

肠道微生物与人体健康的关系及其影响因素 研究进展

汪洪涛*

(江苏经贸职业技术学院健康学院, 南京 211168)

摘要: 肠道微生物是人体内最复杂和种群数量最多的微生物生态系统, 无论是健康或者疾病状态下, 人类的生理代谢特性都在时刻受到肠道菌群结构变化的影响。而肠道微生物组成和结构的变化也会影响宿主的健康, 因此肠道微生物常被认为是人体的“隐形器官”。本文综述了肠道微生物的多样性、肠道微生物的主要生理功能、肠道微生物异常与相关疾病以及影响肠道微生物的主要因素, 以期能够更好地解释肠道菌群对人体健康和疾病的重要作用, 并且为进一步理解肠道菌群与人体健康的关系提供理论基础。

关键词: 肠道微生物; 生理功能; 疾病; 人体健康

Research progress on the relationship between intestinal microorganisms and human health and its influencing factors

WANG Hong-Tao*

(College of Health, Jiangsu Vocational Institute of Commerce, Nanjing 211168, China)

ABSTRACT: Intestinal microorganisms are the most complex and abundant microbial ecosystem in human body. Human physiological and metabolic characteristics are affected by the changes of intestinal flora structure at all times, whether in health or disease. The changes in the composition and structure of intestinal microorganisms will also affect the health of the host, so intestinal microorganisms are often regarded as the “invisible organ” of the human body. This paper reviewed the diversity of intestinal microorganisms, the main physiological functions of intestinal microorganisms, intestinal microbial abnormalities and related diseases, as well as the main factors affecting intestinal microorganisms, in order to better explain the important role of intestinal flora on human health and diseases, and provide a theoretical basis for further understanding the relationship between intestinal flora and human health.

KEY WORDS: intestinal microorganisms; physiological function; diseases; human health

基金项目: 江苏经贸职业技术学院重点课题项目(JSJM21002)、江苏省优秀科技创新团队项目

Fund: Supported by the Key Project of Jiangsu Vocational Institute of Commerce (JSJM21002), and the Excellent Science and Technology Innovation Team Project of Jiangsu Province

*通信作者: 汪洪涛, 硕士, 副教授, 主要研究方向为食品营养与生物技术。E-mail: wht0102@163.com

*Corresponding author: WANG Hong-Tao, Master, Assistant Professor, College of Health, Jiangsu Vocational Institute of Commerce, 180 Longmian Avenue, Jiangning District, Nanjing 211168, China. E-mail: wht0102@163.com

0 引言

随着社会经济与科技的快速发展,人们习惯于快节奏生活带来的便利;另一方面,也养成了不健康的饮食与作息习惯,从而导致健康问题越来越凸显。近年来,研究发现肠道微生物深刻影响着宿主的免疫系统^[1]与代谢^[2]等方面,从而对宿主的健康和寿命有着巨大的影响,且肠道微生物的组成易随饮食习惯等外界因素而改变^[3]。人类与其体内共生的微生物组成了一个“超级生物体”,人们不再认为微生物仅仅只是一种微小的生物体,而是与人类健康和寿命密切相关的组成原件,了解宿主与肠道菌群之间的关系、相互作用对促进人体健康至关重要。本文对肠道微生物的主要功能、影响因素及与相关疾病的关系等方面进行了论述和展望,以期给食品研发人员提供研发思路,并为进一步理解肠道菌群与人体健康的关系提供理论基础。

1 肠道微生物概述

微生物群可以分为革兰氏阳性菌中的厚壁菌门、放线菌门和革兰氏阴性菌中的变形菌门、拟杆菌门^[4]。肠道微生物是指宿主肠道中存在的数量庞大的微生物群落,这群微生物依靠宿主的肠道生活,同时帮助宿主完成多种生理生化功能。肠道不仅仅是人体完成食物消化吸收的主要器官,同时也是人体内最大的免疫器官,为抵抗病毒、细菌等免疫功能的正常运行做了巨大的贡献。人体肠道为微生物提供了良好的栖息环境,肠道微生物具有一些人体自身不具有的代谢功能^[5]。根据目前的科学研究,可以按肠道微生物对人体的作用,将其分为 3 种类型:(1)专性厌氧菌如乳酸菌、双歧杆菌等,被俗称为人体健康的“晴雨表”,具有增强人体免疫能力、帮助人体分解一些自身无法分解的有毒有害物质等多种生理功能;(2)条件致病菌属于兼性厌氧菌,这类菌在正常健康的人体肠道是没有危害的,但是若其数量发生突变,从而导致增长失控,就有可能对身体产生危害;(3)致病性细菌,在肠道数量非常少,而且存活时间短,一般对人体不会产生太大危害。但一旦身体健康出现问题,致病微生物数量突变,失控猛增,就会导致致癌物以及其他有害物质或者对免疫系统的功能产生不良影响,引起宿主发病^[6]。

