

·综述·

肠道菌群与疾病的研究进展

童晶晶,黎 军,周裕文,黄雪娟

(南方医科大学顺德医院附属陈村医院中医科,广东 佛山 528000)

摘要:肠道菌群被称为人体的“第二基因库”,对人类是把双刃剑,肠道菌群失调可引起人类多系统疾病。本文详细论述了国内外关于肠道菌群与疾病关系及其发病机制的研究进展,以期为我国开展肠道菌群的研究及相关治疗提供新思路及新靶点。

关键词:肠道;菌群失调;发病机制

中图分类号:R54

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.21.009

文章编号:1006-1959(2019)21-0022-04

Advances in Research on Intestinal Flora and Diseases

TONG Jing-jing, LI Jun, ZHOU Yu-wen, HUANG Xue-juan

(Department of Traditional Chinese Medicine, Chencun Hospital Affiliated to Shunde Hospital, Southern Medical University, Foshan 528000, Guangdong, China)

Abstract: The intestinal flora is called the "second gene pool" of the human body. It is a double-edged sword for humans, and the intestinal flora imbalance can cause human multi-system diseases. This paper discusses in detail the research progress on the relationship between intestinal flora and disease and its pathogenesis at home and abroad, in order to provide new ideas and new targets for the research and related treatment of intestinal flora in China.

Key words: Intestinal tract; Flora imbalance; Pathogenesis

人体肠道内有 1000~1150 种约 100 万亿细菌,是人体细胞数量的 10 倍,还含有少量的真菌、病毒,人类的肠道仅仅寄生 2~5 门细菌,其中拟杆菌和厚壁菌为主要成分,放线菌、变形菌和疣微菌为次要组分。人体健康与肠道菌群有密不可分的联系,宿主与肠道菌群通过相互作用使肠道菌群处于生态平衡,各种原因导致的肠道菌群失调会影响人体的健康,导致各种疾病的产生。因此,探究肠道菌群与疾病的关系有望成为治疗疾病的新突破点。本文现就国内外关于肠道菌群与肠易激综合征、炎症性肠病、慢性肝脏疾病、肥胖与 2 型糖尿病等关系的研究进展进行综述。

1 肠道菌群生态平衡

肠道菌群与宿主经过几十亿年的共同进化,形成了独特的共生及互相依赖的关系,肠道菌群生态平衡时肠道菌群的优势菌群可有效阻止致病菌在人体内过度生长、阻止病毒感染^[1],对宿主的免疫系统有调节作用^[2],影响宿主细胞增殖^[3]和血管化^[4],调节肠道内分泌功能^[5]、神经信号^[6]、骨密度^[7]等,并提供生物能源起源^[8]、重要的维生素^[9]、神经递质^[6]、还有许多未知的化合物。其次,还参与胆汁盐的代谢^[10],对药物及其治疗可起到修饰作用,还可消除外来的毒性物质^[11],对人体健康有着重要的作用。

2 肠道菌群失调

肠道菌群可因宿主内外不同因素而发生漂移,已有研究证实不同因素刺激对肠道菌群有明显的影

响,主要包括机体出生的娩出方式及娩出所花费的时长^[12]、机体的基因型^[13]、饮食结构类型及习惯^[14]、机体的免疫反应^[15]、药物^[7,16]、感染^[17]等因素都可对肠道菌群产生影响。另外,肠道菌群可随着年龄的变化而有所变化,其中,饮食因素被认为是影响肠道菌群的主要因素^[14,18,19]。上述因素可影响肠道菌群,并引起肠道菌群失调,失衡的肠道菌群会从多种途径:如内毒素(LPS)血症、能量吸收、胆碱、短链脂肪酸、脑肠轴、胆汁酸代谢等多种途径影响宿主的健康。

3 与肠道菌群失调相关疾病及其发病机制

3.1 肠易激综合征(IBS) IBS 的发病机制多认为与脑-肠轴失调有关,研究证实 IBS 患者及非 IBS 患者的肠道菌群之间存在着明显的差异,益生菌、抗生素及粪菌移植治疗 IBS 具有显著疗效,既往具有急性胃肠道感染病史的患者发展成为 IBS 的风险增高至 7 倍^[20-23],且 IBS 患者的呼吸检测出异常的氢气和甲烷气体,证明 IBS 肠道菌群出现了失衡^[24]。

