门是两个最丰富的门,占成人肠道菌群的90%^[102]。其中,F/B比值反映肠道菌群在厚壁菌门与拟杆菌门两大主菌门之间的相对丰度关系,较高的F/B比值通常被认为与肥胖、代谢异常及肠道失衡相关^[103-104]。本文结果显示,膳食模式对厚壁菌门、拟杆菌门及其F/B比值的调控具有差异。先前的研究发现,在饮食干预中,F/B比值往往比单独菌门更容易观察到统计学差异,且对肥胖、代谢等表现更敏感^[105]。一方面,传统意义上的F/B比值升高通常与肠道能量获取效率增加、脂肪储存倾向和低度慢性炎症相关,是肥胖、代谢综合征和糖尿病等疾病的重要菌群特征。另一方面,F/B比值的升高可能不完全等同于病理性肥

胖的菌群结构,而是更多地反映了一种饮食适应性菌群结构的重塑,并非典型的代谢异常型微生态失衡。具体而言,VLCKD干预后,肥胖人群的厚壁菌门与拟杆菌门未呈现显著变化,但是F/B显著升高。这可能是因为F/B比值作为菌群失衡的重要指标,对微小群落波动高度敏感,尤其是在肥胖和肠道炎症中的应用更加敏感,而单一菌门的丰度变化易被样本内个体差异和测序技术差异所掩盖^[102, 106]。此外,厚壁菌门在脂肪代谢中占据优势地位,能更有效利用脂肪衍生的代谢产物,因此在高脂环境下迅速扩增。拟杆菌门主要代谢膳食纤维和复杂碳水化合物,而VLCKD显著减少碳水摄入,导致其底物供应短缺,可能引起拟杆菌门相对减少。这与Tanca等^[83]的研究结果相同,他们发现VLCKD在短期内可同时增加F/B比值和阿克曼菌属丰度。相比之下,MD显著降低了肥胖人群的厚壁菌门并增加拟杆菌门、F/B比例显著下降。Nagpal等^[107]的研究表明,大量摄入膳食纤维可以促进肠道微生物群的有益调节或维持,同时减少厚壁菌门的数量、增加拟杆菌门的数量。这与本研究结果一致。而IF干预后观察到厚壁菌门的显著下降,拟杆菌门并未出现补偿性增加。这一点在Ashique等^[108]的研究中得到支持。Pinto等^[109]的综述进一步指出,在肥胖个体中,IF干预肠道菌群的变化与体重调控相关,但其结果亦受到年龄、饮食模式及禁食时间等多重因素的影响。并且IF干预容易导致暴饮暴食,故需要进一步研究其长期可行性和安全性^[31]。

阿克曼菌属被广泛认为与抗肥胖、抗炎及肠道屏障功能改善相关,是饮食干预的重要响应菌群之一^[110]。膳食干预中,VLCKD会改变肠道底物供应模式。碳水摄入减少使宿主分泌的黏液成为阿克曼菌属的主要碳源,从而促进其增殖^[111]。而阿克曼菌属对底物供应及黏液层代谢变化极为敏感,在碳水化合物显著限制与脂质比例上升条件下,可诱导肠黏液层代谢加快,促使菌群丰度在短期内显著上升,并伴随应激及神经递质代谢相关蛋白表达增强^[112]。在MD中,大量存在的膳食纤维和多酚类化合物被认为是促进阿克曼菌属扩增的重要因素。膳食纤维可经其他共生菌发酵生成SCFAs,进而刺激肠黏液分泌,为阿克曼菌属提供更多底物并间接扩大其生态位,多酚则能调节肠道氧化还原环境,抑制潜在竞争菌群,从而创造有利的生存条件^[113-114]。Tagliamonte等^[75]的研究进一步表明,

MD干预可在不依赖体重下降的情况下提升阿克曼菌属的丰度, 并与胰岛素敏感性改善和炎症水平降低密切相关。这一结果提示, 阿克曼菌属可能在MD调控代谢健康的过程中发挥关键作用。IF干预同样表现出对阿克曼菌属的显著促进作用, 但其更依赖于进食-禁食节律所带来的代谢环境改变。在禁食期内, 宿主分泌的黏液糖蛋白成为肠道菌群的重要碳源, 从而为以黏液为底物的阿克曼菌属提供了扩增优势^[115]。并且IF可通过胆汁酸代谢和短链脂肪酸通路的重塑, 促进阿克曼菌属的扩张, 并改善胰岛素敏感性和脂质代谢^[116-117]。亚组分析结果显示, VLCKD干预在BMI 30~35 kg/m²时效果显著。这可能是因为BMI适中的肥胖人群具有较高的菌群生态可塑性, VLCKD更容易诱导菌群结构调整和阿克曼菌属增殖^[94]。同时, 阿克曼菌属的抗肥胖保护效应在30岁以上人群中更为明显, 且其丰度与肥胖风险呈负相关, 提示年龄越大, 肠道菌群失衡程度越高, 菌群对膳食干预的响应更为敏感^[118]。具体表现在肠道菌群多样性逐步降低, 肠道屏障功能下降, 菌群结构更容易失衡。但在VLCKD和MD干预后阿克曼菌属更容易迅速占据生态位^[118-119]。短期干预期间, 肠道菌群对急性膳食变化高度敏感, 阿克曼菌属丰度迅速增加, 更容易在短周期内迅速增加^[120]。但长期膳食干预可能因饮食疲劳、依从性下降、肠道菌群代偿性调整等原因, 导致阿克曼菌属增幅回落甚至恢复基线水平^[121]。综上, 3种饮食模式均能通过不同途径促进阿克曼菌属的扩增, 但其依赖的营养底物及代谢调控方式存在显著差异。