2 肠道微生物的主要功能

2.1 代谢作用

肠道微生物不仅有丰富的基因目录,还持续影响着人类的新陈代谢^[7]。肠道微生物通过不同的途径影响人体的脂类代谢、胆汁酸的代谢和糖类代谢等。研究表明肠道细菌一方面对胆固醇代谢后产生的初级和次级胆汁酸、三甲胺 N-氧化物和短链脂肪酸在维持心血管健康方面发挥

着至关重要的作用^[8];另一方面 LIAO 等^[9]研究探讨了桑叶粉及成分对预防肥胖和调节脂质代谢的作用,发现桑叶酚纤维混合液通过肠道菌群-宿主代谢途径提高了 2 种功能成分(酚类化合物和纤维)的生物可及性和生物利用度,最大限度发挥抗肥胖作用,对营养性肥胖的抑制作用最强。调节肠道菌群和短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)被认为是抑制代谢综合征发生发展的途径。WANG 等^[10]以人肠道来源的 3 株乳酸杆菌为研究对象,探讨其对代谢紊乱的缓解作用,通过 SCFAs 与宿主代谢参数的相关性分析表明乳酸杆菌对代谢紊乱的保护作用部分是通过恢复 SCFAs 产生的,特别是通过粪便乙酸的产生来实现的。肠道微生物与胆汁酸代谢密切相关,肠道微生物参与了胆汁酸在肠道中的修饰过程,通过调节胆汁酸的代谢影响机体健康^[11]。另外 β -葡聚糖是可以从不同来源获得的多糖,已被描述为潜在的益生元。研究表明双歧杆菌与拟杆菌作为肠道菌群通过相互作用来代谢 β -葡聚糖等多糖和寡糖来降低胆固醇水平和支持免疫系统^[12]。伏格列波糖是一种 α -葡萄糖苷酶抑制剂,能抑制肠道内复杂碳水化合物分解为简单糖单元。NEPAL 等^[13]在体外和体内考察了肠道菌群对伏格列波糖的可能代谢,结果表明伏格列波糖可被肠道微生物代谢,这种代谢在降低小鼠血糖水平方面可能具有重要的药效学意义。这些研究结果在加深研究者对肠道微生物在代谢中作用认识的同时,也提供了关于构成“健康肠道菌群”的重要信息。

2.2 营养作用

营养作用是肠道微生物对人类的一个重要功能。益生菌是一种对宿主有益的肠道微生物,它存在于人体肠道内,通过产生各种有益物质等对宿主产生重要的影响。肠道益生菌如双歧杆菌、乳酸菌等可以通过合成各种营养素如 B 族维生素、维生素 K 和一些非必需氨基酸等,确保宿主人体的正常生长发育^[14]。海藻酸及其衍生物被广泛用作食品添加剂和膳食纤维,研究表明海藻酸、聚半乳糖醛酸和聚甘露糖酸可被人体肠道微生物发酵, FU 等^[15]研究表明,与普雷沃菌属和大肠杆菌相比,肠型拟杆菌更能降解和利用半乳糖醛酸和聚甘露糖酸,肠型决定了 3 种纤维的发酵结果和产生的 SCFAs 的含量,其中以拟杆菌为主的微生物发酵褐藻胶和聚甘露糖酸产生的 SCFAs 和丁酸总量最高,其中丁酸盐可以被结肠的上皮细胞全部吸收,是结肠上皮细胞的主要能量来源。使用膳食纤维的个性化营养应该根据个人的肠道微生物组成来进行调整,研究表明肠道微生物通过其在能量获取和营养物质供应中的作用影响宿主的营养状况,肠道微生物调节有助于满足营养需求,从而克服营养不良和疾病^[16]。肠道内各种微生物群数量的相对稳定以及种类的相对均衡对宿主的生长发育有着重要作用。例如肠道某些特殊细菌参与人体需要的 90% 的 5-羟色胺的合

成, 而 5-羟色胺的水平能影响睡眠和情感。在宿主的肠道内, 各种微生物群不断分解从胃部消化而来的食物残渣, 将其中不能分解的有机物质降解成小分子, 提供给宿主营养, 从而维持整个人体正常所需^[17]。纵观目前在这方面的研究结果可以推测未来的研究方向应该是开发适合不同年龄段人群或专门为满足辅助治疗需要而设计的含有稳定合生元的功能性食品。

2.3 保护作用

益生菌定植于肠道黏膜后可形成微生物屏障, 并通过空间位阻效应阻止病原菌对肠道的黏附与入侵, 使机体免受感染^[14]。目前可以根据肠道黏膜的生理功能将其分为化学、免疫、机械、微生物屏障等等。这些肠道屏障发挥其各自作用, 受到如分子机制和各种生理功能的调控, 然而其内部也具有联系, 不同的信号通过可以将各种肠道屏障有机的串联在一起, 从而共同发挥抵御外来病原体入侵的防护网的作用^[18]。目前疟疾仍然是最致命的传染病之一, 在全世界造成巨大的财政和社会代价。GAO 等^[19]研究表明, 肠道菌群在 PGRP-LA 调节伯氏疟原虫感染免疫保护中至关重要, PGRP-LA 通过感知肠道菌群的动态来调节免疫反应, 肠道菌群与 PGRP-LA 之间的相互作用有助于白僵菌对疟原虫的免疫防御。非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)可引起严重的小肠损伤, XUE 等^[20]确定了吡喹酮对肠道菌群的适应性改变, 进而可以改善 NSAID 引起的损伤, 随着抗生素的消耗, 自适应改变的微生物死亡率增加, 这表明它在防止这种损伤方面发挥了重要作用。

