

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.18.024

肠道微生物与相关疾病的研究进展*

王凡,王宏娟,古同男,任丽丽,梅秋芳 综述,徐世明[△] 审校
(首都医科大学燕京医学院生化与分子生物学教研室,北京 101300)

[摘要] 人体肠道内存在着数以亿计的肠道微生物,统称为肠道微生物组,是人体物质代谢的重要环节。最近一些研究表明,肠道微生物组与人体健康有着密切的关系。肠道微生物稳态的改变可能与包括内分泌系统疾病、心血管疾病、消化系统疾病、肿瘤和中枢神经系统疾病在内的多种疾病相关联。例如,在婴儿哺乳期溶解性肠杆菌 A 可抑制 1 型糖尿病的发生;肠道微生物组比例失调会中断辅助性 T 淋巴细胞(Th)1、Th17 的免疫反应,导致免疫耐受缺失,也会增加患结肠肿瘤的风险等。随着对肠道微生物组与疾病关系的深入研究,将会为疾病防治提供新的思路。

[关键词] 肠道;微生物组;内分泌系统疾病;心血管疾病;肿瘤

[中图分类号] R363 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)18-2487-03

哺乳动物肠道内存在上千种微生物,统称为肠道微生物组。肠道微生物组以肠道菌群为主,人类肠道中约有 10^{14} 菌落形成单位(CFU)。肠道微生物在人体新陈代谢过程中起着重要的调节作用,研究表明肠道菌群与人类疾病有着密切的关系。新生儿分娩之前肠道内几乎没有微生物,出生之后的 3~4 个月,机体不断受到外界刺激,肠道内微生物数量开始增长,逐渐形成肠道微生物动态平衡^[1]。肠道菌群失调,则易导致婴儿腹泻^[2]。在成人肠道中,如果肠道菌群平衡失调会引起代谢疾病、消化系统疾病、心血管疾病甚至肿瘤疾病,因此对肠道微生物的研究越来越受重视。2015 年,美国科学家联合在《Science》发文,拟发起一个“联合微生物组计划(UMI)”用以研究和利用地球的微生物^[3]。随后又有学者在《Nature》发文,认为微生物组研究是世界性的课题,并成立了国际微生物组计划(IMI)^[4],肠道微生物的研究已经成为国际生物医学领域中一个新的研究热点。随着对肠道菌群的不断研究,肠道菌群与人类疾病的关系逐渐明确,这将为临床治疗提供新的思路。本文就肠道菌群变化与人类疾病的关系作一综述。

1 肠道微生物的组成

肠道是人体重要的消化器官,分布着约 1014 CFU,包括细菌和其他微生物。肠道菌群包括需氧、兼性厌氧和厌氧菌。以厌氧菌为主,主要包括拟杆菌门(Bacteroidetes)、厚壁菌门(Firmicutes)、变形菌门(Proteobacteria)和疣微菌门(Verrucomicrobia)等,是肠道微生物的重要组成部分。在人类肠道内,肠道菌群分为 3 层:表层、中层、深层。表层细菌由肠球菌(Enterococcus)、大肠杆菌(Escherichia)等兼性厌氧菌和需氧菌组成,称为可游动细菌或腔菌群。中层细菌主要由厌氧菌组成,包括消化链球菌(Peptostreptococcus)、粪杆菌(Faecalis)、优杆菌(Eubacterium)等。深层细菌主要由黏膜上皮细胞及黏膜表面上的

细菌构成,该菌群称为膜菌群,包括双歧杆菌(Bifidobacterium)、乳杆菌(Lactobacillus)等。在小肠中,放线菌门(Actinobacteria)和厚壁菌门分布较多。在结肠中,拟杆菌门和厚壁菌门更常见。从基因水平上看,人体肠道微生物共包含 988 万个微生物基因,其数目是人体细胞总和的 1.3 倍。目前科学家已鉴别出 50 多门,1 000 余种肠道细菌^[1-2]。

2 肠道微生物与疾病

2.1 肠道微生物与内分泌疾病 糖尿病(DM)是一种常见的内分泌-代谢疾病,分为 1 型糖尿病(T1DM)和 2 型糖尿病(T2DM),据估计到 2035 年 DM 患者将达 5.92 亿^[5]。有学者研究发现,肠道菌群与 DM 的发生、发展有紧密联系^[6]。

研究表明,在 T1DM 大鼠肠道中伴有拟杆菌门细菌的显著增长,在小鼠的实验中 also 得到相似结果^[7]。KOSTIC 等^[8]研究发现,新生儿 T1DM 患者肠道微生物的物种多样性显著下降,临床上可以利用这一特征区分 T1DM 患者。需要注意的是,在婴儿哺乳期,溶解性肠杆菌 A(Bacterium A. Muciniphila)可抑制 T1DM 的发生,保护组织免受自身免疫。肠道先天免疫系统与微生物相互影响,在 T1DM 的发生和发展中起着重要作用,但具体作用机制有待进一步研究^[9]。