双歧杆菌是公认的核心益生菌, 可通过产生短链脂肪酸、调节免疫反应, 以及增强肠道屏障功能、维持肠道稳态, 从而促进整体肠道健康和增强宿主免疫^[122-123]。其丰度减少被认为与多种慢性疾病风险升高密切相关, 包括过敏性哮喘、结肠炎、2型糖尿病和抑郁症等^[80, 124-125]。亚组结果显示, VLCKD对双歧杆菌属丰度具有显著的负向影响, 尤其在BMI为30~35 kg/m²的中度肥胖人群中表现最为明显。这可能因为该人群正处于菌群尚具适应性的“窗口期”, 肠道菌群生态尚未完全“固化”, 即仍具较高的反应性与可调节性^[126]。而VLCKD以极低碳水、极高脂肪为特点, 显著削弱了其底物来源, 减少了双歧杆菌所依赖的可发酵膳食纤维和寡糖底物, 菌群更容易快速转化为以脂肪耐受菌为主的群落结构, 进而抑制双歧杆菌的增殖^[127]。其

次, 在年龄和干预周期中, 40岁以上人群进行0~12周的VLCKD对双歧杆菌同样呈现显著下降。这一结果可能是因为肠道微生态系统整体多样性也随着年龄增长而下降^[128], 肠道环境的物理化学性质发生改变, 如胃酸分泌减少、消化酶活性下降和肠蠕动变慢等, 削弱了有益菌群的定植能力, 尤其是双歧杆菌属^[129]。急性VLCKD会快速诱导体内酮体生成(如 β 羟基丁酸), 高浓度酮体可通过降低肠道pH、干扰细菌膜稳定性等方式间接抑制特定厌氧益生菌, 在24~48 h内, 不同饮食结构会诱导肠道菌群组成显著重构^[130]。相反, MD干预对双歧杆菌中呈现显著升高的趋势。短期干预中, 菌群的波动性较强, 双歧杆菌的扩张常受到普雷沃氏菌等快速响应菌群的竞争所限制^[57]。随着干预时间延长, 底物供给与肠道屏障功能逐步稳定, 双歧杆菌的生态位得到巩固, 因而在中长期表现出显著提升^[87]。此外, 双歧杆菌属丰度可能还与MD的饮食依从性有关。Garcia-Mantrana等^[131]的研究表明, MD的依从性越高, 双歧杆菌丰度越高。MD高依从性意味着长期、大量摄入膳食纤维、多酚和植物性碳源, 这些底物是双歧杆菌的重要发酵底物。高依从性人群中, 非淀粉多糖(non-starch polysaccharides, NSPs)摄入与双歧杆菌扩增密切相关。有趣的是, Verde等^[132]的研究表明, MD可作为超重和肥胖女性在VLCKD干预后体重减轻及抗氧化潜力的预测因子, 其中对MD的高度依从性与更佳的VLCKD疗效密切相关。此外, 现有证据提示MD在2型糖尿病的预防和管理中同样具有潜在价值, 但其与肠道微生物群相关机制的联系仍需进一步探讨。未来, MD与VLCKD的联合应用或可在改善肥胖人群肠道菌群丰度及代谢健康方面展现更大潜力。

总体而言, VLCKD对肥胖人群的特征菌群产生双重效应: 一方面, 阿克曼菌属的显著增加反映出肠道微生态对该饮食模式的积极适应性调整; 另一方面, VLCKD显著减少了双歧杆菌属丰度, 这一核心益生菌的减少可能削弱肠道屏障功能并增加慢性疾病风险, 需引起重视。相较之下, MD干预在各研究人群和干预周期中均未表现出不利趋势, 整体呈现益生菌扩增与菌群丰度提升的积极效应, 提示其在维持肠道稳态方面具有较高的稳定性与可重复性。而IF主要通过促进阿克曼菌属扩增及代谢通路重塑发挥作用, 但其改善效应具有一定选择性, 并在长期干预中出现多样性回落的现象, 显示

其持续性与稳定性仍存在不确定性。未来需要开展更大样本、长周期的随机对照试验,进一步明确膳食模式干预在不同人群中的微生态效应机制及其长期安全性。

3.3 本研究的局限性

首先,纳入的部分研究指标有限。尽管本文严格遵循系统评价流程,并通过数据标准化与进一步分析控制偏倚,但目前膳食模式干预肥胖人群肠道菌群的研究仍较少,部分菌群研究结果仅基于有限的研究。同时,性别差异可能会影响肠道菌群响应,但由于现有的研究数量不足,无法进一步进行亚组分析。其次,菌群测序区域和分析方法不统一。多数研究采用16S rRNA测序,但可变区选择及数据分析平台存在差异,可能影响菌群丰度与多样性指数的评估。此外,部分膳食在能量水平、营养比例及膳食补充方面存在差异,可能会导致肠道底物环境不同,从而影响菌群响应。最后,由于纳入的研究覆盖欧洲、美洲及亚洲等地区,不同地域人群在遗传背景、饮食结构及肠道微生态组成等方面存在差异,可能会影响其菌群响应。

4 总结与展望

本系统评价与荟萃分析表明,膳食模式干预对肥胖人群肠道菌群均具有显著调控作用,但效应特征存在差异。VLCKD能显著提升菌群多样性并促进阿克曼菌属扩增,但伴随双歧杆菌属下降,提示其具有双向调节效应及潜在风险。MD在整体上呈现出稳定且持续的积极作用。IF则在长期干预中效果较弱,特别是在肥胖人群中可能诱发暴食行为,持续性与安全性尚待验证。未来研究应基于更大样本和多中心随机对照试验,探索膳食模式干预的最佳干预周期、剂量及组合策略,特别是MD与VLCKD的联合应用是否能在代谢改善与微生态安全性之间实现平衡。同时,应结合中国肥胖人群特有的饮食习惯与菌群特征,发展个体化、循证化的营养干预方案,为构建符合中国肥胖人群肠道菌群特征的个体化营养干预方案提供理论指导,推动更加安全且可持续的肠道健康管理路径的实现。

附件 见本文网络版 (<http://www.pibb.ac.cn>, <http://www.cnki.net>):