3 肠道微生物异常与相关疾病

肠道微生物与宿主个体之间通过相互作用等方式, 从而保障整个机体的动态稳定。然而当肠道微生物发生失控性的爆炸式增长或者其组成种类发生变化时, 就会导致人体生态系统的崩溃, 从而进一步产生各种病理表现。

3.1 肠道微生物与哮喘

哮喘的形成与肠道微生物群具有一定的关联性, 研究发现了一些代谢物组与哮喘的发展、病理生理和免疫系统本体联系在一起, 并且其中一些种类如短链脂肪酸, 已经被研究和证实^[21]。ZOU 等^[22]通过对新诊断哮喘患者不同炎症表型的肠道菌群进行研究, 采用 16S rRNA 下一代测序分析肠道菌群, 结果表明哮喘组和健康组之间肠道微生物组成存在显著差异, 哮喘患者肠道微生物的 α 多样性明显低于对照组。DEMIRCI 等^[23]采用实时荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)方法检测过敏性哮喘患儿和健康对照儿童肠道菌群中嗜黏蛋白-艾克曼克菌(*Akkermansia muciniphila*)和普氏粪杆菌(*Faecella*

prausnitzii)的含量, 结果表明, 与健康对照组相比, 过敏性疾病患者肠道菌群中的 2 种菌数量减少。肠道微生物通过发酵膳食纤维产生的乙酸、丙酸和丁酸等成分通过研究表明其对组蛋白去乙酰化酶具有很强的抑制作用, 从而对肺过敏性炎症和食物过敏性疾病有保护作用。在欧洲含有最高水平的丁酸和丙酸含量的幼儿组中, 过敏和哮喘的症状得到不同程度的缓解^[24]。在另外一些动物实验以及一些人体实验中, 孕妇怀孕期间, 其粪便中的醋酸盐含量可能与幼儿的哮喘等疾病具有一定的关联^[25]。目前越来越多的研究证明肠道微生物种类及种群多样性在哮喘的发病机制中起重要作用, 尤其是在生命早期接触微生物可以预防过敏性哮喘的发生, 减轻哮喘的症状。对肠道微生物群的研究可以为哮喘的治疗提供新途径。

3.2 肠道微生物与代谢性疾病

代谢性疾病即因代谢问题引起的疾病, 包括代谢障碍和代谢旺盛等原因, 许多代谢性疾病如肥胖、糖尿病、代谢综合征、非酒精性脂肪肝的发生和发展均与肠道菌群紊乱存在密切关系^[26]。不断有研究证明肠道菌群会影响人体新陈代谢, 葡萄糖稳态的改变与肠道菌群的失调有关, 并与 II 型糖尿病(T2DM)的发生发展及相关并发症密切相关^[27-28]。LIU 等^[29]探讨中国 I 型糖尿病(T1DM)患儿肠道菌群的变化及其与临床指标的关系, 结果发现 T1DM 患儿相关的粪便菌群中细菌多样性显著增加, 并且在不同的分类水平上观察到微生物组成的变化。T1DM 降低的差异类群如拟杆菌 ATCC8482、卵形拟杆菌、木聚糖拟杆菌等与空腹血糖呈负相关, 而 T1DM 富集类群如布雷特菌群、哈氏厌氧菌、长链脲酸菌等与空腹血糖呈正相关。研究表明紊乱的肠道菌群可以导致肥胖及相关代谢性疾病的发生, 由肠道微生物菌群的变化所导致的肥胖问题, 已经成为 21 世纪影响人类健康的杀手之一^[30]。OZAKI 等^[31]采用 16S rRNA 基因测序等方法调查日本绝经后妇女肠道菌群组成与骨质疏松/骨折风险的关系, 结果表明特定微生物丰度的变化与骨折风险和维生素 K 水平显著相关, 拟杆菌门和核菌科可能参与骨代谢和骨折风险。研究表明某些肠道菌模式可能是某些慢性代谢性疾病如肥胖、代谢相关脂肪肝和代谢综合征等发病的决定因素, 正常肠道菌群的失调会导致一系列机制改变上皮性质, 促进细菌移位^[32]。越来越多的证据表明肠-肝轴功能紊乱, 包括肠道通透性增加、小肠细菌过度生长、微生物源性介质、肠道菌群失调等均有助于非酒精性脂肪肝的发展^[33]。动物和人类的研究证明空气污染物如颗粒物、氮氧化物和臭氧等有可能改变肠道菌群, 肠道菌群改变可能通过炎症途径增加肥胖和 II 型糖尿病的风险^[34]。