T2DM 的发生过程与脂质代谢异常有关,肠道内一些水解产物,如短链脂肪酸,可作为信号分子被 G 蛋白偶联受体 41(G protein coupled receptor 41, GPR41)和 GPR43 介导,而 GPR41 和 GPR43 的功能与肠道微生物调节有关^[10]。益生元作为一种膳食补充剂可选择性刺激少数肠道细菌的生长,诱导胰高血糖素 2 的合成,降低血浆脂多糖水平,最终减弱 T2DM 小鼠的炎症。T2DM 患者的脂质代谢异常,与心血管疾病的发生关系密切^[11]。

2.2 肠道微生物与心血管疾病 高血压是由多种因素引起的心血管综合征,可导致血管和心脏结构功能

* 基金项目:北京市自然科学基金项目(7132033);首都医科大学基础-临床科研合作基金项目(17JL69);燕京医学院科研启动基金项目(14QD05、15QD02、15QD08)。 作者简介:王凡(1989-),讲师,主要从事生物化学与分子生物学研究。 [△] 通信作者, E-mail: xusm918@163.com。

病变^[12]。2015 年,有研究报道高血压与肠道菌群失调有一定相关性^[13]:(1)原发性高血压大鼠的粪便变异程度升高,血压水平和肠道菌群的改变相关,肠道微生物的丰度和分布程度明显减少,患病大鼠的粪便菌群 DNA 变异程度显著超过正常大鼠。这些变化都伴随着产丁酸和酯类菌群显著的减少,自发性高血压大鼠粪便中产丁酸盐的菌群也有所减少。(2)给自发性高血压大鼠投喂米诺环素后可缓解高血压,米诺环素通过降低厚壁菌门与拟杆菌门的比例使肠道菌群恢复平衡,增加产丁酸盐和乳酸的微生物。(3)通过对人高血压患者的肠道微生物进行分析,发现肠道菌群多样性降低,存在菌群失调现象,粪便菌群的变异程度升高。由此可见,肠道菌群与高血压存在着密切关系。

动脉粥样硬化是一种常见的血管病,会导致动脉内膜受到损伤。近年来多数学者认为动脉硬化由内膜上炎症反应的结果导致,而炎症的发生受到细菌的影响。其致病机制为肠道细菌死亡后释放脂多糖和一些细菌碎片,转移到血液、血管壁和一些器官,干扰免疫系统,导致慢性低度炎症而引发动脉粥样硬化^[14]。脂多糖也可被乳糜微粒携带通过淋巴系统入血而转运到血管、肝脏等处,使靶位点产生斑块而导致破裂。在一些患者的肠道中柯林斯菌属(*Collinsella*)数目增多,而健康人群肠道中优杆菌属和罗氏菌属(*Rothia*)数目较多。由此可见,肠道菌群间接影响了心血管疾病的发生,因此通过调控肠道菌群可作为防治动脉粥样硬化的新靶标。

2.3 肠道微生物与消化系统疾病 长期服用抗生素引起肠道细菌代谢紊乱可导致抗生素相关性腹泻。如肠易激综合征(IBS)和炎症性肠病(IBD)。IBD 为肠道系统慢性感染病,包括溃疡性结肠炎和克罗恩病,IBD 患者肠道微生物的比例失调,厚壁菌门和拟杆菌门有所减少,肠杆菌数量增加。这些细菌比例失调可中断辅助性 T 淋巴细胞(Th1)、Th17 的免疫反应,导致免疫耐受缺失,增加肠黏膜通透性,患结肠肿瘤的风险也会增大^[15]。健康肠道中厚壁菌门和拟杆菌门为厌氧菌,数量较多,肠道在消化食物时厚壁菌门和拟杆菌门会产生有益代谢物,如丁酸,具有免疫调节和抗炎的功能,可限制氧气和硝酸盐的产生而抑制致病肠杆菌过度繁殖^[16-17]。这是因为一些致病菌是兼性厌氧菌,如肠杆菌,在无氧环境下只能维持基本的新陈代谢,无法大量繁殖;反之,肠杆菌就可以硝酸盐为氧气来源进行有氧呼吸而大量繁殖,使炎症性肠病患者炎症加重^[18]。

肠道硝酸盐的产生需要诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的参与,研究者诱导该酶编码基因(nitric oxide synthase 2, NOS2)在结肠上皮细胞中表达,再接种于含大量丁酸盐的培养基中培养。结果发现,丁酸盐显著抑制了 NOS2 的表达, iNOS 合成水平降低,硝酸盐的量也随之减少,从而阻断肠杆菌的氧气来源,故厌氧菌的存在抑制了兼性厌氧菌的生长。所以学者认为丁酸盐将会成为治疗炎症性肠病的新药^[19]。