目前多项研究认为,肠道菌群可能通过使肠道动力异常,内脏敏感性增高^[25]、影响肠道感觉运动功能^[26]及使黏膜屏障受损而增加肠道通透性等途径参与 IBS 的发病^[27]。IBS 患者结肠黏膜 Toll 样受体家族表达增多可能是肠道细菌的失衡触动了 Toll 样受体家族及其下游的一系列炎症因子,从而使肠黏膜损伤产生了 IBS 腹痛、腹泻的症状,但究竟是单一特异性细菌还是整体或者某一种类的细菌起主要作用以及其具体作用机制及信号通路,尚未研究明确。

3.2 炎症性肠病(IBD) 研究认为肠道菌群在 IBD 发病中起着关键的作用,临床研究表明 IBD 患者普遍存在着肠道菌群失调,主要表现为肠道菌群的种

作者简介:童晶晶(1985.12-),女,广东佛山人,硕士,主治医师,主要从事中医防治内科疾病研究

通讯作者:黄雪娟(1987.11-),女,广东佛山人,硕士,主治医师,主要从事中西医结合治疗内科疾病

类及数量减少,通常是厚壁菌门及拟杆菌门数量减少,而放线菌门和变形菌门数量则增加了,且与正常人肠道菌群相比,肠道菌群不稳定,易改变。更直接的证据是实验证实,在无菌环境中的小鼠不能诱发炎症性肠病^[28],且将炎症性肠病小鼠的微生物群转移到无菌小鼠后,无菌小鼠出现了炎症性肠病的临床表现^[29]。

肠道菌群失调是 IBD 发病的触发点,肠道菌群失调时,病菌数量增多,并产生例如细菌脂糖、肽聚糖、脂蛋白等物质,这些物质可以与相应接头物质结合,活化肠上皮细胞表面的多种病原相关性分子模式,触发信号通路,从而使下游信号往下传递,引起上皮细胞分泌抗炎物质,使肠粘膜直接受到损伤,而 T 细胞可能是直接的效应细胞。

3.3 结直肠癌 临床研究表明,结直肠癌患者肠黏膜的梭杆菌、卟啉单胞菌属、消化链球菌增加,而双歧杆菌和柔嫩梭菌属则减少,且癌组织与同一部位的非癌性组织对比,癌组织黏膜肠道菌群多样性及数量下降,其中柔嫩梭菌属减少,梭杆菌、芽孢杆菌和考拉杆菌属增加,无菌小鼠与普通环境下成长的小鼠,其发生结直肠癌的几率大大降低。另外,抗生素的使用能够延缓结直肠癌的发展更加证明了肠道菌群与结直肠癌的发病有必然的关系^[30]。

慢性炎症反应不断刺激肠黏膜,导致其反复修复增生,是结直肠癌进展不可或缺的病理环节,其中 NF- κ B 和信号转导及 STAT3 发挥了关键作用^[31],例如脆弱拟杆菌上调 NF- κ B 信号,并刺激促炎 IL-8 的分泌,以及直接诱导 DNA 损伤,进一步促进慢性炎症和结肠癌发展。更有 ApcMin^{+/+}中的集落研究证明脆弱拟杆菌的一种亚型加速了时间过程并改变了结肠肿瘤的分布,研究证明 Stat3 激活诱导粘膜 IL-17 的反应^[32],慢性肠道炎症使肠道通透性增加,提供一个为细菌穿透上皮和刺激宿主的免疫系统激活的机会,导致肠上皮不停增殖,从而发生恶变。

3.4 慢性肝脏疾病 研究表明酒精性肝病患者和小鼠的 LPS 和细菌产物水平明显升高,说明酒精性肝病的患者及小鼠的肠道通透性明显增高^[33]。通过使用抗生素通过降低 LPS 水平,酒精性肝病小鼠的肝损伤明显减轻,说明肠道菌群与慢性肝脏疾病发病有一定的关系。

肝脏是最先接触肠道菌群的脏器,肠道菌群一旦发生易位,细菌及其产品结合各自的病原体识别受体启动细胞内信号,从而触发炎症并使疾病进一步进展。Toll 样受体 9 (TLR9 toll-like receptor 9, TLR9) 是肝巨噬细胞识别 CpG DNA 的模式识别受体,可产生 IL-1 β ,导致肝脏脂肪变性、炎症和纤维化。另外,LPS 通过 MD-2 与 TLR4 结合,激活 CD14

受体,触发炎症通路造成肝脏脂肪变性。实验证明,缺乏 CD14 与 TLR4、TLR9 的小鼠不能被诱导成脂肪肝的模型^[34],总而言之,肠道菌群及其细菌产物可通过各自的受体及信号通路引发肝细胞损伤、炎症和纤维化、肠道菌群及其产物的移位,可造成酒精性脂肪肝、脂肪肝、肝炎、肝硬化等疾病。