3.3 肠道微生物与精神疾病

肠道微生物群被称为人的“第二脑”, 在中枢神经系统

的调节中起关键作用,近年来的研究为肠道菌群与中枢神经系统之间存在双向沟通网络提供了有力证据,这种沟通与抑郁症及其他精神疾病的改变有关^[35]。卒中后认知障碍与抑郁是急性卒中后严重的神经精神并发症,研究人员通过16S rRNA Miseq 测序方法探讨抑郁患者肠道微生物特征,结果表明与非抑郁患者相比,抑郁患者的变形杆菌包括丙种球蛋白杆菌、肠杆菌科的丰度增加,几种短链脂肪酸产生菌的丰度降低^[36]。QI 等^[37]通过一项孟德尔随机研究和英国 Biobank 队列的 PRS 分析方法研究了肠道菌群对精神疾病风险的性别特异性影响,结果表明 515 个脑相关性疾病/性状中,有 41 个与肠道菌群相关,且女性比男性肠道菌群对脑相关性疾病或特质的贡献更大。MANCHIA 等^[38]对精神分裂症患者和健康对照者的肠道菌群组成进行分析后,发现精神分裂症患者和健康对照者肠道菌群的组成不同,不同分类水平的几种细菌只存在于一组或另一组,结果表明肠道菌群的组成可以构成精神分裂症患者的生物特征。根据现有的研究资料表明精神疾病患者肠道中罗斯氏菌、粪杆菌的丰度较低,而变形杆菌的丰度较高。

3.4 肠道微生物与其他疾病

肠道微生物异常除了与哮喘、代谢性疾病和精神类疾病相关外,还可能会引起胃肠道疾病、肾病、心血管疾病等。MOON 等^[39]研究了肠道微生物群在上消化道疾病治疗中的应用,发现包括食管癌、胃癌、功能性消化不良以及非甾体抗炎药引起的小肠黏膜损伤中,益生菌对这些疾病有一定的有益作用,但作用是菌株特异性的,操纵肠道微生物是治疗慢性胃肠道疾病的潜在治疗选择。新的研究表明肠道菌群失调与慢性肾脏病的发病有关,研究人员比较了成人慢性肾脏病或终末期肾病患者与健康对照的肠道微生物谱,发现慢性肾脏病患者血中变形杆菌门和梭杆菌门、志贺氏菌属、脱硫弧菌和链球菌丰度增加,粪杆菌、普雷沃菌属丰度降低;终末期肾病患者的前体细菌门、链球菌属和梭菌属的丰度增加,而普雷沃菌属、心肺球菌、巨单胞菌和粪杆菌的丰度降低^[40]。MURPHY 等^[41]探索了肠道微生物参与多种代谢产物的产生如短链脂肪酸、胆汁酸和三甲胺-N-氧化物等,这些微生物代谢产物是重要的调节因子,与心血管疾病风险增加有关。

4 影响肠道微生物组成的主要因素

4.1 年龄

随着年龄的不断增长,宿主体内的肠道微生物数量和种类也会发生较大的变化。一般来说,肠道微生物从婴幼儿时期随着与外在环境的接触增多而逐渐增多,早期定植的微生物主要是一些双歧杆菌等益生菌。到青春时期肠道微生物多样性与成人类似,但梭菌属和双歧杆菌属的数量要比

成人高,在达到成年之后数量和种类逐步趋于稳定^[42]。随着年龄不断的增大到老龄阶段,老年人的生理功能不断退化,相关肠胃系统分泌的液体改变,肠道微生物群则以拟杆菌门为主,与微生物群相关的代谢产物如维生素逐渐减少^[43]。

4.2 分娩方式和喂养方式

新生儿的分娩方式(阴道或剖宫产)和喂养方式(母乳喂养或配方喂养)被认为是影响肠道菌群发展的最主要因素。AKAGAWA 等^[44]按分娩方式和喂养类型分为 4 组,取 36 例日本健康新生儿的粪便样本,采用 16S rRNA 测序分析肠道菌群组成和细菌多样性。结果表明阴道分娩新生儿的细菌多样性明显高于剖宫产新生儿,且肠杆菌在阴道分娩新生儿中高表达,乳酸杆菌在剖腹产新生儿中高表达。而母乳喂养在短期内也可能改善新生儿肠道菌群失调。婴幼儿出生后前半年纯母乳喂养的肠道菌群种类分布以放线菌门和厚壁菌门为主,其中以双歧杆菌和乳酸杆菌为典型代表;短暂的纯母乳喂养时间会减少放线菌门丰度,提升厚壁菌门丰度^[45]。

4.3 膳食营养和活性成分

饮食营养是影响肠道微生物种类和数量最重要的因素。姚乐辉^[46]分别研究了高脂膳食、高糖膳食和高纤维膳食结构对人体肠道菌群的影响,结果表明高脂、高糖膳食结构会促进有害微生物代谢,而高纤维膳食结构会促进有益微生物代谢。DUNCAN 等^[47]探讨了蛋白质对人体肠道菌群组成和代谢及健康的影响,结果表明蛋白质饮食影响肠道菌群组成且产生的一些代谢物如亚硝胺、杂环胺和硫化氢等具有遗传毒性与结肠疾病有关,而某些物种可以利用氨基酸形成丁酸是结肠细胞的主要能量来源。除了一些基本营养成分的摄入水平影响肠道微生物外,许多研究表明膳食中的一些活性多糖如山楂多糖^[48]、微藻多糖^[49]、马齿苋多糖^[50]、灵芝多糖^[51]等,多酚类如白藜芦醇^[52]、茶多酚^[53]、浆果多酚^[54]等和黄酮类^[55-57]对肠道微生物的种类和结构也会产生影响。

