

## 肠道微生物与其相关疾病

张盼望, 杨长伟, 吉素娜, 王冰

张盼望, 杨长伟, 吉素娜, 王冰, 厦门大学医学院 福建省厦门市 361102

张盼望, 主要从事饮食干预对肠道免疫及肠道菌群影响方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81441047.

作者贡献分布: 本文综述由张盼望、杨长伟及吉素娜共同完成; 王冰审校。

通讯作者: 王冰, 教授, 博士生导师, 361102, 福建省厦门市翔安区翔安南路, 厦门大学医学院. [biwang@csu.edu.au](mailto:biwang@csu.edu.au)

收稿日期: 2016-03-28

修回日期: 2016-04-25

接受日期: 2016-05-03

在线出版日期: 2016-05-28

### Gut microbiota and related diseases

Pan-Wang Zhang, Chang-Wei Yang, Su-Na Ji, Bing Wang

Pan-Wang Zhang, Chang-Wei Yang, Su-Na Ji, Bing Wang, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81441047.

Correspondence to: Bing Wang, Professor, School of Medicine, Xiamen University, Xiang'an South Road, Xiang'an District, Xiamen 361102, Fujian Province, China. [biwang@csu.edu.au](mailto:biwang@csu.edu.au)

Received: 2016-03-28

Revised: 2016-04-25

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-05-28

### Abstract

Gut microbiota is the normal flora in the human

body, has a great effect on gut digestion and metabolism, and plays an important role in human health and diseases. Advances in research of gut microbiota has led to a better understanding of the relationship between gut microbiota and host immunity and diseases. This article aims to review the association of gut microbiota with the host immunity and related diseases, emphasizing the importance of gut microbiota.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Toll-like receptor; Type 1 diabetes

Zhang PW, Yang CW, Ji SN, Wang B. Gut microbiota and related diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2355-2360 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2355.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2355>

### 摘要

肠道微生物是人类体内的正常菌群, 对肠道的消化与代谢起着重要的作用, 与人类的健康和疾病有着密切关系。随着研究的深入, 肠道微生物与机体的免疫, 疾病越来越多地被人们所了解。本综述通过肠道微生物与肠道微生物相关疾病的研究进展来阐述微生物的重要性。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道微生物; Toll样受体; 1型糖尿病

核心提示: 迄今为止, 人们对肠道微生物的作用认识还很有限, 本综述从肠道微生物与肠道微

### 背景资料

随着研究的发展, 人们对肠道微生物的认识有所深入, 更多的实验也证明了肠道微生物与机体的健康息息相关, 本文从肠道微生物与其相关疾病的研究热点入手, 探讨微生物在机体中的作用。

### 同行评议者

王春荣, 副主任技师, 济南市疾病预防控制中心; 曲芬, 教授, 主任医师, 中国人民解放军302医院临床检验医学中心

## ■ 研发前沿

目前关于肠道微生物与疾病的研究前沿主要集中在肥胖, 炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)和1型糖尿病(type 1 diabetes, T1D)上面, 比如目前的研究就是探究饮食干预对肠道微生物的影响及身体健康的评估。

生物相关的疾病入手, 探讨肠道微生物与肥胖, 炎症性肠病, 1型糖尿病的关系, 进而为研究肠道微生物与疾病的发生机制提供支持。

张盼望, 杨长伟, 吉素娜, 王冰. 肠道微生物与其相关疾病. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2355-2360 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2355.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2355>

## 0 引言

众所周知, 肠道中分布着大量的微生物: 约 $10^{14}$ 个, 是正常成年人体细胞的10倍, 这些微生物所蕴含的巨大基因组, 是人类自身基因的近100倍<sup>[1,2]</sup>, 因此, 有文章称肠道微生物为“被遗忘的器官”<sup>[3]</sup>. 肠道微生物由大量的厌氧微生物组成, 目前鉴别出来的已经有50多门, 1000多种<sup>[4]</sup>. 人类肠道微生物主要是由拟杆菌门和厚壁菌门组成, 另外变形菌门、疣微菌门、放线菌门、梭菌门、蓝藻门也是肠道微生物的重要组成部分<sup>[5]</sup>. 虽然微生物的门种在不同的研究中略有差异, 但是随着研究的深入, 肠道微生物的种类将会进一步增加。