PIBB_20250327_Figure_S1.pdf

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Obesity and Overweight: Key Facts. Geneva: World Health Organization, 2024[2024-03-01]. <https://www.who.int/zh/news/item/01-03-2024-one-in-eight-people-are-now-living-with-obesity>
- [2] Johnson AR, Milner JJ, Makowski L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev*, 2012, **249**(1): 218-238
- [3] Sun X, Sun Z, Peng W, *et al.* Expert consensus and call on actions for weight management in China: advancing healthy China initiative through strategic actions. *China CDC Wkly*, 2024, **6**(51): 1347-1353
- [4] Hsu H C, Chow L H, Chen Y L, *et al.* Effects of exercise and nutrition in improving sarcopenia in liver cirrhosis patients: a systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2025, **14**(1): 33-48
- [5] Soltani S, Yazdanpanah Z, Razmpoosh E, *et al.* The effect of aerobic or resistance exercise combined with a low-calorie diet versus diet alone on cardiometabolic outcomes in adults with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*, 2025: nuaf065
- [6] Defeudis G, Rossini M, Khazrai Y M, *et al.* The gut microbiome as possible mediator of the beneficial effects of very low calorie ketogenic diet on type 2 diabetes and obesity: a narrative review. *Eat Weight Disord*, 2022, **27**(7): 2339-2346
- [7] Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota. *Nutrients*, 2021, **13**(8): 2795
- [8] Popa A D, Niță O, Gherasim A, *et al.* A scoping review of the relationship between intermittent fasting and the human gut microbiota: current knowledge and future directions. *Nutrients*, 2023, **15**(9): 2095
- [9] Zambrano A K, Cadena-Ullauri S, Guevara-Ramírez P, *et al.* The impact of a very-low-calorie ketogenic diet in the gut microbiota composition in obesity. *Nutrients*, 2023, **15**(12): 2728
- [10] Gomez-Arbelaiz D, Bellido D, Castro A I, *et al.* Body composition changes after very-low-calorie ketogenic diet in obesity evaluated by 3 standardized methods. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, **102**(2): 488-498
- [11] Chen Y, Yang K, Xu M, *et al.* Dietary patterns, gut microbiota and sports performance in athletes: a narrative review. *Nutrients*, 2024, **16**(11): 1634
- [12] Barber T M, Kabisch S, Pfeiffer A F H, *et al.* The effects of the Mediterranean diet on health and gut microbiota. *Nutrients*, 2023, **15**(9): 2150
- [13] Jospe M R, Roy M, Brown R C, *et al.* Intermittent fasting, Paleolithic, or Mediterranean diets in the real world: exploratory secondary analyses of a weight-loss trial that included choice of diet and exercise. *Am J Clin Nutr*, 2020, **111**(3): 503-514
- [14] Peñalvo J L, Oliva B, Sotos-Prieto M, *et al.* Greater adherence to a Mediterranean dietary pattern is associated with improved plasma

- lipid profile: the Aragon Health Workers Study cohort. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2015, **68**(4): 290-297
- [15] Abrignani V, Salvo A, Pacinella G, *et al.* The Mediterranean diet, its microbiome connections, and cardiovascular health: a narrative review. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(9): 4942
- [16] Patikorn C, Roubal K, Veettil S K, *et al.* Intermittent fasting and obesity-related health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of randomized clinical trials. *JAMA Netw Open*, 2021, **4**(12): e2139558
- [17] Zhang A, Wang J, Zhao Y, *et al.* Intermittent fasting, fatty acid metabolism reprogramming, and neuroimmune microenvironment: mechanisms and application prospects. *Front Nutr*, 2024, **11**: 1485632
- [18] Halberg N, Henriksen M, Söderhamn N, *et al.* Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *J Appl Physiol* (1985), 2005, **99**(6): 2128-2136
- [19] 王柳森, 王志宏, 丁钢强. 膳食模式对肠道菌群的影响. *卫生研究*, 2023, **52**(1): 40-44
Wang L S, Wang Z H, Ding G Q. *J Hyg Res*, 2023, **52**(1): 40-44
- [20] Aziz T, Hussain N, Hameed Z, *et al.* Elucidating the role of diet in maintaining gut health to reduce the risk of obesity, cardiovascular and other age-related inflammatory diseases: recent challenges and future recommendations. *Gut Microbes*, 2024, **16**(1): 2297864
- [21] Ge X, Cheng L, Liu Y, *et al.* Regulation of the gut microbiota by diet and exercise: improvements in cognition and emotion. *Future Foods*, 2023, **8**: 100256
- [22] Fan Y, Liu Y, Shao C, *et al.* Gut microbiota-targeted therapeutics for metabolic disorders: mechanistic insights into the synergy of probiotic-fermented herbal bioactives. *Int J Mol Sci*, 2025, **26**(12): 5486
- [23] Khosravi S, Tabatabaei-Malazy O, Emamgholipour S, *et al.* Editorial: prebiotics in the management of obesity and associated metabolic disorders. *Front Endocrinol*, 2024, **15**: 1432530
- [24] Huang Z, Yao Q, Ma S, *et al.* The synergistic role of gut microbiota and RNA in metabolic diseases: mechanisms and therapeutic insights. *Front Microbiol*, 2025, **16**: 1504395
- [25] David L A, Maurice C F, Carmody R N, *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 2014, **505**(7484): 559-563
- [26] Merra G, Gratteri S, De Lorenzo A, *et al.* Effects of very-low-calorie diet on body composition, metabolic state, and genes expression: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, **21**(2): 329-345
- [27] Boughanem H, Ruiz-Limón P, Pilo J, *et al.* Linking serum vitamin D levels with gut microbiota after 1-year lifestyle intervention with Mediterranean diet in patients with obesity and metabolic syndrome: a nested cross-sectional and prospective study. *Gut Microbes*, 2023, **15**(2): 2249150
- [28] Gutiérrez-Repiso C, Hernández-García C, García-Almeida J M, *et al.* Effect of synbiotic supplementation in a very-low-calorie ketogenic diet on weight loss achievement and gut microbiota: a randomized controlled pilot study. *Mol Nutr Food Res*, 2019, **63**(19): e1900167
- [29] Perrone P, D'Angelo S. Gut microbiota modulation through Mediterranean diet foods: implications for human health. *Nutrients*, 2025, **17**(6): 948
- [30] Merra G, Noce A, Marrone G, *et al.* Influence of Mediterranean diet on human gut microbiota. *Nutrients*, 2020, **13**(1): 7
- [31] 宋静, 姜烁, 万方煜, 等. 膳食模式干预对代谢相关脂肪性肝病的影响与机制研究进展. *上海交通大学学报: 医学版*, 2025, **45**(7): 926-933
Song J, Jiang S, Wan F Y, *et al.* *J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci*, 2025, **45**(7): 926-933
- [32] Paukkonen I, Törrönen E N, Lok J, *et al.* The impact of intermittent fasting on gut microbiota: a systematic review of human studies. *Front Nutr*, 2024, **11**: 1342787
- [33] Linsalata M, Russo F, Riezzo G, *et al.* The effects of a very-low-calorie ketogenic diet on the intestinal barrier integrity and function in patients with obesity: a pilot study. *Nutrients*, 2023, **15**(11): 2561
- [34] Ozsoy S, Sultanoglu N, Sanlidag T. The role of Mediterranean diet and gut microbiota in type-2 diabetes mellitus associated with obesity (diabesity). *J Prev Med Hyg*, 2022, **63**(2 Suppl 3): E87-E92
- [35] Shamseer L, Moher D, Clarke M, *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*, 2015, **350**: g7647
- [36] Higgins J P T, Thomas J, Chandler J, *et al.* *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. New York: Wiley, 2019: 205-228
- [37] Altman D G, Bland J M. Standard deviations and standard errors. *BMJ*, 2005, **331**(7521): 903
- [38] Wan X, Wang W, Liu J, *et al.* Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, Median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*, 2014, **14**: 135
- [39] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, *et al.* Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 1997, **315**(7109): 629-634
- [40] Alemán J O, Bokulich N A, Swann J R, *et al.* Fecal microbiota and bile acid interactions with systemic and adipose tissue metabolism in diet-induced weight loss of obese postmenopausal women. *J Transl Med*, 2018, **16**(1): 244
- [41] Atzeni A, Martínez M Á, Babio N, *et al.* Association between ultra-processed food consumption and gut microbiota in senior subjects with overweight/obesity and metabolic syndrome. *Front Nutr*, 2022, **9**: 976547
- [42] Basciani S, Camajani E, Contini S, *et al.* Very-low-calorie ketogenic diets with whey, vegetable, or animal protein in patients with obesity: a randomized pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, **105**(9): dgaa336
- [43] Batitucci G, Almeida O G, De Martinis E C P, *et al.* Intermittent fasting and high-intensity interval training do not alter gut microbiota composition in adult women with obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2024, **327**(3): E241-E257
- [44] Brinkworth G D, Noakes M, Clifton P M, *et al.* Comparative effects of very low-carbohydrate, high-fat and high-carbohydrate, low-fat weight-loss diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations. *Br J Nutr*, 2009, **101**(10): 1493-1502