2.4 肠道微生物与肿瘤 肿瘤会破坏正常组织、器官,它是由局部组织细胞异常增殖、分化形成^[20]。肠道中特定的菌群可通过一些代谢活动有效地抑制肿瘤的发生。研究表明,由益生菌发酵的酸奶可抑制 MCF-7 乳腺癌细胞株的生长,这是因为酸奶中双歧杆菌可结合致癌物质,使其失去活性或降解。正常人体肠道内的细菌种类越丰富,患乳腺癌的该率就越低^[21]。

研究者发现肠道微生物及一些细胞因子可抑制肿瘤的形成。如抗肿瘤细胞因子、双歧杆菌、乳酸杆菌可活化吞噬细胞,进而增强机体免疫力。乳酸杆菌还可诱导白细胞介素-12、肿瘤坏死因子等细胞因子的合成,进而抑制肿瘤的生长^[22]。同样,双歧杆菌也可增加白细胞介素和肿瘤坏死因子的产生,还可间接活化 T 淋巴细胞,这些细胞因子及免疫细胞的合成、活化可以在一定程度上抑制肿瘤细胞的生长。肠道内的致癌物可被一些益生菌结合,通过代谢排到体外,或者通过促进肠道蠕动排到体外。肠道微生物通过代谢产生的酸性物质使肠道 pH 值降低,抑制病原微生物的生长,产生一些抗肿瘤的物质。胆酸和脱氧胆酸具有一定致癌性,一些肠道细菌可以抑制其合成^[20]。

临床上,环磷酰胺作为抗癌药物可用于抑制淋巴瘤、乳腺癌、脑肿瘤等。环磷酰胺可促进肠道的革兰阳性菌进入脾脏和淋巴器官内,刺激抗肿瘤免疫反应,使 Th 增殖,调节机体的免疫反应。目前临床上利用肠道菌群辅助治疗肺癌、胃癌、乳腺癌等肿瘤疾病已取得良好效果^[20]。

2.5 肠道微生物与中枢神经系统疾病 有研究表明,大脑代谢物与肠道细菌之间可通过血液中的皮质醇建立联系^[23]。研究人员确定了大脑代谢物与粪便细菌间的预测关系,发现多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)能预测大脑总肌酸水平,多形拟杆菌和梭菌(*Clostridium*)数量增多预示高浓度肌醇,丁酸弧菌(*Butyrivibrio*)可预测 N-乙酰天冬氨酸水平。此外,小猪粪便中瘤胃球菌(*Ruminococcus*)数量较高时,其大脑中蔡乙酸水平较低,血清皮质醇作为“桥梁”介导大脑蔡乙酸水平与粪便中丁酸弧菌的联系,这可能是引起自闭症的一个因素^[24]。

帕金森病是一种神经系统变性病,患者脑中神经元选择性退变。临床症状表现为自主神经功能障碍,伴有便秘、呕吐、流涎、吞咽困难等^[25]。有研究发现帕金森病患者小肠中菌群过量繁殖,为健康对照的 2.24 倍。步态困难与姿势不稳型患者肠道内肠杆菌的数量显著增高,但有个别菌属丰度降低,患者粪便中普雷沃菌(*Prevotella*)数量较对照下降 77.6%,普雷沃菌与患者姿态不稳的严重程度具有相关性^[26]。此外,幽门螺杆菌感染也与帕金森病密切相关,通过杀幽门螺杆菌治疗能缩短左旋多巴起效时间,改善患者的生活质量。胃肠道菌群生态平衡可能成为帕金森诊断和评估的标记物^[27-28]。

3 小 结

肠道菌群与人体内环境的协调是数百万年进化

的结果,一旦肠道菌群平衡被破坏将导致疾病,甚至危及生命。可见肠道微生物的稳态对于宿主的健康有着重要意义。目前,关于肠道微生物与消化、心血管、肿瘤、糖尿病等疾病的关系研究已经取得很大进展,但仍有一些问题需要解决,如很多研究是在小鼠模型上进行,小鼠肠道菌群的种类、数量与人类存在差异,所得结果并不完全适用于人体。其次,一些疾病如肿瘤,其具体致病机制并不完全清楚,而且肠道菌群如何影响肿瘤的机制也有待进一步深入研究。针对这些问题,需要对今后的研究做以下规划:(1)建立标准动物模型,完善全部肠道微生物的培养技术。(2)促进肠道微生物组的功能学发展,对不同个体,不同阶段和环境下肠道微生物生长动态进行观察,探索与疾病发生、发展直接相关的肠道细菌。(3)开发肠道疾病的细菌治疗并进行临床研究,使细菌治疗成为成熟的、规范的临床治疗方法。如果上述问题能够得到解决,将为临床治疗提供更好的方法,为患者带来福音。

