

肠道菌群研究进展对相关疾病诊治的新认识

朱元民, 李琳

朱元民, 李琳, 北京大学航天中心医院消化内科 北京市 100049

朱元民, 副教授, 主任医师, 主要从事消化内科临床工作及结直肠癌早期发病机制的研究。

基金项目: 中国航天科工集团公司医疗卫生科研基金资助项目, No. 2016-LCYL-001.

作者贡献分布: 本文由朱元民与李琳完成。

通讯作者: 朱元民, 副教授, 主任医师, 100049, 北京市海淀区玉泉路15号, 北京大学航天中心医院消化内科。
zhuyuanmin@asch.net.cn
电话: 010-59975349

收稿日期: 2017-03-20
修回日期: 2017-05-15
接受日期: 2017-05-22
在线出版日期: 2017-08-18

New recognition of gut microbiota and related diseases

Yuan-Min Zhu, Lin Li

Yuan-Min Zhu, Lin Li, Department of Gastroenterology, Peking University Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China

Supported by: Medical and Health Research Program of China Aerospace Science and Industry Corporation, No. 2016-LCYL-001.

Correspondence to: Yuan-Min Zhu, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Peking University Aerospace Center Hospital, 15 Yuquan Road, Haidian District, Beijing 100049, China. zhuyuanmin@asch.net.cn

Received: 2017-03-20
Revised: 2017-05-15
Accepted: 2017-05-22
Published online: 2017-08-18

Abstract

The gut microbiota (GM), playing a critical role in many physiological processes, is regarded as an important “organ” in the human body. The dysbiosis of GM is related to metabolic syndrome, autoimmune disorders, and certain types of tumors. Infection with opportunistic pathogens will give rise to some severe illnesses. Currently, fecal microbiota transplantation, probiotic supplement and antibiotics are major therapeutic measures for intestinal flora disturbance. Clinical treatment of *Clostridium difficile* infection by fecal microbiota transplantation has shown satisfactory curative effects. As research continues, GM may become a new research direction for the prevention and control of multiple diseases in the future.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gut microbiota; Gut health; Fecal microbiota transplantation; Probiotics

Zhu YM, Li L. New recognition of gut microbiota and related diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(23): 2095-2101 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2095.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i23.2095>

摘要

肠道菌群(gut microbiota, GM)承担人体诸多生理功能, 因而被视为人体“器官”, GM紊乱与代谢性疾病、免疫性疾病以及部分恶性肿瘤的发病密切相关, 机会致病菌的感染可以导致众多疾病的发生。针对

背景资料

人体与肠道细菌长期处于共生关系状态, 肠道菌群(gut microbiota, GM)一直是国内外研究的热点。对GM与疾病关系进行探索, 有助于更好地理解肠道微生态维持机体健康的重要意义, 同时为制定合理的治疗性干预措施提供参考。

同行评议者

郭强, 主任医师, 云南省第一人民医院; 王秀伶, 教授, 河北农业大学生命科学院制药工程系; 王志荣, 教授, 主任医师, 同济大学附属同济医院消化内科; 姚登福, 教授, 南通大学附属医院

■ 研发前沿

GM发挥作用依赖于菌群的多样性、结构的稳定性及微生态的平衡性。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)、补充益生菌等治疗方式可以改善菌群紊乱,但其作用机制、安全性及应用规范性亟待进一步研究。

GM紊乱,可采取粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)、补充益生菌、抗生素等治疗途径。目前FMT在治疗难辨梭状芽孢杆菌感染等疾病中已取得了满意的疗效。随着肠道微生态研究深入,基于GM的药物开发和临床治疗有望成为疾病防控的新方向。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 肠道健康; 粪菌移植; 益生菌

核心提要: 肠道菌群在人体机能中承担着诸多功能,在一些代谢性、免疫性、肿瘤性疾病等疾病过程中起着重要作用,研究结果应用于相关疾病的预防、诊断、治疗等,并且前景光明。

朱元民, 李琳. 肠道菌群研究进展对相关疾病诊治的新认识. 世界华人消化杂志 2017; 25(23): 2095-2101 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i23/2095.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i23.2095>