- [45] Cancelli R, Turrone S, Rampelli S, *et al.* Effect of short-term dietary intervention and probiotic mix supplementation on the gut microbiota of elderly obese women. *Nutrients*, 2019, **11**(12): 3011
- [46] Deledda A, Palmas V, Heidrich V, *et al.* Dynamics of gut microbiota and clinical variables after ketogenic and Mediterranean diets in drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Metabolites*, 2022, **12**(11): 1092
- [47] Djuric Z, Bassis C M, Plegue M A, *et al.* Colonic mucosal bacteria are associated with inter-individual variability in serum carotenoid concentrations. *J Acad Nutr Diet*, 2018, **118**(4): 606-616.e3
- [48] Ernesti I, Massari M C, Cipriani F, *et al.* Impact of a very low-calorie ketogenic diet on metabolic and microbiota outcomes in post-bariatric patients and bariatric-Naïve individuals: a comparative pilot study. *Diabetes Obes Metab*, 2025, **27**(4): 1950-1959
- [49] Gabel K, Marcell J, Cares K, *et al.* Effect of time restricted feeding on the gut microbiome in adults with obesity: a pilot study. *Nutr Health*, 2020, **26**(2): 79-85
- [50] García-Gavilán J F, Atzeni A, Babio N, *et al.* Effect of 1-year lifestyle intervention with energy-reduced Mediterranean diet and physical activity promotion on the gut metabolome and microbiota: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*, 2024, **119**(5): 1143-1154
- [51] Gómez-Pérez A M, Ruiz-Limón P, Salas-Salvadó J, *et al.* Gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease: a PREDIMED-Plus trial subanalysis. *Gut Microbes*, 2023, **15**(1): 2223339
- [52] Guevara-Cruz M, Hernández-Gómez K G, Condado-Huerta C, *et al.* Intermittent fasting, calorie restriction, and a ketogenic diet improve mitochondrial function by reducing lipopolysaccharide signaling in monocytes during obesity: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*, 2024, **43**(8): 1914-1928
- [53] Guo Y, Luo S, Ye Y, *et al.* Intermittent fasting improves cardiometabolic risk factors and alters gut microbiota in metabolic syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, **106**(1): 64-79
- [54] Gutiérrez-Díaz I, Fernández-Navarro T, Salazar N, *et al.* Adherence to a Mediterranean diet influences the fecal metabolic profile of microbial-derived phenolics in a Spanish cohort of middle-age and older people. *J Agric Food Chem*, 2017, **65**(3): 586-595
- [55] Gutiérrez-Repiso C, Molina-Vega M, Bernal-López M R, *et al.* Different weight loss intervention approaches reveal a lack of a common pattern of gut microbiota changes. *J Pers Med*, 2021, **11**(2): 109
- [56] Güzey Akansel M, Baş M, Gençalp C, *et al.* Effects of the ketogenic diet on microbiota composition and short-chain fatty acids in women with overweight/obesity. *Nutrients*, 2024, **16**(24): 4374
- [57] Haro C, Montes-Borrego M, Rangel-Zúñiga O A, *et al.* Two healthy diets modulate gut microbial community improving insulin sensitivity in a human obese population. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, **101**(1): 233-242
- [58] Haro C, García-Carpintero S, Rangel-Zúñiga O A, *et al.* Consumption of two healthy dietary patterns restored microbiota dysbiosis in obese patients with metabolic dysfunction. *Mol Nutr Food Res*, 2017, **61**(12): 1700300
- [59] Huang C, Liu D, Yang S, *et al.* Effect of time-restricted eating regimen on weight loss is mediated by gut microbiome. *iScience*, 2024, **27**(7): 110202
- [60] Louis S, Tappu R M, Damms-Machado A, *et al.* Characterization of the gut microbial community of obese patients following a weight-loss intervention using whole metagenome shotgun sequencing. *PLoS One*, 2016, **11**(2): e0149564
- [61] Maldonado-Contreras A, Noel S E, Ward D V, *et al.* Associations between diet, the gut microbiome, and short-chain fatty acid production among older Caribbean Latino adults. *J Acad Nutr Diet*, 2020, **120**(12): 2047-2060.e6
- [62] Mardinoglu A, Wu H, Bjornson E, *et al.* An integrated understanding of the rapid metabolic benefits of a carbohydrate-restricted diet on hepatic steatosis in humans. *Cell Metab*, 2018, **27**(3): 559-571.e5
- [63] Mohr A E, Jasbi P, Bowes D A, *et al.* Exploratory analysis of one versus two-day intermittent fasting protocols on the gut microbiome and plasma metabolome in adults with overweight/obesity. *Front Nutr*, 2022, **9**: 1036080
- [64] Mohr A E, Sweazea K L, Bowes D A, *et al.* Gut microbiome remodeling and metabolomic profile improves in response to protein pacing with intermittent fasting versus continuous caloric restriction. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 4155
- [65] Pagliai G, Russo E, Niccolai E, *et al.* Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: the CARDIVEG Study. *Eur J Nutr*, 2020, **59**(5): 2011-2024
- [66] Palmas V, Deledda A, Heidrich V, *et al.* Impact of ketogenic and Mediterranean diets on gut microbiota profile and clinical outcomes in drug-Naïve patients with diabetes: a 12-month pilot study. *Metabolites*, 2025, **15**(1): 22
- [67] Pellegrini M, Ippolito M, Monge T, *et al.* Gut microbiota composition after diet and probiotics in overweight breast cancer survivors: a randomized open-label pilot intervention trial. *Nutrition*, 2020, **74**: 110749
- [68] Pisanu S, Palmas V, Madau V, *et al.* Impact of a moderately hypocaloric Mediterranean diet on the gut microbiota composition of Italian obese patients. *Nutrients*, 2020, **12**(9): 2707
- [69] Rinott E, Meir A Y, Tsaban G, *et al.* The effects of the Green-Mediterranean diet on cardiometabolic health are linked to gut microbiome modifications: a randomized controlled trial. *Genome Med*, 2022, **14**(1): 29
- [70] Rosés C, Cuevas-Sierra A, Quintana S, *et al.* Gut microbiota bacterial species associated with Mediterranean diet-related food groups in a northern Spanish population. *Nutrients*, 2021, **13**(2): 636
- [71] Ruiz-Limón P, Muralidharan J, Gomez-Perez A M, *et al.* Physical activity shifts gut microbiota structure in aged subjects with overweight/obesity and metabolic syndrome. *Biol Sport*, 2024, **41**(3): 47-60
- [72] Selen H, Küşümler A S, Karakan T, *et al.* Effect of Ramadan fasting on intestinal microbiota and fatty acid binding protein 4 in overweight and obese individuals. *J Gastrointest Liver Dis*,