4.4 益生菌和益生元

益生菌和益生元是改善宿主健康的微生物管理工具。乳酸菌、双歧杆菌和啤酒酵母作为益生菌有着悠久的历史、有效的使用历史,但玫瑰尿菌属、阿克曼菌属、丙酸杆菌属和镰刀菌属显示出较强的应用前景^[58]。益生菌通过多种途径发挥作用,包括与宿主相互作用调节肠道微生态平衡^[59]、改善肠道屏障完整性^[60]、调节免疫功能^[61]、产生有机酸^[62]和产生诱导抗炎细胞因子的微生物代谢产物^[63]。益生元是宿主微生物选择性利用的具有健康效益的底物,具有促进宿主代谢^[64]、对肠道微生物的靶向调控^[65]、防御病原体、免疫调节和促进矿物质吸收等作用^[58]。

4.5 药物

患者服用不同的中药和西药会从不同方面影响肠道

微生物的组成和结构。如麻黄、甘草、柴胡、金银花等常用中药对肠道微生物、免疫、血管紧张素转换酶 2 等均有一定的调节作用^[66]。中药复方和单味药材及单体成分均可通过调节肠道微生物来治疗结肠癌,如逍遥散可增加拟杆菌、乳酸杆菌、变形杆菌的丰度,降低脱硫弧菌、雷氏菌的丰度^[67]。据研究报道长期使用抗生素和肠外营养对早产儿乳酸杆菌和双歧杆菌水平有明显的不良影响^[68]。黄体酮通过改变肠道菌群组成,特别是通过增加乳酸杆菌的数量来减少抑郁和焦虑^[69]。

4.6 其他因素

除了以上的相关因素外,遗传、手术创伤、运动、抑郁等也影响宿主肠道微生物的组成和结构。GOODRICH 等^[70]比较了来自 TwinsUK 人群的 1000 多个粪便样本,其中包括 416 对双胞胎的微生物群,结果表明宿主遗传影响人体肠道微生物群的组成,并且可以通过影响宿主代谢的方式。YU 等^[71]采用 16S rRNA 基因测序分析比较脊髓损伤患者和健康个体肠道微生物多样性和组成,结果表明脊髓损伤组肠道菌群多样性降低,且随着损伤程度的增加,多样性逐渐降低,其肠道菌群组成与健康个体存在显著差异。ZHONG 等^[72]探讨了老年人体力活动行为与肠道微生物的关系,结果发现静置时间与产丁酸菌和抗炎菌的丰度呈正相关,包括瘤胃球菌科、毛螺菌科和双歧杆菌,中等体力活动与毛螺菌科细菌的丰度呈正相关,而久坐时间与瘤胃球菌科丰度较低和链球菌属丰度较高有关。MADISON 等^[73]研究发现心理压力和抑郁会促使人们食用可口的食物,从而影响肠道细菌的繁殖;另外压力和抑郁可以通过应激激素、炎症和自主神经改变重塑肠道细菌的组成。

5 结束语

肠道微生物与宿主之间的关系错综复杂,尽管有关肠道微生物群的知识在过去的几十年里有了显著的发展,但是人们对于肠道微生物的认识还远远不够。宿主从出生到死亡,其肠道微生物群的构成在不断变化并深刻影响着宿主的免疫系统与代谢等方面。肠道微生物因生存环境、地理因素、饮食习惯及抗生素治疗等因素产生一定的影响,而肠道微生物群的变化又会引发肥胖、心血管疾病、中枢神经疾病等问题。通过综述最新肠道微生物与人体健康的关系的研究成果以及归纳影响肠道微生物的主要因素,旨在帮助研究人员进一步了解微生物群在健康和疾病中的作用,使其有机会更深入地研究许多疾病的发病机制和开发一些新的功能性食品,也为治疗措施和早期预防开辟了新的可能。

参考文献

[1] ROTHSCHILD D, WEISSBROD O, BARKAN E, *et al.* Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota [J]. *Nature*,

2018, 555(7695): 210–215.