0 引言

近年来随着肠道菌群(gut microbiota, GM)研究日益深入,肠道细菌对人体健康的重要性更加明确,肠道微生态改变与身体多系统疾病的发病关系也逐渐清晰。GM紊乱被认为是多种疾病的发病源头,通过粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)、补充益生菌等方式改变GM结构,纠正菌群紊乱,在一些疾病治疗中已取得了令人信服的结果。GM的研究在医学上呈现出一个广阔的新领域,为一些疾病的防治展示了光明的前景。

1 GM是人的一个重要“器官”

人体肠道定植着数目庞大、结构复杂的菌群。肠道细菌有1000种以上,数量达到 10^{14} 左右,是人体细胞总数的10倍,共包含100多万个基因,被称为“人体的第二基因组”^[1]。GM主要包括拟杆菌门(*bacteroidetes*)和厚壁菌门(*Firmicutes*)两个优势菌门。在属水平上,拟杆菌(*bacteroid*)、柔嫩梭菌(*Clostridium* *tende*)、乳酸菌(*lactobacillus*)以及双歧杆菌(*bifidobacterium*)是四类与人体健康密切相关的优势菌。各类细菌在肠道内保持共生或拮抗关系,共同形成一个动态平衡的微生态系统,参与调控机体生理功能。GM的主要作用包括:(1)维持肠黏膜屏障;(2)参与免疫系统的建立

及免疫调节;(3)合成重要维生素;(4)通过竞争性摄取营养物质或分泌细菌素,阻止潜在致病菌在肠道定植;(5)利用低聚糖等未消化碳水化合物发酵产生短链脂肪酸,为肠黏膜细胞提供能量,并起到抗炎症、抗肿瘤等作用。新近研究^[2]发现,GM通过其代谢产物调控机体免疫系统活性;也可以通过表观遗传方式影响宿主对疾病的易感性^[3]。鉴于GM的诸多生理作用,它被视为具有重要功能的人体“器官”。GM功能状态的改变与感染性疾病、炎症性疾病、过敏性疾病、代谢性疾病、部分恶性肿瘤等的发生密切相关。

2 GM紊乱与疾病

Bischoff^[4]于2014年提出了“肠道健康(gut health)”的概念:肠道健康的人没有胃肠症状主诉,没有发生肠道疾病的危险因素以及胃肠疾病的发生。肠道健康主要包括两个重要内容,即GM健康和肠黏膜屏障健康。GM在丰度、多样性、稳定性等方面发生改变,称为GM紊乱(microbial dysbiosis)^[5]。目前有较多证据表明,多种肠内疾病(如炎症性肠病、结肠癌、伪膜性肠炎等),肠外疾病(如皮疹、哮喘、肥胖、糖尿病、自身免疫性疾病、乳腺癌、子宫内膜癌等)均与GM紊乱存在密切联系。现就GM在相关疾病发病与治疗方面的最新研究进展作一综述。

2.1 免疫性疾病 胎儿在母体内处于无菌状态,在分娩接触母体产道及外界环境的过程中,细菌快速在皮肤、口腔以及消化道定植,顺产和剖腹产儿童出生后肠道内优势菌群有明显差异^[6]。婴幼儿时期的喂养方式、辅食添加、抗生素使用等因素对GM构成也有巨大影响,是GM作为“器官”形成的重要阶段,与机体的免疫功能建立、成熟有着密切的联系^[7]。研究^[8]发现,剖宫产配方奶喂养的儿童出现皮疹、哮喘、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等自身免疫性疾病的机会显著增加。早期使用抗生素可导致GM多样性减低,幼年时哮喘的发生明显升高^[9]。此外,IBD发病机制目前推崇“卫生学说(hygiene hypothesis)”^[10],即幼年期饮食习惯,如富含动物脂肪、蛋白的西方化饮食,相对洁净的饮水,冰箱食物等因素可引起GM结构改变,影响免疫功能的成熟,这种不健全的免疫状态易

导致机体对食物抗原的反应过度, 从而在青少年时期易于罹患IBD. 最新研究^[11]发现, 一种肠道细菌*Atopobium parvulum*在儿童克罗恩病患者体内富集, 并通过抑制线粒体功能影响病变严重程度, 提示调控GM或可成为IBD治疗的新靶点.