在人类生长发育过程中, 新生儿体内几乎没有微生物. 在婴儿出生之后, 由于接触到复杂的微生物环境, 体内的微生物数量开始急剧增长<sup>[6,7]</sup>. 在婴幼儿发育早期, 机体随着微生物的刺激, 形成重要的微生态平衡. 研究<sup>[8]</sup>表明, 在新生儿的出生早期, 如果菌群失调, 则易导致婴儿腹泻. 另外, 特定的微生物菌种对肠道健康有特定的影响, 这在疾病研究方面有着很重要的启示, 比如, 幽门螺杆菌引起胃溃疡的发现<sup>[9]</sup>, 使我们对肠道微生物与疾病的研究有了新的认识. 因此, 肠道微生物的研究已经越来越引起人们的重视。

## 1 肠道微生物与宿主免疫

肠道作为消化吸收器官, 与外界环境直接接触, 在漫长的进化过程中形成了独特的防御保护机制. 首先, 肠道分泌的黏性物质形成黏液层, 黏液层中广泛分布着各种生物活性物质如: 黏液素、sIgA、细胞因子和溶菌酶, 这些物质能够固定并杀灭大量的有害微生物<sup>[10,11]</sup>. 其次, 在肠道表面分布着大量的固有免疫细胞, 能够受外界环境调控, 将信号转导进细胞内, 进而启动相应的防护机制, 保护机体的健康. 脂多糖

(lipopolysaccharide, LPS)是微生物, 尤其是革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分, 在LPS脱落, 或者细菌菌体死亡后, 成为内毒素, 进而激活体内的相应免疫机制. 目前研究最透彻的是LPS激活Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路<sup>[12]</sup>, 主要有两条经典途径: 一条是髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖的信号通路; 另一条MyD88非依赖的信号通路. 在细胞外, LPS与TLR4结合形成复合物, 并使信号转导至胞内. 在细胞内, TLR4蛋白的胞内TIR区域与MyD88的羧基端结合, 促使MyD88再与IL-1受体相关激酶(IL-1 receptor-associated kinase, IRAK)结合, 激活IRAK, 再激活肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF-receptor association factor 6, TRAF-6), TRAF-6激活NF- $\kappa$ B抑制物的激酶(inhibitor of NF- $\kappa$ B kinases, IKKs)复合物. IKKs降解NF- $\kappa$ B复合物并激活NF- $\kappa$ B, 进而转入细胞核中诱导特定基因的表达. 另外, MyD88非依赖的信号通路是由LPS刺激MyD88缺陷的巨噬细胞表达干扰素诱导蛋白10, 表达干扰素诱导基因需要依赖TLR4, 但不依赖MyD88, 而是通过干扰素调节因子3和NF- $\kappa$ B发生的. 最后, 肠道黏膜层也分布着适应性免疫B细胞和T细胞, 能够分泌抗体或直接杀死入侵的病原微生物个体. 正是由以上的保护机制, 使得肠道菌群能够长期保持平衡与稳定, 保证机体健康。

## 2 肠道微生物与疾病

2.1 微生物介导肠道炎症反应 定植在黏膜上的肠道病原微生物能够介导肠道的炎症反应, 这种炎症反应并不是如预期的那样能够减少病原菌, 而是允许这些病原菌占据原来的空余位置<sup>[13,14]</sup>. 一系列的病原菌通过这种方式来攻击其他微生物, 将自己的潜在危害发挥到最大. 从变形菌门到鼠类的柠檬酸杆菌以及常见的大肠杆菌、沙门氏菌等. 这些细菌都能够通过介导炎症, 减少微生物的总数, 提高他们在胃肠道存活几率<sup>[15,16]</sup>. 最近有学者提出, 侵入性病原微生物能够比正常菌群更好的利用炎症时肠道内的营养<sup>[17]</sup>, 比如, 在机体发生炎症时, 鼠伤寒沙门氏菌能够通过自身的运动从黏液素释放的过程中获益, 提高自身生存和生长. 另外, 有学者通过对小鼠进行高浓度链霉素处