- 2024, **33**(3): 330-338
- [73] Simões C D, Maukonen J, Scott K P, *et al.* Impact of a very low-energy diet on the fecal microbiota of obese individuals. *Eur J Nutr*, 2014, **53**(6): 1421-1429
- [74] Stanislawski M A, Frank D N, Borengasser S J, *et al.* The gut microbiota during a behavioral weight loss intervention. *Nutrients*, 2021, **13**(9): 3248
- [75] Tagliamonte S, Laiola M, Ferracane R, *et al.* Mediterranean diet consumption affects the endocannabinoid system in overweight and obese subjects: possible links with gut microbiome, insulin resistance and inflammation. *Eur J Nutr*, 2021, **60**(7): 3703-3716
- [76] Vitale M, Giacco R, Laiola M, *et al.* Acute and chronic improvement in postprandial glucose metabolism by a diet resembling the traditional Mediterranean dietary pattern: can SCFAs play a role?. *Clin Nutr*, 2021, **40**(2): 428-437
- [77] Wang H, Lv X, Zhao S, *et al.* Weight loss promotion in individuals with obesity through gut microbiota alterations with a multiphase modified ketogenic diet. *Nutrients*, 2023, **15**(19): 4163
- [78] Yuan W, Lu W, Wang H, *et al.* A multiphase dietetic protocol incorporating an improved ketogenic diet enhances weight loss and alters the gut microbiome of obese people. *Int J Food Sci Nutr*, 2022, **73**(2): 238-250
- [79] Zhou J, Wu X, Xiang T, *et al.* Dynamical alterations of brain function and gut microbiome in weight loss. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, **13**: 1269548
- [80] Rew L, Harris M D, Goldie J. The ketogenic diet: its impact on human gut microbiota and potential consequent health outcomes: a systematic literature review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2022, **15**(4): 326-342
- [81] Li Z, Zhou J, Liang H, *et al.* Differences in alpha diversity of gut microbiota in neurological diseases. *Front Neurosci*, 2022, **16**: 879318
- [82] Larsen O F A, Claassen E. The mechanistic link between health and gut microbiota diversity. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 2183
- [83] Tanca A, Masia S, Giustacchini P, *et al.* Fecal metaproteomics as a tool to monitor functional modifications induced in the gut microbiota by ketogenic diet: a case study. *Proteomics*, 2025, **25**(17/18): 62-69
- [84] Rondanelli M, Gasparri C, Peroni G, *et al.* The potential roles of very low calorie, very low calorie ketogenic diets and very low carbohydrate diets on the gut microbiota composition. *Front Endocrinol*, 2021, **12**: 662591
- [85] Sun S, Lei O K, Nie J, *et al.* Effects of low-carbohydrate diet and exercise training on gut microbiota. *Front Nutr*, 2022, **9**: 884550
- [86] Solch-Ottaiano R, Harper C, Engler-Chiurazzi E, *et al.* Dietary impact on gut microbiota, cognitive performance, and hippocampal markers in aging rats. *Innov Aging*, 2023, **7**(Supplement_1): 1019
- [87] Vázquez-Cuesta S, Lozano García N, Rodríguez-Fernández S, *et al.* Impact of the Mediterranean diet on the gut microbiome of a well-defined cohort of healthy individuals. *Nutrients*, 2024, **16**(6): 793
- [88] Kimble R, Gouinguenet P, Ashor A, *et al.* Effects of a Mediterranean diet on the gut microbiota and microbial metabolites: a systematic review of randomized controlled trials and observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, **63**(27): 8698-8719
- [89] Pieczyńska-Zajac J M, Malinowska A, Łagowska K, *et al.* The effects of time-restricted eating and Ramadan fasting on gut microbiota composition: a systematic review of human and animal studies. *Nutr Rev*, 2024, **82**(6): 777-793
- [90] Redman L M, Smith S R, Burton J H, *et al.* Metabolic slowing and reduced oxidative damage with sustained caloric restriction support the rate of living and oxidative damage theories of aging. *Cell Metab*, 2018, **27**(4): 805-815.e4
- [91] 郭文文, 齐莉莉, 王梦婷, 等. 肠道菌群与肠黏膜免疫衰老的关系. *生物化学与生物物理进展*, 2025, **52**(3): 626-639
- Guo W W, Qi L L, Wang M T, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2025, **52**(3): 626-639
- [92] Li S, Fan S, Ma Y, *et al.* Influence of gender, age, and body mass index on the gut microbiota of individuals from South China. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, **14**: 1419884
- [93] Madison A A, Burd C E, Andridge R, *et al.* Gut microbiota richness and diversity track with T cell aging in healthy adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2024, **79**(3): glad276
- [94] Huang Y, Liu X, Lin C, *et al.* Association between the dietary index for gut microbiota and diabetes: the mediating role of phenotypic age and body mass index. *Front Nutr*, 2025, **12**: 1519346
- [95] Basciani S, Camajani E, Contini S, *et al.* MON-607 very low-calorie ketogenic diet modifies visceral adipose tissue distribution and taxonomic composition of gut microbiota in obese patients with insulin resistance depending on protein source. *J Endocr Soc*, 2020, **4**(Supplement_1): MON-607
- [96] Meslier V, Laiola M, Roager H M, *et al.* Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut*, 2020, **69**(7): 1258-1268
- [97] Haro C, Garcia-Carpintero S, Alcalá-Díaz J F, *et al.* The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet. *J Nutr Biochem*, 2016, **27**: 27-31
- [98] Ghosh T S, Rampelli S, Jeffery I B, *et al.* Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut*, 2020, **69**(7): 1218-1228
- [99] Wu J, Man D, Shi D, *et al.* Intermittent fasting alleviates risk markers in a murine model of ulcerative colitis by modulating the gut microbiome and metabolome. *Nutrients*, 2022, **14**(24): 5311
- [100] Wu F, Guo Y, Wang Y, *et al.* Effects of long-term fasting on gut microbiota, serum metabolome, and their association in male adults. *Nutrients*, 2025, **17**(1): 35
- [101] Zhang X, Yang Q, Huang J, *et al.* Association of the newly proposed dietary index for gut microbiota and depression: the mediation effect of phenotypic age and body mass index. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2025, **275**(4): 1037-1048
- [102] Min L, Ablitip A, Wang R, *et al.* Effects of exercise on gut microbiota of adults: a systematic review and meta-analysis.