2.2 代谢性疾病 肥胖、糖尿病、高血压等代谢性疾病逐渐成为我国高发病, 也是动脉粥样硬化、脂肪肝以及部分恶性肿瘤的重要发病因素. GM在代谢综合征发病中起到关键作用. 将常规饲养小鼠的粪便移植给无菌小鼠, 2 wk后小鼠体内脂肪含量, 血糖、胰岛素水平均有显著的提高, 说明肠道细菌参与胰岛素抵抗的形成过程^[12], 该项研究掀起了GM与代谢综合征关系的研究热潮. 有学者发现肥胖人群与消瘦体型人群的GM结构不同, 把双胞胎中肥胖者的粪便移植到小鼠可导致小鼠体重显著增加, 而体重正常者粪便移植则不会引起小鼠体重改变^[13]. 类似研究^[14]也表明, 从肥胖患者粪便中分离出的阴沟肠杆菌B29株移植给无菌小鼠可引起小鼠体重、空腹血糖、胰岛素等指标显著增高, 提示肠道细菌或成为肥胖及相关代谢性疾病防治的新靶点. 除此之外, 拟杆菌门也被认为是一类与代谢性疾病高度相关的细菌^[15]. 变形菌门被证实存在动脉粥样硬化斑块中有较高丰度, 并参与疾病发展^[16]. 目前已有一些通过益生菌干预来抵抗肥胖及相关疾病的探索, 益生菌可以通过减少肠道细菌脂多糖, 降低脂肪储存等方式拮抗脂类代谢^[17].

2.3 消化道肿瘤 传统观点认为肿瘤发生是遗传因素和环境因素共同作用的结果. 有研究^[18]显示, 1/3肿瘤的发生与微生物感染有关. Tjalsma^[19]于2012年首次提出肠道细菌致癌的“driver-passenger”模型. 该模型认为, 特定肠道致病菌可以作为“driver”, 诱发肠上皮细胞DNA损伤, 启动细胞癌变. 随着测序和组学技术的进展, 大量研究^[20,21]显示结肠癌患者GM结构相比健康人群发生特异性改变, 主要表现为细菌多样性减低以及特定致病菌定植增多. 目前已有部分机会致病菌与结直肠癌发生的相关性得到验证, 如肠毒素脆弱杆菌(*Enterotoxigenic bacteroides fragilis*)^[22,23]、具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)^[24]、含*pks*基因的大肠杆菌(*pks+E. coli*)^[25,26]等. 这些潜在促癌致病菌的共同特征是在肿瘤患者体内定植

增多, 并通过分泌细菌毒素、调控炎症与免疫反应、影响基因组稳定性等途径参与肿瘤发生. 宏基因组学研究^[27]发现, 结肠癌患者肠道内富集大量消化链球菌, 该细菌通过提高细胞活性氧ROS水平以及增强胆固醇合成, 促进肿瘤细胞增殖. 由此推测, 针对致病菌的早期治疗性干预或能够通过改善肠道微生物组成来降低个体患癌风险.

值得注意的是, 肿瘤治疗过程也受到GM的调控和影响. 研究^[28]发现“宿主-细菌-药物”之间存在相互作用关系. 一方面, 肠道细菌可以帮助活化药物成分, 增强抗肿瘤效果; 另一方面, 细菌影响细胞代谢, 使之易于发生药物诱导的凋亡和自噬. 此外, 药物作用也与GM调控自身免疫息息相关. Sivan等^[29]利用黑色素瘤小鼠模型研究发现, 口服或移植双歧杆菌可以显著抑制肿瘤生长, 并协同增强PD-L1单抗的肿瘤杀伤作用. 其机制主要是双歧杆菌增强树突细胞功能, 促进CD8⁺T细胞在肿瘤区的迁移聚集, 从而加强抗肿瘤免疫应答的作用. 由此可知, GM的差异可以影响药物作用效果, 选择性调控肠道细菌, 对提高现有抗肿瘤疗法的治疗效果有潜在价值.