理发现, 高浓度链霉素能够改变小鼠盲肠的脂肪酸组成, 进而提高介导肠道疾病效率<sup>[18]</sup>。

**2.2 肠道微生物与炎症性肠病** 炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是一组持续或间歇发作, 以腹痛、腹胀、排便习惯和/或大便性状改变为临床表现, 而缺乏胃肠道结构和生化异常的肠道功能紊乱性疾病。包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。有一种观点认为宿主对胃肠道微生物应答的缺失是导致这一疾病主要原因<sup>[19]</sup>。这一观点的支持依据是, 无论是在人类临床试验还是动物模型中, 一定程度的抗生素能够阻止和治疗结肠炎, 而存在一定量的微生物或者微生物成分又能导致肠道的损伤。有研究<sup>[19]</sup>证实, 回肠黏膜上皮黏膜侵袭性大肠埃希菌、副结核分枝杆菌与CD关系密切, 沙门菌属、空肠弯曲菌属等相关致病细菌感染可能增加IBD发生或复发的风险。病原微生物持续不断的刺激肠道免疫应答, 导致宿主免疫屏障和免疫调节基因的缺陷, 促进肠道发生IBD。另外, 研究发现, 肠道微生物代谢产物在IBD中也发挥着重要作用。例如: 给予大鼠产丁酸菌的培养上清液可改善肠道炎症反应, 说明产丁酸菌产生丁酸能改善大鼠模型肠道炎症情况<sup>[20]</sup>。有研究<sup>[21]</sup>证实IBD患者肠道内柔嫩梭菌、球形梭菌等产丁酸菌含量减少, 同时对丁酸的利用率降低。诸多研究<sup>[22]</sup>已经证实IBD患者与健康个体的肠道微生物及微生物代谢产物存在差异, 且患者肠道微生物多样性较健康人群也显著降低。但是究竟是哪种微生物或者微生物群落导致IBD的发生目前仍不清楚。

**2.3 肠道微生物与肥胖症** 肠道微生物在肠道营养代谢和吸收, 合成维生素和生物活性小分子过程中扮演着重要作用。肠道微生物的改变必然容易导致肠道的吸收和代谢功能的紊乱, 因此, 肠道微生物与肥胖的关系就不难理解了。Ley等<sup>[23]</sup>证明了肠道微生物能够直接调控人类和动物宿主的能量代谢。他们通过分析了5000条16S rRNA序列的核酸信息, 从基因水平上揭示了肥胖小鼠肠道微生物的变化, 其中拟杆菌门微生物的数量减少了50%, 而厚壁菌门细菌却大幅增加。对比肥胖和正常人体以及小鼠的直肠微生物可以发现, 在不同的分类水平上肠道菌群组成十分相似。另外, 在研究微生物与肥胖关系的过程中, 研究人员发

现存在某种微生物能够促使机体吸收能量, 从而使机体从食物中获得过剩能量, 导致肥胖<sup>[24]</sup>。肠道微生物产生特定的生物分子也是引发肥胖的重要原因<sup>[25]</sup>, 作为革兰氏阴性菌细胞壁重要成分, LPS内毒素在高脂肪的条件下能够通过LPS/CD14系统降低机体对胰岛素的敏感性, 进而导致肥胖症<sup>[26,27]</sup>; 比如, 阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)能够产生LPS内毒素介导肥胖并且在高脂肪条件下产生胰岛素耐受性<sup>[28]</sup>。通过无菌小鼠模型对肠道微生物与肥胖关系进行验证发现, 无菌小鼠移植肥胖或消瘦小鼠体内的微生物, 同样也表现出肥胖或者消瘦<sup>[29]</sup>。最新的研究<sup>[30,31]</sup>表明, 情绪的变化能够改变肠道微生物的组成, 并通过肠-脑互动影响动物进食, 发生肥胖。因此, 肠道微生物和肥胖症的关系越来越受到重视。