- Nutrients, 2024, **16**(7): 1070
- [103] Bahar-Tokman H, Demirci M, Keskin F E, *et al.* Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the gut microbiota and IL-1 β , IL-6, IL-8, *TLR2* *TLR4* *TLR5* gene expressions in type 2 diabetes. Clin Lab, 2022, **68**(9): 10.7754/Clin.Lab.2022.211244
- [104] Magne F, Gotteland M, Gauthier L, *et al.* The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients?. Nutrients, 2020, **12**(5): 1474
- [105] Ahmed K, Choi H N, Cho S R, *et al.* Association of Firmicutes/Bacteroidetes ratio with body mass index in Korean type 2 diabetes mellitus patients. Metabolites, 2024, **14**(10): 518
- [106] Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The influence of probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. Microorganisms, 2020, **8**(11): 1715
- [107] Nagpal R, Shively C A, Register T C, *et al.* Gut microbiome-Mediterranean diet interactions in improving host health. F1000Res, 2019, **8**: 699
- [108] Ashique S, Debnath B, Mojgani N, *et al.* Gut microbiota modulation and health benefits of various fasting regimens. Curr Res Biotechnol, 2025, **10**: 100311
- [109] Pinto F C S, Silva A A M, Souza S L. Repercussions of intermittent fasting on the intestinal microbiota community and body composition: a systematic review. Nutr Rev, 2022, **80**(3): 613-628
- [110] Mo C, Lou X, Xue J, *et al.* The influence of *Akkermansia muciniphila* on intestinal barrier function. Gut Pathog, 2024, **16**(1): 41
- [111] Ottman N, Davids M, Suarez-Diez M, *et al.* Genome-scale model and omics analysis of metabolic capacities of *Akkermansia muciniphila* reveal a preferential mucin-degrading lifestyle. Appl Environ Microbiol, 2017, **83**(18): e01014-17
- [112] Lv Y, Qin X, Jia H, *et al.* The association between gut microbiota composition and BMI in Chinese male college students, as analysed by next-generation sequencing. Br J Nutr, 2019, **122**(9): 986-995
- [113] Verhoog S, Taneri P E, Roa Díaz Z M, *et al.* Dietary factors and modulation of bacteria strains of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii*: a systematic review. Nutrients, 2019, **11**(7): 1565
- [114] Zhang Y, Hu J, Tan H, *et al.* *Akkermansia muciniphila*, an important link between dietary fiber and host health. Curr Opin Food Sci, 2022, **47**: 100905
- [115] Özkul C, Yalınay M, Karakan T. Islamic fasting leads to an increased abundance of *Akkermansia muciniphila* and *Bacteroides fragilis* group: a preliminary study on intermittent fasting. Turk J Gastroenterol, 2019, **30**(12): 1030-1035
- [116] Yang H, Li C, Che M, *et al.* Gut microbiota mediates the anti-obesity effect of intermittent fasting by inhibiting intestinal lipid absorption. J Nutr Biochem, 2023, **116**: 109318
- [117] Lei S, Liu G, Wang S, *et al.* Intermittent fasting improves insulin resistance by modulating the gut microbiota and bile acid metabolism in diet-induced obesity. Mol Nutr Food Res, 2024, **68**(22): e2400451
- [118] Zhou Q, Zhang Y, Wang X, *et al.* Gut bacteria *Akkermansia* is associated with reduced risk of obesity: evidence from the American Gut Project. Nutr Metab, 2020, **17**: 90
- [119] Dao M C, Everard A, Aron-Wisnewsky J, *et al.* *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. Gut, 2016, **65**(3): 426-436
- [120] Rodríguez-Daza M C, de Vos W M. Polyphenols as drivers of a homeostatic gut microecology and immuno-metabolic traits of *Akkermansia muciniphila*: from mouse to man. Int J Mol Sci, 2022, **24**(1): 45
- [121] Keane J M, Las Heras V, Pinheiro J, *et al.* *Akkermansia muciniphila* reduces susceptibility to *Listeria monocytogenes* infection in mice fed a high-fat diet. Gut Microbes, 2023, **15**(1): 2229948
- [122] Li J, Zhang C, Tang J, *et al.* Causal associations between gut microbiota, metabolites and asthma: a two-sample Mendelian randomization study. BMC Pulm Med, 2024, **24**(1): 72
- [123] Stuivenberg G A, Burton J P, Bron P A, *et al.* Why are bifidobacteria important for infants?. Microorganisms, 2022, **10**(2): 278
- [124] Stratton M S, López-Domínguez J A, Canella A, *et al.* Differential effects of short-term and long-term ketogenic diet on gene expression in the aging mouse brain. J Nutr Health Aging, 2025, **29**(2): 100427
- [125] Hidalgo-Cantabrana C, Delgado S, Ruiz L, *et al.* Bifidobacteria and their health-promoting effects. Microbiol Spectr, 2017, **5**(3): 10.1128/microbiolspec.bad-0010-2016
- [126] Chen J, Chen X, Ho C L. Recent development of probiotic bifidobacteria for treating human diseases. Front Bioeng Biotechnol, 2021, **9**: 770248
- [127] Goldsmith J R, Sartor R B. The role of diet on intestinal microbiota metabolism: downstream impacts on host immune function and health, and therapeutic implications. J Gastroenterol, 2014, **49**(5): 785-798
- [128] Ang Q Y, Alexander M, Newman J C, *et al.* Ketogenic diets alter the gut microbiome resulting in decreased intestinal Th17 cells. Cell, 2020, **181**(6): 1263-1275.e16
- [129] Lahtinen S J, Tammela L, Korpela J, *et al.* Probiotics modulate the Bifidobacterium microbiota of elderly nursing home residents. Age (Dordr), 2009, **31**(1): 59-66
- [130] Bartosch S, Woodmansey E J, Paterson J C M, *et al.* Microbiological effects of consuming a synbiotic containing *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, and oligofructose in elderly persons, determined by real-time polymerase chain reaction and counting of viable bacteria. Clin Infect Dis, 2005, **40**(1): 28-37
- [131] Garcia-Mantrana I, Selma-Royo M, Alcantara C, *et al.* Shifts on gut microbiota associated to Mediterranean diet adherence and specific dietary intakes on general adult population. Front Microbiol, 2018, **9**: 890
- [132] Verde L, Dalamaga M, Capó X, *et al.* The antioxidant potential of the Mediterranean diet as a predictor of weight loss after a very low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in women with overweight and obesity. Antioxidants (Basel), 2022, **12**(1): 18