- [2] ZHANG HS, SPARKS JB, KARYALA SV, *et al.* Host adaptive immunity alters gut microbiota [J]. *ISME J*, 2015, 9(3): 770–781.
- [3] LI DT, WANG P, WANG PP, *et al.* Targeting the gut microbiota by dietary nutrients: A new avenue for human health [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(2): 181–195.
- [4] TURNBAUGH PJ, RIDAURA VK, FAITH JJ, *et al.* The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice [J]. *Sci Transl Med*, 2009, 1(6): 6–14.
- [5] SENDER R, FUCHS S, MILO R. Are we really vastly outnumbered? revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans [J]. *Cell*, 2016, 164(3): 337–340.
- [6] DEVKOTA S, WANG Y, MUSCH MW, *et al.* Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10^{-/-} mice [J]. *Nature*, 2012, 487(7405): 104–108.
- [7] ZHANG C, ZHANG M, PANG X, *et al.* Structural resilience of the gut microbiota in adult mice under high-fat dietary perturbations [J]. *ISME J*, 2012, 6(10): 1848–1857.
- [8] VOURAKIS M, MAYER G, ROUESSEAU G. The role of gut microbiota on cholesterol metabolism in atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8074.
- [9] LIAO ST, LONG XH, ZOU YX, *et al.* Mulberry leaf phenolics and fiber exert anti-obesity through the gut microbiota-host metabolism pathway [J]. *J Food Sci*, 2021, 86(4): 1432–1447.
- [10] WANG G, ZHU G, CHEN C, *et al.* Lactobacillus strains derived from human gut ameliorate metabolic disorders via modulation of gut microbiota composition and short-chain fatty acids metabolism [J]. *Benef Microbes*, 2021, 12(3): 267–281.
- [11] 宋波, 文国琴, 王茜. 胆汁酸代谢与肠道微生物[J]. *微生物学杂志*, 2021, 41(3): 107–112.
- SONG B, WEN GQ, WANG L. Bile acid metabolism and intestinal microorganisms [J]. *J Microbiol*, 2021, 41(3): 107–112.
- [12] PEDRO FJ, JOSE MM, DOUWE VS. A comprehensive review on the impact of β -glucan metabolism by *Bacteroides* and *Bifidobacterium* species as members of the gut microbiota [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 181: 877–889.
- [13] NEPAL MR, KANG MJ, KIM GH, *et al.* Role of intestinal microbiota in metabolism of voglibose *in vitro* and *in vivo* [J]. *Diabetes Metab J*, 2020, 44(6): 908–918.
- [14] SWEENEY TE, MORTON JM. The human gut microbiome: A review of the effect of obesity and surgically induced weight loss [J]. *Jama Surg*, 2013, 148(6): 563–569.
- [15] FU TY, PAN L, SHANG QS, *et al.* Fermentation of alginate and its derivatives by different enterotypes of human gut microbiota: Towards personalized nutrition using enterotype-specific dietary fibers [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183: 1649–1659.
- [16] VANDEPUTTE D. Personalized nutrition through the gut microbiota: current insights and future perspectives [J]. *Nutr Rev*, 2020, 78(S3): 66–74.
- [17] VIJAY-KUMAR M, AITKEN JD, CARVALHO FA, *et al.* Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking toll-like receptor 5 [J]. *Science*, 2010, 328(5975): 228–231.
- [18] WALTERS WA, XU Z, KNIGHT R. Meta-analyses of human gut