**2.4 肠道微生物与1型糖尿病** 1型糖尿病(type 1 diabetes, T1D), 又叫胰岛素依赖型糖尿病。目前已知的一种机制认为T1D是一种自身免疫病, 主要是因为自身的T细胞摧毁了产生胰岛素的胰岛β细胞, 但具体的机制尚不清楚。有研究发现T1D与肠道菌群密切相关, 饮食调节减少肠道微生物总数, 进而减少肠道微生物的种类, 能够有效抑制T1D的发生。在两种啮齿类动物模型中, 生物喂养有糖尿病倾向的大鼠<sup>[32]</sup>, 和没有糖尿病的小鼠<sup>[33]</sup>, 研究表明, 与那些健康的大鼠相比, 有糖尿病倾向的大鼠在形成糖尿病的过程中伴随着拟杆菌门细菌的大量增长。如果给予糖尿病大鼠抗生素和标准饮食, T1D的发生率下降了50%; 如果给予抗生素和高酪蛋白喂养处理, T1D的发生率几乎降到了0。相似的结果也在小鼠的实验中证实, 对没有糖尿病的小鼠饮食添加强力霉素处理, T1D的发病率下降20%-75%。随着研究的深入, 有研究认为T1D发生过程与MYD88相关, MYD88在T1D的发生过程扮演着重要的信号传递作用; 也有研究认为T1D发生是MYD88非依赖性的, MYD88对T1D的作用主要是通过大量的微生物实现的; 而另外的观点认为T1D的发生过程是与拟杆菌与厚壁杆菌比值变化显著相关的, 他们认为基因的改变导致了T1D对多种因素的敏感而不仅仅是对饮食变化的敏感<sup>[34,35]</sup>。关于T1D形成的研究方向主要集中在β细胞的损伤是导致T1D的关键因素, 过去很多研究都是围绕病毒感染导致T1D而展开<sup>[36,37]</sup>, 最新研究<sup>[38]</sup>表明微生物感染和



### 应用要点

本文提出了不同微生物与相关疾病的关系, 为筛查特定肠道微生物和探讨肝损伤的靶向干预提供了理论基础和新的思路。

机体的免疫反应是导致T1D的重要原因。Kostic等<sup>[39]</sup>调查发现, 新生儿T1D患者的肠道微生物 $\alpha$ 多样性显著下降, 并且能够利用这一特征来提前预测和区分T1D患者。Hansen等<sup>[40]</sup>研究证实, 新生儿发育早期是微生物阻止T1D发生的关键时期, 溶解性肠杆菌(*bacterium A. muciniphila*)能够保护组织免受自生免疫、减少T1D的发生, 尤其是在哺乳期。虽然, 微生物对于T1D的自身免疫机制是通过饮食方式还是通过免疫调节方式进行调节仍存在争论, 但是肠道微生物与肠道先天免疫系统的相互作用, 在T1D的发生和发展中起着重要作用<sup>[41]</sup>。