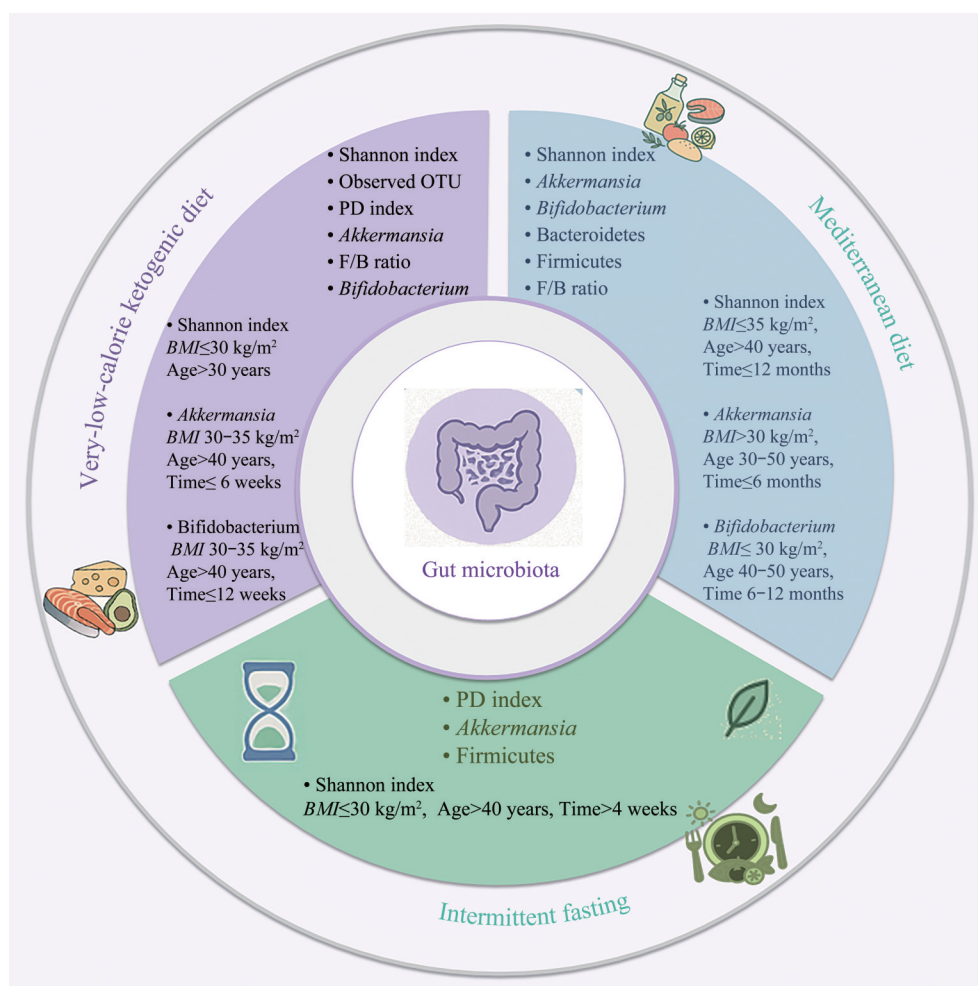
Impact of Dietary Pattern Interventions on Gut Microbiota in Obesity: a Systematic Review and Meta-analysis*