- microbes associated with obesity and IBD [J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(22): 4223–4233.
- [19] GAO L, SONG XM, WANG JW. Gut microbiota is essential in PGRP-LA regulated immune protection against plasmodium berghei infection [J]. *Parasite Vector*, 2020, 13(1): 355–361.
- [20] XUE X, GEICHO N, YE J, *et al.* Gut microbiota mediates protection against enteropathy induced by indomethacin [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 55–59.
- [21] NUERTEY BD, ALHASSAN AI, NUERTEY AD, *et al.* Prevalence of obesity and overweight and its associated factors among registered pensioners in Ghana: A cross sectional studies [J]. *Bmc Obesit*, 2017, 4(1): 26–27.
- [22] ZOU XL, WU JJ, YE HX, *et al.* Associations between gut microbiota and asthma endotypes: A cross-sectional study in south China based on patients with newly diagnosed asthma [J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14: 981–992.
- [23] DEMIRCI M, TOKMAN HB, UYSAL HK, *et al.* Reduced *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* levels in the gut microbiota of children with allergic asthma [J]. *Allergol Immunopath*, 2019, 47(4): 365–371.
- [24] NAKAJIMA A, KAGA N, NAKANISHI Y, *et al.* Maternal high fiber diet during pregnancy and lactation influences regulatory t cell differentiation in offspring in mice [J]. *J Immunol*, 2017, 15(5): 551–568.
- [25] RODUIT C, FREI R, FERSTL R, *et al.* High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy [J]. *Allergy*, 2018, 66(7): 21–33.
- [26] 田也, 麦旭东, 马凯, 等. 肠道菌群调控代谢性疾病发生和发展[J]. *科学通报*, 2021, 66(13): 1602–1613.
- TIAN Y, MAI XD, MA K, *et al.* Intestinal flora regulates the occurrence and development of metabolic diseases [J]. *Sci Bull*, 2021, 66(13): 1602–1613
- [27] CUNNING AL, STEPHENS JW, HARRIS DA. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM) [J]. *Gut Pathog*, 2021, 13(1): 50.
- [28] SIMEON GG, IBEMOLOGI A, CAMERON DG. Assessment of possible link of intestinal microbiota and type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Mol Biol*, 2021, 11(3): 63–72.
- [29] LIU X, CHENG YW, SHAO L, *et al.* Gut microbiota dysbiosis in Chinese children with type 1 diabetes mellitus: An observational study [J]. *World J Gastroentero*, 2021, 27(19): 2394–2414.
- [30] WU TR, LIN CS, CHANG CJ, *et al.* Gut commensal *Parabacteroides goldsteinii* plays a predominant role in the anti-obesity effects of polysaccharides isolated from *Hirsutella sinensis* [J]. *Gut*, 2019, 68(2): 248–262.
- [31] OZAKI D, KUBOTA R, MAENO T, *et al.* Association between gut microbiota, bone metabolism, and fracture risk in postmenopausal Japanese women [J]. *Osteoporosis Int*, 2020, 32(1): 1–12.
- [32] HERNANDEZ CW, CORDOVA GJ, MENDEZ SN. Gut microbiota in metabolic-associated fatty liver disease and in other chronic metabolic diseases [J]. *J Clin Transl Hepato*, 2021, 9(2): 227–238.
- [33] BAKHSHIMOGHADDAM F, ALIZADEH M. Contribution of gut microbiota to nonalcoholic fatty liver disease: Pathways of mechanisms [J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2021, 44: 61–68.
- [34] BAILEY MJ, NAIK NN, WILD LE, *et al.* Exposure to air pollutants and the gut microbiota: A potential link between exposure, obesity, and type 2 diabetes [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(5): 1188–1202.
- [35] YANG ZL, LI JJ, GUI XH, *et al.* Updated review of research on the gut microbiota and their relation to depression in animals and human beings [J]. *Mol Psychiatr*, 2020, 25(11): 2759–2772.
- [36] LING Y, GU QL, ZHANG JM, *et al.* Structural change of gut microbiota in patients with post-stroke comorbid cognitive impairment and depression and its correlation with clinical features [J]. *J Alzheimer Dis*, 2020, 77(4): 1595–1608.
- [37] QI X, GUAN FL, CHENG SQ, *et al.* Sex specific effect of gut microbiota on the risk of psychiatric disorders: A mendelian randomization study and PRS analysis using UK Biobank cohort [J]. *World J Biol Psychiatr*, 2021, 22(7): 495–504.
- [38] MANCHIA M, FONTATA A, PANEBIANCO C, *et al.* Involvement of gut microbiota in schizophrenia and treatment resistance to antipsychotics [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8): 875.
- [39] MOON YL, SUCK CC, YONG SK. The role of gut microbiota and use of probiotics in the treatment of upper gastrointestinal diseases [J]. *Korean J Helico Upper Gastro Res*, 2019, 19(2): 99–105.
- [40] ZHAO J, NING XX, LIU BJ, *et al.* Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: An updated systematic review [J]. *Renal Fail*, 2021, 43(1): 102–112.
- [41] MURPHY K, O'DONOVAN AN, CAPLICE NM, *et al.* Exploring the gut microbiota and cardiovascular disease [J]. *Metabolites*, 2021, 11(8): 493–493.
- [42] LEY RE, PETERSON DA, GORDON JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine [J]. *Cell*, 2006, 124(4): 837–848
- [43] KUNDU P, BLACHER E, ELINAV E, *et al.* Our gut microbiome: The evolving inner self [J]. *Cell*, 2017, 171: 1481–1493.
- [44] AKAGAWA S, TSUJI S, ONUMA C, *et al.* Effect of delivery mode and nutrition on gut microbiota in neonates [J]. *Ann Nutr Metab*, 2019, 74(2): 132–139.
- [45] HO NT, LI F, LEE-SARWAR KA, *et al.* Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5–14.
- [46] 姚乐辉. 膳食结构对人体肠道微生物代谢的影响[J]. *食品与机械*, 2019, 35(6): 59–63.
- YAO LH. Effect of dietary structure on human intestinal microbial metabolism [J]. *Food Mach*, 2019, 35(6): 59–63
- [47] DUNCAN SH, IYER A, RUSSEII WR. Impact of protein on the composition and metabolism of the human gut microbiota and health [J]. *P Nutr Soc*, 2020, 80(2): 173–185.
- [48] GUO CL, WANG YQ, ZHANG SH, *et al.* *Crataegus pinnatifida* polysaccharide alleviates colitis via modulation of gut microbiota and SCFAs metabolism [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 181: 357–368.
- [49] GUO W, ZHU SQ, LI SY, *et al.* Microalgae polysaccharides ameliorates obesity in association with modulation of lipid metabolism and gut microbiota in high-fat-diet fed C57BL/6 mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 182: 1371–1383.
- [50] CHEN J, LIU JJ, YAN CC, *et al.* *Sarcodon aspratus* polysaccharides ameliorated obesity-induced metabolic disorders and modulated gut microbiota dysbiosis in mice fed a high-fat diet [J]. *Food Funct*, 2020,