2.4 中枢神经系统疾病 人体大脑和胃肠道之间存在“脑-肠轴”进行双向关联, 近年研究发现GM可与“脑-肠轴”相互作用, 在神经内分泌、中枢情感、认知等方面发挥一定作用. 肠道细菌对中枢神经系统的影响起始于胎儿出生后GM定植阶段, 并可通过调控脑源性神经营养因子等分子促进大脑发育^[30]. GM紊乱可以对中枢神经系统造成一定影响, 与焦虑症、抑郁症以及其他神经系统疾病的发生具有相关性^[31]. 健康妇女服用经多种益生菌发酵的牛奶, 4 wk后接受头颅核磁共振检查, 中脑受任务相关的干扰信号较对照组显著减少^[32]. 肠易激综合征患者与健康人相比, 存在GM紊乱的证据, 并常伴有焦虑状态. 将IBS患者的FMT到无菌小鼠体内, 小鼠除表现出胃肠道症状外, 焦虑样行为也显著增多^[33]. 目前GM在神经精神疾病中的治疗价值愈加受到关注. 动物实验发现, 双歧杆菌可以通过提高大脑5-羟色胺和苯丁酸的浓度, 改善抑郁状态^[34]. 一项随机对照研究^[35]则显示, 补充乳酸杆菌和双歧杆菌可以改善慢性疲劳综合征患者的焦虑状态.

■ 相关报道

Scott等的研究提示“宿主-细菌-药物”在疾病治疗中存在相互作用关系. 肠道细菌可以影响药物活性及机体对药物打击的敏感性, 起到增强或减弱疗效的作用.

■ 创新盘点

本文系统阐述了肠道细菌在多种疾病发生和治疗中的关键作用, 并分析了现有治疗方式的应用现状和前景。

3 针对GM紊乱的治疗

针对GM紊乱相关性疾病的治疗, 目前最具有循证医学证据的是通过FMT的方式治疗难辨梭状芽胞杆菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)。益生菌、益生元等微生物制剂的临床应用也在逐渐发展并规范, 其安全性和有效性均得到初步验证。

3.1 FMT FMT是将健康人新鲜粪便中的功能菌群移植到患者胃肠道内, 重建具有正常功能的GM, 以期治疗与菌群失调有关的疾病。目前美国食品药品监督管理局已把FMT归于药物类治疗, 这在极大程度上促进了该技术的推广。研究显示FMT一次治疗CDI的有效率可达85%-90%, 二次治疗有效率可达100%, 已于2013年被写入美国CDI治疗指南, 是目前难治性及复发性CDI的首选治疗方案。一项随机双盲研究^[36]显示, 复发性CDI患者接受FMT治疗后总体缓解率可达87%, 且移植粪菌的新鲜程度有助于提高治疗效果。

FMT技术的另一重要临床实践是用于IBD治疗。IBD患者接受FMT的成功案例可以追溯到1989年^[37]。Meta分析^[38]显示, FMT治疗IBD的临床缓解率可达到45%, 其中克罗恩病患者的缓解率为60.5%, 明显优于溃疡性结肠炎患者(22%)。FMT的疗效存在个体差异, 或与IBD疾病本身发病机制的异质性有关, 目前该方法仅试验性用于药物治疗失败而只能手术的患者^[39]。进一步精细和优化治疗方案能有助于提高疗效。近期有研究^[40]发现, FMT联合果胶治疗IBD, 可以长期维持移植后菌群多样性。溃疡性结肠炎患者接受FMT前行抗生素预处理, 能有效改善疾病缓解率(54.0% vs 25.1%)^[41]。

此外, FMT在酒精性肝病^[42]、代谢性疾病^[43]等的临床前研究中也表现出了潜在研究和应用价值。目前关于FMT治疗尚无严重副作用的报道, 仅观察到有短暂的腹部不适和腹胀。但该治疗方式有传播传染性疾病如HIV、病毒性肝炎等的风险。临床实践中需要对粪便供体进行严格的筛选。事实上FMT更符合“器官移植”, 且没有排异反应, 操作相对简单, 适应证广泛, 适宜推广。但作为一种新型的治疗方式, 其伦理和规范问题值得进一步完善探讨^[44]。