WANG Shun^{1)**}, BAO Zi-Han^{1)**}, ZHAO Meng-Qi¹⁾, LI Zi-Yang¹⁾, WANG Xun-Ling^{1)***},
LIU Feng-Hu^{2)***}

⁽¹⁾School of Physical Education, Huaibei Normal University, Huaibei 235000, China;

⁽²⁾School of Sports and Leisure, Shandong Sport University, Jinan 250102, China)

Graphical abstract



Abstract Obesity has become a major global public health concern, affecting more than one billion individuals worldwide. As a low-grade chronic inflammatory condition, obesity is closely associated with cardiometabolic

* This work was supported by a grant from The National Social Science Foundation of China (25BTY032).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

WANG Xun-Ling. Tel: 0561-3802328, E-mail: 382219666@qq.com

LIU Feng-Hu. Tel: 0531-89665095, E-mail: 67839417@qq.com

Received: July 11, 2025 Accepted: October 14, 2025

disorders and gut microbial dysbiosis. Diet-based interventions are recognized as one of the safest and most effective strategies for long-term weight management. Increasing evidence indicates that specific dietary patterns can modulate gut microbiota (GM) composition and metabolic function. However, comparative evidence regarding the effects of different dietary strategies remains limited and inconsistent. This systematic review and meta-analysis comprehensively evaluated the effects of the very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD), Mediterranean diet (MD), and intermittent fasting (IF) on gut microbiota in obese populations. Systematic searches of PubMed, EBSCOhost, Cochrane, and Web of Science were conducted up to September 2025. Meta-analyses using R software assessed changes in microbial diversity and characteristic taxa abundance, with subgroup analyses by body mass index (BMI), age, and intervention duration. A total of 42 studies were included. Random-effects meta-analysis revealed that VLCKD significantly increased the Shannon index, observed OTUs, and Faith's phylogenetic diversity (PD), promoted *Akkermansia* abundance and the Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) ratio, but reduced *Bifidobacterium* abundance, indicating a bidirectional regulatory effect on gut microbial structure. MD significantly increased the Shannon index as well as the abundance of *Akkermansia*, *Bifidobacterium*, and Bacteroidetes, while decreasing Firmicutes abundance and the F/B ratio, suggesting a balanced and sustained improvement in gut microbial composition. In contrast, IF significantly decreased the PD index while increasing *Akkermansia* and reducing Firmicutes, reflecting partial structural optimization but limited enhancement of phylogenetic diversity; long-term interventions were associated with a decline in Shannon diversity, indicating limited stability. Subgroup analyses revealed distinct moderator effects. Under VLCKD, improvements in microbial diversity were more pronounced among individuals with $BMI \leq 30$ kg/m² and those aged >30 years, and meta-regression confirmed that the magnitude of diversity gains increased with age. Regarding BMI, increases in *Akkermansia* abundance were most evident in individuals with BMI 30–35 kg/m², whereas *Bifidobacterium* abundance significantly decreased in the same range, suggesting a threshold-dependent microbial response to adiposity. With respect to age, both *Akkermansia* (increase) and *Bifidobacterium* (decrease) exhibited significant changes in individuals aged >40 years. In terms of intervention duration, *Akkermansia* increased significantly within 6 weeks, while *Bifidobacterium* decreased within 12 weeks. For MD, increases in Shannon diversity were consistently observed across all BMI, age, and duration subgroups; notably, *Akkermansia* abundance increased significantly among participants with $BMI > 30$ kg/m², aged 30–50 years, and during interventions ≤ 6 months, while *Bifidobacterium* abundance rose markedly in participants with $BMI \leq 30$ kg/m², aged 40–50 years, and during interventions of 6–12 months. Under IF, Shannon diversity increased significantly in individuals with $BMI \leq 30$ kg/m² and aged >40 years but declined when the intervention exceeded 4 weeks, suggesting reduced long-term stability. In conclusion, VLCKD, MD, and IF all modulate gut microbiota in obesity but differ in magnitude, direction, and durability. VLCKD exerts strong yet dual effects—enhancing diversity while reducing beneficial taxa; MD shows stable, sustained modulation; whereas IF offers selective improvements but lowers phylogenetic diversity with limited persistence. Future studies should conduct large, multicenter randomized controlled trials to determine optimal intervention duration, confirm the moderating roles of age and BMI, and develop personalized microbiota-based dietary strategies for obesity management and gut health improvement.

Key words dietary pattern, obese population, gut microbiota, meta-analysis, systematic review

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0327

CSTR: 32369.14.pibb.20250327