- 11(3): 2588–2602.
- [51] LV XC, GUO WL, LI L, *et al.* Polysaccharide peptides from *Ganoderma lucidum* ameliorate lipid metabolic disorders and gut microbiota dysbiosis in high-fat diet-fed rats [J]. *J Funct Foods*, 2019, 57: 48–58.
- [52] WANG P, GAO JP, KE WX, *et al.* Resveratrol reduces obesity in high-fat diet-fed mice via modulating the composition and metabolic function of the gut microbiota [J]. *Free Radical Bio Med*, 2020, 156: 83–98.
- [53] SUN QY, CHENG L, ZHANG X, *et al.* The interaction between tea polyphenols and host intestinal microorganisms: An effective way to prevent psychiatric disorders [J]. *Food Funct*, 2021, 12(3): 952–962.
- [54] LAVEFVE L, HOWARD LR, CARBONERO F. Berry polyphenols metabolism and impact on human gut microbiota and health [J]. *Food Funct*, 2020, 11(1): 45–65.
- [55] PEI RS, LIU XC, BOLLING B. Flavonoids and gut health [J]. *Curr Opin Biotech*, 2020, 61: 153–159.
- [56] HUANG JC, VHEN L, XUE B, *et al.* Different flavonoids can shape unique gut microbiota profile *in vitro* [J]. *J Food Sci*, 2016, 81(9): 2273–2279.
- [57] ABHISEK KARN. 基于体外发酵的柑橘黄酮与人体肠道菌群相互作用研究[D]. 北京: 中国农业科学院, 2020.
- ABHISEK K. Study on the interaction between citrus flavonoids and human intestinal flora based on *in vitro* fermentation [D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2020.
- [58] MARY ES, DANIEL JM, GREGOR R, *et al.* Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: From biology to the clinic [J]. *Nat Rev Gastro Hepat*, 2019, 16(2): 605–616.
- [59] YANG H, LIU YQ, CAI R, *et al.* A narrative review of relationship between gut microbiota and neuropsychiatric disorders: Mechanisms and clinical application of probiotics and prebiotics [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(2): 2304–2313.
- [60] MILES MP. Probiotics and gut health in athletes [J]. *Curr Nutr Rep*, 2020, 9(3): 129–136.
- [61] DING SJ, YAN WX, MA Y, *et al.* The impact of probiotics on gut health via alternation of immune status of monogastric animals [J]. *Anim Nutr*, 2021, 7(1): 24–30.
- [62] WANG G, ZHU G, CHEN C, *et al.* Lactobacillus strains derived from human gut ameliorate metabolic disorders via modulation of gut microbiota composition and short-chain fatty acids metabolism [J]. *Benef Microbes*, 2021, 12(3): 267–281.
- [63] ICHIM TE, KESARI S, SHAFER K. Protection from chemotherapy- and antibiotic-mediated dysbiosis of the gut microbiota by a probiotic with digestive enzymes supplement [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(56): 30919–30935.
- [64] SHOKOUH A, RAVINDER N, WANG SH, *et al.* Prebiotics from acorn and sago prevent high-fat-diet-induced insulin resistance via microbiome–gut–brain axis modulation [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 67: 1–13.
- [65] LAM KL, CHEUNG PCK. Carbohydrate-based prebiotics in targeted modulation of gut microbiome [J]. *J Agric Food chem*, 2019, 67(45): 12335–12340.
- [66] ZHANG Q, YUE SJ, WANG WX, *et al.* Potential role of gut microbiota in traditional Chinese medicine against COVID-19 [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(4): 11–19.
- [67] ZHAO H, HE M, ZHANG M, *et al.* Colorectal cancer, gut microbiota and traditional Chinese medicine: A systematic review [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(4): 21–24.
- [68] JIA J, XUN PC, WANG XL, *et al.* Impact of postnatal antibiotics and parenteral nutrition on the gut microbiota in preterm infants during early life [J]. *JPEN-Parenter Enter*, 2020, 44(4): 639–654.
- [69] SOVIJIT WN, SOVIJIT WE, PU SX, *et al.* Ovarian progesterone suppresses depression and anxiety-like behaviors by increasing the *Lactobacillus* population of gut microbiota in ovariectomized mice [J]. *Neurosci Res*, 2021, 168: 76–82.
- [70] GOODRICH JK, WATERS JL, POOLE AC, *et al.* Human genetics shape the gut microbiome [J]. *Cell*, 2014, 159(4): 789–99.
- [71] YU BB, QIU HD, CHENG SP, *et al.* Profile of gut microbiota in patients with traumatic thoracic spinal cord injury and its clinical implications: A case-control study in a rehabilitation setting [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 4489–4499.
- [72] ZHONG X, POWELL C, PHILLIPS CM, *et al.* The influence of different physical activity behavior on the gut microbiota of older Irish adults [J]. *J Nutr Health Ag*, 2021, 25(7): 854–861.
- [73] MADISON A, KIECOLT-GLASER JK. Stress, depression, diet, and the gut microbiota: Human–bacteria interactions at the core of psychoneuro immunology and nutrition [J]. *Curr Opin Behav Sci*, 2019, 28: 105–110.

(责任编辑: 韩晓红 张晓寒)

作者简介



汪洪涛, 硕士, 副教授, 主要研究方向为食品营养与生物技术。
E-mail: wht0102@163.com