3.5 肥胖与 2 型糖尿病 肥胖与 2 型糖尿病密不可分,而肠道菌群可能是肥胖与 2 型糖尿病发病的串扰桥梁,研究表明肥胖及 2 型糖尿病患者肠道菌群的多样性及数量降低,其中厚壁菌门及拟杆菌门下降最明显。但同时,革兰阴性菌如大肠杆菌数量却明显增多^[35]。而通过双歧杆菌治疗后,小鼠的血糖水平及体重有所下降,并伴随炎症水平的下降^[36]。说明肠道菌群与肥胖、2 型糖尿病发病有关。

革兰阴性菌细胞壁的主要成分为 LPS,LPS 水平的升高被认为是发展成肥胖及 2 型糖尿病的预测物质。研究显示,肥胖与 2 型糖尿病是一种慢性炎症性疾病^[37],LPS 可能是引发慢性炎症状态的主要因素,动物实验证明高脂饮食不单可促进小鼠体重增加、血糖增高,同时还使 LPS 水平升高及引起炎症^[38],这说明 LPS 可引发慢性炎症,慢性炎症扰乱了脂质代谢,并引起胰岛素抵抗而导致肥胖与 2 型糖尿病的发病,LPS 有望成为治疗肥胖与 2 型糖尿病的新切入点。

3.6 动脉粥样硬化相关疾病 研究发现动脉粥样硬化斑块中的细菌 DNA 的量与斑块中白细胞的数量相关,且胆固醇的升高与肠道细菌分类群的改变相关。另有研究表明氧化三甲胺(TMAO)可使胆固醇的转运减少,与动脉粥样硬化的形成有正相关的关系^[39]。TMAO 的形成来自于饮食中的磷脂酰胆碱和 L-肉碱,被肠道菌群代谢成三甲胺(TMA),TMA 被黄素单氧酶 3 氧化成为 TMAO,亦有临床研究表明罗伊氏乳杆菌菌株可有效降低胆固醇水平^[40],证实了动脉粥样硬化与肠道菌群有联系。

研究表明细菌产物通过跨越肠-心血管轴的屏障进入体循环,引起代谢性内毒素血症,导致慢性炎症^[41],或通过使尿酸增高,而诱导氧化应激,或通过减少胆汁酸生成而促进胆固醇蓄积等途径促进动脉粥样硬化形成。其中 TLRs 信号通路、TLR4 识别 LPS 介导的炎症反应、TMAO 与肠道菌群间的关系可能是治疗动脉粥样硬化的新靶点。有研究显示^[42],TMAO 可直接增强人类血小板对多种激动剂的反应,并增强血栓形成风险,更证实了 TMAO 与心肌梗死、脑卒中、外周血管疾病的发病有密切的联系。

3.7 过敏性疾病 有研究描述了 1 个月婴儿在组成上、功能和代谢不同的肠道微生物群,易过敏的儿童肠道菌群组成通常表现为低水平的双歧杆菌/乳杆菌

和高水平梭菌,葡萄球菌和埃希氏菌、大肠杆菌。另外,万古霉素使小鼠的肠道菌群失调并诱导了哮喘的发生,表明早期肠道菌群的变化与过敏性疾病有明显的关系^[43]。

过敏原特异性与 T 和 B 细胞识别并响应过敏原,导致特异性 IgE 抗体的产生,益生菌能够保持肠屏障的完整性,因此降低全身抗原水平。此外,益生菌可以通过调节 TLR 提高抗炎水平,包括在肠上皮细胞上表达的 TLR9,TLR2 和 TLR4。肠道菌群也促进前列腺素 E2 和 TNF- β 的肠细胞产生,保证了耐受性树突细胞的发育需求。因此,益生菌可以通过上述途径促进抗原代谢,改变免疫原性等降低抗原水平,治疗过敏性疾病。

3.8 精神与神经系统疾病 研究证实^[44]肠道菌群通过产生血清素来影响人类的情绪以及影响抑郁症,而人体 90% 的血清素产生于消化道。另外,过量的短链脂肪酸,特别是丙酸,可促使自闭症动物模型行为的发展^[44]。其次,IBS 患者多伴随焦虑,有研究证明肠道细菌酵解所产生的丙酸、丁酸与 IBS 患者焦虑情绪有关,同时还证实了肠道菌群是焦虑和抑郁行为出现的必要条件之一。肠道菌群通过免疫介导的促炎和抗炎双重作用与多发性硬化有着密切联系。帕金森(Parkinson's disease, PD)患者肠道菌群生态的改变是 PD 自身的脑外表现,肠道菌群可能成为 PD 新的生物标记物;实验证实阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)转基因小鼠模型的革兰阴性菌数量明显减少与淀粉样前体蛋白表达增多同时出现。另外,与肠道菌群相关的糖尿病、肥胖、动脉粥样硬化与 AD 具有相关性,它们促进脑组织的变性,进而导致 AD 的发生,都表明抑郁、自闭症、焦虑症、多发性硬化、PD、AD 等精神与神经系统疾病都与肠道菌群相关。