3.2 益生菌 益生菌(probiotics)是一类对人体的健康有益的活菌, 目前在临床中应用广泛,

在急性胃肠炎、预防及治疗抗生素相关性腹泻、湿疹、哮喘、糖尿病、高血压、高血脂、便秘、肝损伤、肠易激综合征等方面均有肯定价值的研究报告^[45-47]。益生元是膳食补充剂, 可以被肠道内益生菌分解吸收, 具有调节肠道免疫、葡萄糖代谢的作用。菊粉是目前广泛认同的益生元。多中心随机对照研究^[48]表明, 长期使用益生菌和益生元可以提高肠道产乳酸细菌水平, 减少结直肠癌的发生。Johnston等^[49]的分析发现预防性使用鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)和布拉氏酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)能减低儿童抗生素相关性腹泻的发生率。益生菌作为一种治疗方式的医学实践经历了传统益生菌到活体生物治疗药物开发的过程, 新型益生菌更关注于特定菌治疗某一疾病的靶向性^[50]。肠道细菌 *Akkermansia muciniphila* 既往被证实可以通过抑制炎症反应降低肥胖相关并发症的发生^[51], 而最新研究^[52]进一步发现, 从该菌外膜中分离出的Amuc_1100蛋白, 同样具有改善胰岛素抵抗和血脂异常的作用, 由此可见对益生菌制剂的开发不仅局限于肠道细菌本身。

3.3 抗生素 使用抗生素根除幽门螺杆菌后, 痤疮、皮疹、血小板减少性紫癜等症状伴随好转, 既往认为这是根除幽门螺杆菌的直接作用, 但新近研究支持抗生素改变GM, 使免疫、感染等因素得到纠正, 从而帮助相关疾病好转。有研究^[53]发现, 在使用益生菌前辅助给予抗生素, 可以有效提高生物体内乳酸杆菌的定植和活性, 但该方式有赖于精细的延迟给药方法, 虽暂缺乏推广应用条件但提供了新的治疗思路。抗生素治疗对于消除肠道致病菌而言是一种理想化治疗方式, 但同时也可能对正常菌群造成影响, 引起机体其他功能改变。此外, 即使短期使用抗生素, 也容易在细菌中产生耐药基因, 因此在没有取得充分依据之前, 并不提倡滥用抗生素治疗GM相关疾病。

4 结论

GM与疾病的研究虽然有长久的历史, 但近十余年呈井喷式的爆发, 随着GM元基因组的研究开展, GM对人体健康的作用, 与疾病发生发展的关系更加明晰, 为相关疾病的诊治, 尤其是自身免疫性疾病、代谢性疾病、部分恶性肿瘤的预防、诊治概念带来重大提升, 也无疑是人类的福音。但同时我们也应充分认识到所

面临的问题. 首先, GM的多样性决定了其功能机制的复杂性, 而环境、饮食习惯等因素也造成不同个体间GM的异质性, 这对GM的机制研究和治疗探索提出更高要求. 其次, 临床前研究多采用动物模型, 并不能完全反映人体肠道微生态情况, 如何保证临床实践的安全性和有效性也有待进一步验证. 随着今后对GM功能研究的不断深入, 将对探索相关疾病的发生、发展及治疗起到至关重要作用.