### 3 饮食干预与肠道菌群的关系

饮食控制对肠道微生物有着严格的影响, 不同的饮食能够改变肠道菌群组成, 并影响肠道微生物与宿主的相互作用, 改变肠道的代谢及免疫。有研究<sup>[42]</sup>表明, 饮食结构的变化能够为肠道微生物提供不同的代谢物质, 改变肠道菌群结构, 在IBD发生的过程中扮演着重要作用。另外有研究<sup>[43]</sup>表明, 高脂肪饮食摄入能够降低拟杆菌门微生物, 增加厚壁菌门微生物。比较东西方饮食差异与肠道菌群的组成结构发现, 西式的高脂肪和高糖摄入减少拟杆菌门微生物数量增加厚壁菌门微生物数量, 而非洲和亚洲的高植物纤维和高植物多糖摄入, 能够增加拟杆菌门微生物数量, 减少厚壁菌门微生物数量<sup>[44,45]</sup>。在肠道免疫研究中, 饮食添加精氨酸能够增加拟杆菌门微生物数量, 降低小鼠空肠和回肠的厚壁菌门的微生物数量<sup>[46]</sup>; 饮食添加高剂量的乳铁蛋白能够降低仔猪结肠中的大肠杆菌数量<sup>[47]</sup>。这些细菌组成的改变显著的影响着肠道免疫功能, 而肠道菌群的组成又与肥胖和糖尿病有着重要关系<sup>[48]</sup>。种种研究<sup>[49,50]</sup>表明, 饮食结构的不同深刻影响肠道微生物组成, 进而影响肠道的功能和免疫, 最终影响身体的健康。因此, 健康的饮食对于身体的健康显得尤为重要。

### 4 结论

肠道菌群作为一个复杂的群体, 与人类的健康和疾病有着千丝万缕的联系。随着对肠道微生物认识的深入, 人们对肠道微生物在人体内的作用越来越清晰, 对肠道微生物与人类的健康疾病的关系也有了更深层面的认识。随着

分子生物学的发展, 尤其是高通量测序的兴起, 从分子水平上去认识和解读肠道微生物与IBD、肥胖症、T1D的关系也越来越成熟, 进而为我们日常生活中通过饮食改善肠道环境和菌群结构, 促进人类的身体健康提供重要的指导作用。

### 5 参考文献

- Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-1359 [PMID: 16741115 DOI: 10.1126/science.1124234]
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006; 7: 688-693 [PMID: 16819463 DOI: 10.1038/sj.embor.7400731]
- Schloss PD, Handelsman J. Status of the microbial census. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004; 68: 686-691 [PMID: 15590780 DOI: 10.1128/MMBR.68.4.686-691.2004]
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-1638 [PMID: 15831718 DOI: 10.1126/science.1110591]
- Redondo-Lopez V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 856-872 [PMID: 2237129 DOI: 10.1093/clinids/12.5.856]
- Mäandar R, Mikelsaar M. Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. *Biol Neonate* 1996; 69: 30-35 [PMID: 8777246 DOI: 10.1159/000244275]
- Buccigrossi V, Nicastrò E, Guarino A. Functions of intestinal microflora in children. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 31-38 [PMID: 23196853 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835a3500]
- Marshall BJ, McGechie DB, Rogers PA, Glancy RJ. Pyloric *Campylobacter* infection and gastroduodenal disease. *Med J Aust* 1985; 142: 439-444 [PMID: 3982346]
- Croix JA. Clinical and Molecular Analyses of Intestinal Goblet Cell Acidomucins and Cysteine Metabolism. University of Illinois at Urbana-Champaign, 2011
- Baas SC, Phillips DB, Wildling L, McMaster TJ,