参考文献

- [1] 张盼望,杨长伟,吉素娜,等. 肠道微生物与其相关疾病[J]. 世界华人消化杂志,2016,24(15):2355-2360.
- [2] 刘卓群,吴露露. 肠道微生物与疾病的关系[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(69):46-50.
- [3] ALIVISATOS A P, BLASER M J, BRODIE E L, et al. MICROBIOME. A unified initiative to harness Earth's microbiomes[J]. *Science*, 2015, 350(6260):507-508.
- [4] DUBILIER N, MCFALL-NGAI M, ZHAO L P. Create a global microbiome effort[J]. *Nature*, 2015, 526(7575):631-634.
- [5] HIRST M. Diabetes in 2013. The new figures[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 102(3):265-265.
- [6] 张羨媛,李继安,陈代杰. 饮食、肠道微生物与代谢性疾病[J]. 世界临床药物,2015,36(2):135-138.
- [7] HANSEN A K, LING F, KAAS A, et al. Diabetes preventive gluten-free diet decreases the number of caecal bacteria in non-obese diabetic mice[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2006, 22(3):220-225.
- [8] KOSTIC A D, GEVERS D, SILJANDER H, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(2):260-273.
- [9] WEN LI, LEY R E, VOLCHKOV P Y, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes[J]. *Nature*, 2008, 455(7216):1109-1113.
- [10] KIMURA I, OZAWA K, INOUE D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43[J]. *Nat Commun*, 2013, 4(11):1829.
- [11] FEDELE L, BIANCHI S, FRONTINO G, et al. The laparoscopic Vecchietti's modified technique in Rokitansky syndrome: anatomic, functional, and sexual long-term results[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 198(4):377. e1-6.
- [12] 黄源春,谭学瑞. 肠道菌群与心血管疾病相关:现状与未来[J]. 世界华人消化杂志,2017,25(1):31-42.
- [13] YANG T, SANTISTEBAN M M, RODRIGUEZ V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension[J]. *Hypertension*, 2015, 65(6):1331-1340.
- [14] BURCELIN R, SERINO M, CHABO C, et al. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective[J]. *Acta Diabetol*, 2011, 48(4):257-273.
- [15] 王翠婷,谢友红. 肠道微生物与消化系统疾病的相关性研究[J]. 医学综述,2015,21(9):1628-1630.
- [16] SPEES A M, WANGDI T, LOPEZ C A, et al. Streptomycin-induced inflammation enhances *Escherichia coli* gut colonization through nitrate respiration[J]. *MBio*, 2013, 4(4):e00413-00430.
- [17] RIVERA-CHÁVEZ F, ZHANG L F, FABER F, et al. Depletion of Butyrate-Producing clostridia from the gut microbiota drives an aerobic luminal expansion of salmonella[J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(4):443-454.
- [18] WINTER S E, WINTER M G, XAVIER M N, et al. Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut[J]. *Science*, 2013, 339(6120):708-711.
- [19] BYNDLOSS M X, OLSAN E E, RIVERA-CHÁVEZ F, et al. Microbiota-activated PPAR- γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion[J]. *Science*, 2017, 357(6351):570-575.
- [20] 韩雨轩,傅泉男,丁社教,等. 肠道菌群与肿瘤的防治[J]. 医学与哲学,2015,36(12):56-58,77.
- [21] FUHRMAN B J, FEIGELSON H S, FLORES R, et al. Associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(12):4632-4640.
- [22] TAKEDA K, SUZUKI T, SHIMADA S I, et al. Interleukin-12 is involved in the enhancement of human natural killer cell activity by *Lactobacillus casei* Shirota[J]. *Clin Exp Immunol*, 2006, 146(1):109-115.
- [23] CARABOTTI M, SCIROCCO A, MASELLI M A, et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems[J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28(2):203-209.
- [24] MUDD A T, BERDING K, WANG M, et al. Serum cortisol mediates the relationship between fecal *Ruminococcus* & brain N-acetylaspartate in the young pig[J]. *Gut microbes*, 2017, 13:1-12.
- [25] 刘萍,罗本燕. 肠道微生态与中枢神经系统疾病的相关性[J]. 中国神经精神疾病杂志,2016,42(4):251-254.
- [26] YU J, AN H, SU H, et al. Risk factors associated with *Helicobacter pylori* infection in army and navy recruits[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95(2):138-141.
- [27] OKUSHIN K, TAKAHASHI Y, YAMAMICHI N, et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with fatty liver disease including non-alcoholic fatty liver disease: a large-scale cross-sectional study in Japan[J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15(1):25.
- [28] HASHIM H, AZMIN S, RAZLAN H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves levodopa action, clinical symptoms and quality of Life in patients with parkinson's disease[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e112330.