5 参考文献

- Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 227-238 [PMID: 23435359 DOI: 10.1038/nrmicro2974]
- Levy M, Blacher E, Elinav E. Microbiome, metabolites and host immunity. *Curr Opin Microbiol* 2017; 35: 8-15 [PMID: 27883933 DOI: 10.1016/j.mib.2016.10.003]
- Krautkramer KA, Kreznar JH, Romano KA, Vivas EI, Barrett-Wilt GA, Rabaglia ME, Keller MP, Attie AD, Rey FE, Denu JM. Diet-Microbiota Interactions Mediate Global Epigenetic Programming in Multiple Host Tissues. *Mol Cell* 2016; 64: 982-992 [PMID: 27889451 DOI: 10.1016/j.molcel.2016.10.025]
- Bischoff SC. 'Gut health': a new objective in medicine? *BMC Med* 2011; 9: 24 [PMID: 21401922 DOI: 10.1186/1741-7015-9-24]
- Yang Y, Jobin C. Microbial imbalance and intestinal pathologies: connections and contributions. *Dis Model Mech* 2014; 7: 1131-1142 [PMID: 25256712 DOI: 10.1242/dmm.016428]
- Kuang YS, Li SH, Guo Y, Lu JH, He JR, Luo BJ, Jiang FJ, Shen H, Papasian CJ, Pang H, Xia HM, Deng HW, Qiu X. Composition of gut microbiota in infants in China and global comparison. *Sci Rep* 2016; 6: 36666 [PMID: 27827448 DOI: 10.1038/srep36666]
- Nguyen QN, Himes JE, Martinez DR, Permar SR. The Impact of the Gut Microbiota on Humoral Immunity to Pathogens and Vaccination in Early Infancy. *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005997 [PMID: 28006021 DOI: 10.1371/journal.ppat.1005997]
- van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, Reijmerink NE, Dompeling E, van den Brandt PA, Ferreira I, Mommers M, Thijs C. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 948-955.e1-e3 [PMID: 21872915 DOI: 10.1016/j.jaci.2011.07.027]
- Carstens LE, Westerbeek EA, van Zwol A, van Elburg RM. Neonatal antibiotics in preterm infants and allergic disorders later in life. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 759-764 [PMID: 27434167 DOI: 10.1111/pai.12614]
- Gearry RB, Dodgshun AJ. The "hygiene hypothesis" in IBD. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 869; author reply 870 [PMID: 22561885 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.04.010]
- Mottawea W, Chiang CK, Mühlbauer M, Starr AE, Butcher J, Abujamel T, Deeke SA, Brandel A, Zhou H, Shokralla S, Hajibabaei M, Singleton R, Benchimol EI, Jobin C, Mack DR, Figeys D, Stintzi A. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat Commun* 2016; 7: 13419 [PMID: 27876802 DOI: 10.1038/ncomms13419]
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723 [PMID: 15505215 DOI: 10.1073/pnas.0407076101]
- Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JI. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241214 [PMID: 24009397 DOI: 10.1126/science.1241214]
- 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]
- Johnson EL, Heaver SL, Walters WA, Ley RE. Microbiome and metabolic disease: revisiting the bacterial phylum Bacteroidetes. *J Mol Med (Berl)* 2017; 95: 1-8 [PMID: 27900395 DOI: 10.1007/s00109-016-1492-2]
- Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 79-87 [PMID: 27905479 DOI: 10.1038/nrcardio.2016.183]
- Dahiya DK, Renuka, Puniya M, Shandilya UK, Dhewa T, Kumar N, Kumar S, Puniya AK, Shukla P. Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review. *Front Microbiol* 2017; 8: 563 [PMID: 28421057 DOI: 10.3389/fmicb.2017.00563]
- de Martel C, Franceschi S. Infections and cancer: established associations and new hypotheses. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 70: 183-194 [PMID: 18805702 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.07.021]
- Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 575-582 [PMID: 22728587 DOI: 10.1038/nrmicro2819]
- Shen XJ, Rawls JF, Randall T, Burcal L, Mpande CN, Jenkins N, Jovov B, Abdo Z, Sandler RS, Keku TO. Molecular characterization of mucosal adherent bacteria and associations with colorectal adenomas. *Gut Microbes* 2010; 1: 138-147 [PMID: 20740058 DOI: 10.4161/gmic.1.3.12360]
- Ahn J, Sinha R, Pei Z, Dominianni C, Wu J, Shi J, Goedert JJ, Hayes RB, Yang L. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1907-1911 [PMID: 24316595 DOI: 10.1093/jnci/djt300]
- Goodwin AC, Destefano Shields CE, Wu S, Huso DL, Wu X, Murray-Stewart TR, Hacker-Prietz A, Rabizadeh S, Woster PM, Sears CL,

应用要点

不同个体间GM的组成存在差异, 如何实现个体化、规范化调节患者GM将是益生菌制剂和FMT技术应用的关键.

■ 名词解释

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是将健康人新鲜粪便中的功能菌群, 通过灌肠、鼻饲、胃镜、结肠镜等方式移植到菌群失调的受菌者胃肠道内, 帮助其重建正常的GM, 以起到疾病治疗的目的。