- Berry M. Distribution of sialic acids on mucins and gels: a defense mechanism. *Biophys J* 2012; 102: 176-184 [PMID: 22225812 DOI: 10.1016/j.bpj.2011.08.058]
- 12 Anderson KV. Toll signaling pathways in the innate immune response. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 13-19 [PMID: 10679407 DOI: 10.1016/S0952-7915(99)00045-X]
- 13 Pédrón T, Sansonetti P. Commensals, bacterial pathogens and intestinal inflammation: an intriguing ménage à trois. *Cell Host Microbe* 2008; 3: 344-347 [PMID: 18541210 DOI: 10.1016/j.chom.2008.05.010]
- 14 Stecher B, Hardt WD. The role of microbiota in infectious disease. *Trends Microbiol* 2008; 16: 107-114 [PMID: 18280160 DOI: 10.1016/j.tim.2007.12.008]
- 15 Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, Sekirov I, Champion OL, Gaynor EC, Finlay BB. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe* 2007; 2: 204 [PMID: 18030708 DOI: 10.1016/j.chom.2007.06.010]
- 16 Stecher B, Robbiani R, Walker AW, Westendorf AM, Barthel M, Kremer M, Chaffron S, Macpherson AJ, Buer J, Parkhill J, Dougan G, von Mering C, Hardt WD. Salmonella enterica serovar typhimurium exploits inflammation to compete with the intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007; 5: 2177-2189 [PMID: 17760501 DOI: 10.1371/journal.pbio.0050244]
- 17 Stecher B, Barthel M, Schlumberger MC, Haberli L, Rabsch W, Kremer M, Hardt WD. Motility allows S. Typhimurium to benefit from the mucosal defence. *Cell Microbiol* 2008; 10: 1166-1180 [PMID: 18241212 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2008.01118.x]
- 18 Garner CD, Antonopoulos DA, Wagner B, Duhamel GE, Keresztes I, Ross DA, Young VB, Altier C. Perturbation of the small intestine microbial ecology by streptomycin alters pathology in a Salmonella enterica serovar typhimurium murine model of infection. *Infect Immun* 2009; 77: 2691-2702 [PMID: 19433544 DOI: 10.1128/IAI.01570-08]
- 19 Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134: 577-594 [PMID: 18242222 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.059]
- 20 Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 16731-16736 [PMID: 18936492 DOI: 10.1073/pnas.0804812105]
- 21 Thibault R, Blachier F, Darcy-Vrillon B, de Coppet P, Bourreille A, Segain JP. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 684-695 [PMID: 19774643 DOI: 10.1002/ibd.21108]
- 22 Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 13780-13785 [PMID: 17699621 DOI: 10.1073/pnas.0706625104]
- 23 Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 11070-11075 [PMID: 16033867 DOI: 10.1073/pnas.0504978102]
- 24 Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031 [PMID: 17183312 DOI: 10.1038/nature05414]
- 25 Lee HY, Park JH, Seok SH, Baek MW, Kim DJ, Lee KE, Paek KS, Lee Y, Park JH. Human originated bacteria, Lactobacillus rhamnosus PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1761: 736-744 [PMID: 16807088 DOI: 10.1016/j.bbalip.2006.05.007]
- 26 Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-1772 [PMID: 17456850 DOI: 10.2337/db06-1491]
- 27 Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57: 1470-1481 [PMID: 18305141 DOI: 10.2337/db07-1403]
- 28 Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J* 2013; 7: 880-884 [PMID: 23235292 DOI: 10.1038/ismej.2012.153]
- 29 Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008; 3: 213-223 [PMID: 18407065 DOI: 10.1016/j.chom.2008.02.015]
- 30 Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16050-16055 [PMID: 21876150 DOI: 10.1073/pnas.1102999108]
- 31 沈定树. 肠道微生态与肥胖. 中国微生态学杂志 2012; 24: 91-93
- 32 Scott FW. Food-induced type 1 diabetes in the BB rat. *Diabetes Metab Rev* 1996; 12: 341-359 [PMID: 9013075 DOI: 10.1002/(SICI)1099-0895(199612)12:4<341::AID-DMR173>3.0.CO;2-O]
- 33 Hansen AK, Ling F, Kaas A, Funda DP, Farlov H, Buschard K. Diabetes preventive gluten-free diet decreases the number of caecal bacteria in non-obese diabetic mice. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 220-225 [PMID: 16355418 DOI: 10.1002/

# ■名词解释

肠道微生物: 是存在于肠腔内的正常菌群, 在正常情况下对宿主健康有利, 但是当肠道屏障功能出现异常或免疫功能下降时, 正常菌群又会参与疾病的发生和发展, 有害机体健康。

# 同行评价

本文总结了肠道微生物与人体相互作用的相关研究成果, 可引起人们对肠道微生物的进一步关注, 对相关慢性病的预防和治疗有一定的启示作用, 进而对保持人体健康具有一定的指导意义。