肠道菌群及其介质可以通过调节下丘脑-垂体-肾上腺轴、神经的免疫反应,或直接进入大脑等途径在神经炎症、神经内分泌应激反应和神经发育等环节中起调节作用。

4 总结与展望

肠道菌群为人类疾病的诊断、治疗及预防带来了莫大的契机,本文阐述了肠道菌群的生理作用及其影响因素,更重点讲述了肠道菌群与多系统疾病的发病关系,及发病机制中的探究进展。其中,LPS 血症、免疫反应、Toll 样受体可能成为肠道菌群与多系统疾病的串扰桥梁。而其中,免疫反应是重点,肠道菌群作为激活物质,通过不同信号通路,使肠道黏膜通透性增高,肠道菌群易位,与肠道固有层的免疫细胞接触,使免疫反应激活产生一系列的临床表现,异常的免疫反应可能是多系统疾病的起始点。但目

前肠道菌群与疾病的研究仍有很多问题尚不清楚,究竟肠道菌群失调是病因还是结果,亦或是特定细菌、菌株,还是整体的肠道菌群作为致病菌现仍不明确,这需要研发更新更全面的高通量测序技术,明确信号通路及深入到单个菌株水平找出与疾病相关的条件致病菌,可能为疾病治疗提供新思路。

参考文献:

- [1] Kamada N, Chen GY, Inohara N, et al. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14 (7): 685-690.
- [2] Fulde M, Hornef MW. Maturation of the enteric mucosal innate immune system during the postnatal period [J]. *Immunol Rev*, 2014, 260(1): 21-34.
- [3] Jssennagger N, Belzer C, Hooiveld GJ, et al. Gut microbiota facilitates dietary heme-induced epithelial hyperproliferation by opening the mucus barrier in colon [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(32): 10038-10043.
- [4] Paparini DE, Choudhury RH, Vota DM, et al. Vasoactive intestinal peptide shapes first-trimester placenta trophoblast, vascular, and immune cell cooperation [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(7): 964-980.
- [5] Neuman H, Debelius JW, Knight R, et al. Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2015, 39(4): 509-521.
- [6] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. *Cell*, 2015, 161(2): 264-276.
- [7] Zarrinpar A, Chaix A, Xu ZZ, et al. Antibiotic-induced microbiome depletion alters metabolic homeostasis by affecting gut signaling and colonic metabolism [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 2872.
- [8] Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(10): 577-591.
- [9] Amato KR, Jeyakumar T, Poinar H, et al. Shifting Climates, Foods, and Diseases: The Human Microbiome through Evolution [J]. *Bioessays*, 2019, 41(10): e1900034.
- [10] Devlin AS, Fischbach MA. A biosynthetic pathway for a prominent class of microbiota-derived bile acids [J]. *Nat Chem Biol*, 2015, 11(9): 685-690.
- [11] Haider HJ, Gootenberg DB, Chatman K, et al. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta* [J]. *Science*, 2013, 341(6143): 295-298.
- [12] Backhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(6): 852.
- [13] Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome [J]. *Cell*, 2014, 159(4): 789-799.
- [14] David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome [J]. *Nature*, 2014, 505(7484): 559-563.
- [15] Wang S, Charbonnier LM, Noval Rivas M, et al. MyD88

Adaptor-Dependent Microbial Sensing by Regulatory T Cells Promotes Mucosal Tolerance and Enforces Commensalism [J]. *Immunity*,2015,43(2):289-303.

[16]Maurice CF,Haiser HJ,Turnbaugh PJ.Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome[J].*Cell*,2013,152(1-2):39-50.

[17]Hsiao A,Ahmed AM,Subramanian S,et al.Members of the human gut microbiota involved in recovery from *Vibrio cholerae* infection[J].*Nature*,2014,515(7527):423-426.

[18]Zeevi D,Korem T,Zmora N,et al.Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses[J].*Cell*,2015,163(5):1079-1094.