- Casero RA Jr. Polyamine catabolism contributes to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 15354-15359 [PMID: 21876161 DOI: 10.1073/pnas.1010203108]
- 23 Wu S, Morin PJ, Maouyo D, Sears CL. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces c-Myc expression and cellular proliferation. *Gastroenterology* 2003; 124: 392-400 [PMID: 12557145 DOI: 10.1053/gast.2003.50047]
- 24 Yang Y, Weng W, Peng J, Hong L, Yang L, Toiyama Y, Gao R, Liu M, Yin M, Pan C, Li H, Guo B, Zhu Q, Wei Q, Moyer MP, Wang P, Cai S, Goel A, Qin H, Ma Y. *Fusobacterium nucleatum* Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor- κ B, and Up-regulating Expression of MicroRNA-21. *Gastroenterology* 2017; 152: 851-866.e24 [PMID: 27876571 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.018]
- 25 Prorok-Hamon M, Friswell MK, Alswied A, Roberts CL, Song F, Flanagan PK, Knight P, Codling C, Marchesi JR, Winstanley C, Hall N, Rhodes JM, Campbell BJ. Colonic mucosa-associated diffusely adherent afaC+ *Escherichia coli* expressing lpfA and pks are increased in inflammatory bowel disease and colon cancer. *Gut* 2014; 63: 761-770 [PMID: 23846483 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304739]
- 26 Cougnoux A, Dalmaso G, Martinez R, Buc E, Delmas J, Gibold L, Sauvanet P, Darcha C, Déchelotte P, Bonnet M, Pezet D, Wodrich H, Darfeuille-Michaud A, Bonnet R. Bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumour growth by inducing a senescence-associated secretory phenotype. *Gut* 2014; 63: 1932-1942 [PMID: 24658599 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305257]
- 27 Tsoi H, Chu ESH, Zhang X, Sheng J, Nakatsu G, Ng SC, Chan AWH, Chan FKL, Sung JY, Yu J. *Peptostreptococcus anaerobius* Induces Intracellular Cholesterol Biosynthesis in Colon Cells to Induce Proliferation and Causes Dysplasia in Mice. *Gastroenterology* 2017; 152: 1419-1433.e5 [PMID: 28126350 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.009]
- 28 Scott TA, Quintaneiro LM, Norvaisas P, Lui PP, Wilson MP, Leung KY, Herrera-Dominguez L, Sudiwala S, Pessia A, Clayton PT, Bryson K, Velagapudi V, Mills PB, Typas A, Greene NDE, Cabreiro F. Host-Microbe Co-metabolism Dictates Cancer Drug Efficacy in *C. elegans*. *Cell* 2017; 169: 442-456.e18 [PMID: 28431245 DOI: 10.1016/j.cell.2017.03.040]
- 29 Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350: 1084-1089 [PMID: 26541606 DOI: 10.1126/science.aac4255]
- 30 Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J. Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 374-379 [PMID: 23400224 DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.497]
- 31 Dinan TG, Cryan JF. Gut-brain axis in 2016: Brain-gut-microbiota axis - mood, metabolism and behaviour. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 69-70 [PMID: 28053341 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.200]
- 32 Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, Guyonnet D, Legrain-Raspaud S, Troten B, Naliboff B, Mayer EA. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013; 144: 1394-1401, 1401.e1-1401.e4 [PMID: 23474283 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.043]
- 33 De Palma G, Lynch MD, Lu J, Dang VT, Deng Y, Jury J, Umeh G, Miranda PM, Pigrau Pastor M, Sidani S, Pinto-Sanchez MI, Philip V, McLean PG, Hagelsieb MG, Surette MG, Bergonzelli GE, Verdu EF, Britz-McKibbin P, Neufeld JD, Collins SM, Bercik P. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med* 2017; 9: 379 [PMID: 28251905 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6397]
- 34 Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* 2008; 43: 164-174 [PMID: 18456279 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.009]
- 35 Rao AV, Bsted AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, Logan AC. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog* 2009; 1: 6 [PMID: 19338686 DOI: 10.1186/1757-4749-1-6]
- 36 Jiang ZD, Ajami NJ, Petrosino JF, Jun G, Hanis CL, Shah M, Hochman L, Ankoma-Sey V, DuPont AW, Wong MC, Alexander A, Ke S, DuPont HL. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection - fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 899-908 [PMID: 28220514 DOI: 10.1111/apt.13969]
- 37 Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989; 1: 164 [PMID: 2563083]
- 38 Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1569-1581 [PMID: 25223604 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.08.006]
- 39 Drew L. Microbiota: Reseeding the gut. *Nature* 2016; 540: S109-S112 [PMID: 28002392 DOI: 10.1038/540S109a]
- 40 Wei Y, Gong J, Zhu W, Tian H, Ding C, Gu L, Li N, Li J. Pectin enhances the effect of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis by delaying the loss of diversity of gut flora. *BMC Microbiol* 2016; 16: 255 [PMID: 27809778 DOI: 10.1186/s12866-016-0869-2]
- 41 Keshteli AH, Millan B, Madsen KL. Pretreatment with antibiotics may enhance the efficacy of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Mucosal Immunol* 2017; 10: 565-566 [PMID: 28000680 DOI: 10.1038/mi.2016.123]
- 42 Ferrere G, Wrzosek L, Cailleux F, Turpin W, Puchois V, Spatz M, Ciocan D, Rainteau D,