- 34 dmrr.609]
- 34 Brugman S, Klatter FA, Visser JT, Wildeboer-Veloo AC, Harmsen HJ, Rozing J, Bos NA. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? *Diabetologia* 2006; 49: 2105-2108 [PMID: 16816951 DOI: 10.1007/s00125-006-0334-0]
- 35 Palmer C, Bik EM, Eisen MB, Eckburg PB, Sana TR, Wolber PK, Relman DA, Brown PO. Rapid quantitative profiling of complex microbial populations. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: e5 [PMID: 16407321 DOI: 10.1093/nar/gnj007]
- 36 Hyöty H. Enterovirus infections and type 1 diabetes. *Ann Med* 2002; 34: 138-147 [PMID: 12173683 DOI: 10.1080/ann.34.3.138.147]
- 37 Jaekel E, Manns M, Von Herrath M. Viruses and diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 958: 7-25 [PMID: 12021080 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02943.x]
- 38 Lammi N, Karvonen M, Tuomilehto J. Do microbes have a causal role in type 1 diabetes? *Med Sci Monit* 2005; 11: RA63-RA69 [PMID: 15735577]
- 39 Kostic AD, Gevers D, Siljander H, Vatanen T, Hyötyläinen T, Hämäläinen AM, Peet A, Tillmann V, Pöhö P, Mattila I, Lähdesmäki H, Franzosa EA, Vaarala O, de Goffau M, Harmsen H, Ilonen J, Virtanen SM, Clish CB, Orešić M, Huttenhower C, Knip M, Xavier RJ. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 260-273 [PMID: 25662751 DOI: 10.1016/j.chom.2015.01.001]
- 40 Hansen CH, Krych L, Nielsen DS, Vogensen FK, Hansen LH, Sørensen SJ, Buschard K, Hansen AK. Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. *Diabetologia* 2012; 55: 2285-2294 [PMID: 22572803 DOI: 10.1007/s00125-012-2564-7]
- 41 Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, Hu C, Wong FS, Szot GL, Bluestone JA, Gordon JI, Chervonsky AV. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 2008; 455: 1109-1113 [PMID: 18806780 DOI: 10.1038/nature07336]
- 42 Rajilić-Stojanović M, Jonkers DM, Salonen A, Hanevik K, Raes J, Jalanka J, de Vos WM, Manichanh C, Golic N, Enck P, Philippou E, Iraqi FA, Clarke G, Spiller RC, Penders J. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 278-287 [PMID: 25623659 DOI: 10.1038/ajg.2014.427]
- 43 Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen YY, Knight R, Ahima RS, Bushman F, Wu GD. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 2009; 137: 1716-1724.e1-e2 [PMID: 19706296 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.042]
- 44 Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009; 1: 6ra14 [PMID: 20368178 DOI: 10.1126/scitranslmed.3000322]
- 45 De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 14691-14696 [PMID: 20679230 DOI: 10.1073/pnas.1005963107]
- 46 Ren W, Chen S, Yin J, Duan J, Li T, Liu G, Feng Z, Tan B, Yin Y, Wu G. Dietary arginine supplementation of mice alters the microbial population and activates intestinal innate immunity. *J Nutr* 2014; 144: 988-995 [PMID: 24670969 DOI: 10.3945/jn.114.192120]
- 47 Yang C, Zhu X, Liu N, Chen Y, Gan H, Troy FA, Wang B. Lactoferrin up-regulates intestinal gene expression of brain-derived neurotrophic factors BDNF, UCHL1 and alkaline phosphatase activity to alleviate early weaning diarrhea in postnatal piglets. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 834-842 [PMID: 24824862 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.03.015]
- 48 Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu Rev Med* 2011; 62: 361-380 [PMID: 21226616 DOI: 10.1146/annurev-med-012510-175505]
- 49 Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011; 12: 5-9 [PMID: 21169997 DOI: 10.1038/ni0111-5]
- 50 朱莹莹, 李春保, 周光宏. 饮食, 肠道微生物与健康的关系研究进展. *食品科学* 2015; 36: 234-239

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