[19]Shoae S,Ghaffari P,Kovatcheva-Datchary P,et al.Quantifying Diet-Induced Metabolic Changes of the Human Gut Microbiome[J].*Cell Metab*,2015,22(2):320-331.

[20]Dupont HL.Review article:evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets [J].*Aliment Pharmacol Ther*,2014,39(10):1033-1042.

[21]Zhang FM,Li S,Ding L,et al.Effectiveness of mesalazine to treat irritable bowel syndrome:A meta-analysis[J].*Medicine (Baltimore)*,2019,98(28):16297.

[22]Parthasarathy G,Chen J,Chen X,et al.Relationship Between Microbiota of the Colonic Mucosa vs Feces and Symptoms, Colonic Transit,and Methane Production in Female Patients With Chronic Constipation [J].*Gastroenterology*,2016,150(2):367-379,361.

[23]Sha S,Liang J,Chen M,et al.Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children [J].*Aliment Pharmacol Ther*,2014,39(10):1003-1032.

[24]Kunze WA,Mao YK,Wang B,et al.Lactobacillus reuteri enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening [J].*J Cell Mol Med*,2009,13(8B):2261-2270.

[25]Collins SM,Denou E,Verdu EF,et al.The putative role of the intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome[J].*Dig Liver Dis*,2009,41(12):850-853.

[26]Zhou Q,Zhang B,Verne GN.Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome[J].*Pain*,2009,146(1-2):41-46.

[27]Wirtz S,Neurath MF.Mouse models of inflammatory bowel disease[J].*Adv Drug Deliv Rev*,2007,59(11):1073-1083.

[28]Garrett WS,Lord GM,Punit S,et al.Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system[J].*Cell*,2007,131(1):33-45.

[29]Schafer C,Parlesak A,Schutt C,et al.Concentrations of lipopolysaccharide-binding protein, bactericidal/permeability-increasing protein,soluble CD14 and plasma lipids in relation to endotoxaemia in patients with alcoholic liver disease[J].*Alcohol Alcohol*,2002,37(1):81-86.

[30]Guarner C,Gonzalez-Navajas JM,Sanchez E,et al.The detection of bacterial DNA in blood of rats with CCl₄-induced

cirrhosis with ascites represents episodes of bacterial translocation [J]. *Hepatology*,2006,44(3):633-639.

[31]Csak T,Velayudham A,Hritz I,et al.Deficiency in myeloid differentiation factor-2 and toll-like receptor 4 expression attenuates nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2011,300(3):G433-G441.

[32]Qin J,Li Y,Cai Z,et al.A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J].*Nature*,2012,490(7418):55-60.

[33]Mehta NN,McGillicuddy FC,Anderson PD,et al.Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans[J].*Diabetes*,2010,59(1):172-181.

[34]Grivennikov SI,Wang K,Mucida D,et al.Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth[J].*Nature*,2012,491(7423):254-258.

[35]Liu S,Sun X,Wang M,et al.A microRNA 221-and 222-mediated feedback loop maintains constitutive activation of NF-kappaB and STAT3 in colorectal cancer cells [J].*Gastroenterology*,2014,147(4):847-859,e811.

[36]Tosolini M,Kirilovsky A,Mlecnik B,et al.Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2,treg,th17) in patients with colorectal cancer [J].*Cancer Res*,2011,71(4):1263-1271.

[37]Koren O,Spor A,Felin J,et al.Human oral,gut,and plaque microbiota in patients with atherosclerosis[J].*Proc Natl Acad Sci U S A*,2011,108(Suppl 1):4592-4598.

[38]Tang WH,Wang Z,Levison BS,et al.Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk [J].*N Engl J Med*,2013,368(17):1575-1584.

[39]Koeth RA,Wang Z,Levison BS,et al.Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine,a nutrient in red meat,promotes atherosclerosis[J].*Nat Med*,2013,19(5):576-585.

[40]Zhu W,Gregory JC,Org E,et al.Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk [J].*Cell*,2016,165(1):111-124.

[41]Francavilla R,Calasso M,Calace L,et al.Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy[J].*Pediatr Allergy Immunol*,2012,23(5):420-427.

[42]Fujimura KE,Sitarik AR,Havstad S,et al.Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation[J].*Nat Med*,2016,22(10):1187-1191.

[43]MacFabe DF.Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders [J].*Microb Ecol Health Dis*,2015(26):28177.

[44]Tana C,Umesaki Y,Imaoka A,et al.Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome [J].*Neurogastroenterol Motil*,2010,22(5):512-519,e114-e115.

收稿日期:2019-9-5;修回日期:2019-9-20

编辑/肖婷婷