- Humbert L, Hugot C, Gaudin F, Noordine ML, Robert V, Berrebi D, Thomas M, Naveau S, Perlemuter G, Cassard AM. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice. *J Hepatol* 2017; 66: 806-815 [PMID: 27890791 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.11.008]
- 43 Cammarota G, Pecere S, Ianaro G, Masucci L, Currò D. Principles of DNA-Based Gut Microbiota Assessment and Therapeutic Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Gastrointestinal Diseases. *Dig Dis* 2016; 34: 279-285 [PMID: 27027524 DOI: 10.1159/000443362]
- 44 Ma Y, Liu J, Rhodes C, Nie Y, Zhang F. Ethical Issues in Fecal Microbiota Transplantation in Practice. *Am J Bioeth* 2017; 17: 34-45 [PMID: 28430065 DOI: 10.1080/15265161.2017.1299240]
- 45 Yu T, Zheng YP, Tan JC, Xiong WJ, Wang Y, Lin L. Effects of Prebiotics and Synbiotics on Functional Constipation. *Am J Med Sci* 2017; 353: 282-292 [PMID: 28262216 DOI: 10.1016/j.amjms.2016.09.014]
- 46 Ewaschuk J, Endersby R, Thiel D, Diaz H, Backer J, Ma M, Churchill T, Madsen K. Probiotic bacteria prevent hepatic damage and maintain colonic barrier function in a mouse model of sepsis. *Hepatology* 2007; 46: 841-850 [PMID: 17659579 DOI: 10.1002/hep.21750]
- 47 Mai V, Colbert LH, Berrigan D, Perkins SN, Pfeiffer R, Lavigne JA, Lanza E, Haines DC, Schatzkin A, Hursting SD. Calorie restriction and diet composition modulate spontaneous intestinal tumorigenesis in Apc(Min) mice through different mechanisms. *Cancer Res* 2003; 63: 1752-1755 [PMID: 12702556]
- 48 Coleman OI, Nunes T. Role of the Microbiota in Colorectal Cancer: Updates on Microbial Associations and Therapeutic Implications. *Biores Open Access* 2016; 5: 279-288 [PMID: 27790385 DOI: 10.1089/biores.2016.0028]
- 49 Johnston BC, Goldenberg JZ, Parkin PC. Probiotics and the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Infants and Children. *JAMA* 2016; 316: 1484-1485 [PMID: 27727371 DOI: 10.1001/jama.2016.11838]
- 50 O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol* 2017; 2: 17057 [PMID: 28440276 DOI: 10.1038/nmicrobiol.2017.57]
- 51 Schneeberger M, Everard A, Gómez-Valadés AG, Matamoros S, Ramírez S, Delzenne NM, Gomis R, Claret M, Cani PD. Akkermansia muciniphila inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. *Sci Rep* 2015; 5: 16643 [PMID: 26563823 DOI: 10.1038/srep16643]
- 52 Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, Chilloux J, Ottman N, Duparc T, Lichtenstein L, Myridakis A, Delzenne NM, Klievink J, Bhattacharjee A, van der Ark KC, Aalvink S, Martinez LO, Dumas ME, Maiter D, Loumaye A, Hermans MP, Thissen JP, Belzer C, de Vos WM, Cani PD. A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med* 2017; 23: 107-113 [PMID: 27892954 DOI: 10.1038/nm.4236]
- 53 Govender M, Choonara YE, van Vuuren S, Kumar P, du Toit LC, Erlwanger K, Pillay V. A Dual-Biotic System for the Concurrent Delivery of Antibiotics and Probiotics: In Vitro, Ex Vivo, In Vivo and In Silico Evaluation and Correlation. *Pharm Res* 2016; 33: 3057-3071 [PMID: 27599992 DOI: 10.1007/s11095-016-2030-1]

同行评价

GM生理病理及治疗研究为当前研究热点,近年来进展迅速。该文提纲挈领综述GM近期研究进展,并阐述GM紊乱与部分疾病关系以及治疗进展并提出自己的观点,对该领域的基础与临床研究具有一定的指导作用。

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿,保证稿件尽快公平、公正的处理,《世界华人消化杂志》编辑部研究决定,从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(《世界华人消化杂志》编辑部)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

