人体肠道微生物群、营养与健康

毕玉晶, 杨瑞馥*

军事科学院军事医学研究院, 微生物流行病学研究所, 北京 100071

* 联系人, E-mail: ruifuyang@gmail.com

2018-09-07 收稿, 2018-11-01 修回, 2018-11-02 接受, 2018-12-05 网络版发表

国家自然科学基金重大项目(81790632)资助

摘要 人体肠道微生物群是人体消化道系统中栖息的微生物总称。这些微生物与人体长期共进化, 形成了一个平衡的微生态系统。人体微生物群与健康 and 疾病密切相关, 被视为人体最大的内分泌“器官”。该器官具有调节功能, 通过改变微生物群的构成、种类与比例实现维护和恢复人体健康的目的。因此, 人体微生物群及其与机体互作平衡网络研究, 将为精准医学的诊断、治疗和预后评估带来革命性变化。肠道微生物群与摄入食物营养密切互作, 不仅有助于降解食物营养素, 还能够合成多种营养素供人体利用。研究者逐步认识到人体、微生物群、营养和免疫存在密切互作关系, 因此, 解析这一互作网络将为精准营养学的发展带来前所未有的新机遇。本文在总结目前人体肠道微生物群、营养与健康关系研究成果的基础上, 从多个视角综述了此交叉领域日新月异的进展。

关键词 肠道, 微生物群, 营养, 健康, 疾病

人体肠道微生物群(gut microbiota)指人体消化道系统中栖息的微生物总称, 目前研究以细菌为主, 还包括古生菌、病毒、真菌和原生生物等, 它们之间存在直接或间接的相互作用, 并通过直接接触、分泌蛋白或代谢产物与宿主形成复杂的互作网络, 构成一个动态平衡的微生态系统, 这个系统与人体健康和疾病息息相关^[1]。目前研究显示, 该生态系统与人各种慢性疾病(糖尿病、高血压、心血管疾病、脑部疾病等)及肿瘤等的发生发展密切相关^[2]。该系统在早期形成发展中主要受人类遗传与免疫的调节, 同时, 微生物群落组成与栖息部位相关。此外, 饮食、生活方式和服用药物(抗生素)及益生菌、益生元等也对微生物群, 尤其是肠道微生物群具有关键的调节作用^[1], 其中饮食对微生物群构成和数量影响最大^[3]。本文主要针对人体肠道微生物群与营养和健康的关系进行总结, 旨在探讨如何利用已知的膳食知识发展新技术, 开发安全、健康以及能够惠及百姓的食

物^[3]。

1 人体肠道微生物群

早期研究显示, 胎儿在母体中呈现无菌状态。但后续的研究却对此提出争议, 认为胎儿并非无菌。但明确的结论是, 人出生后大量微生物开始定居, 并且人类一生中微生物变化巨大。一般共栖于人体肠道的细菌约有 $10^{13} \sim 10^{14}$ 个, 是人体细胞总数的1.3倍左右^[4]。如果再包括病毒、古生菌、真菌和原生生物的数量, 微生物群的细胞数估计是人体细胞数的数十倍, 编码的基因数是人体基因数量的100倍以上。在出生过程中, 如果是自然顺产^[5], 通过垂直传播新生儿获得的微生物是阴道微生物占主导的乳杆菌、普雷沃氏菌属和奇异菌属; 如果是剖宫产, 婴儿获得的是皮肤微生物群, 主要由葡萄球菌属、棒状杆菌属和丙酸杆菌属构成^[6]。研究证据显示, 从健康新生儿的胎粪中可分离出粪肠球菌、表皮葡萄球菌和大肠杆菌

引用格式: 毕玉晶, 杨瑞馥. 人体肠道微生物群、营养与健康. 科学通报, 2019, 64: 260–271

Bi Y J, Yang R F. Human gut microbiota, nutrition and health (in Chinese). Chin Sci Bull, 2019, 64: 260–271, doi: 10.1360/N972018-00641

等^[7]。这表明, 宫体内不是无菌的环境。随着哺乳和膳食补充剂的添加, 尤其是断乳后固体食物的添加, 使肠道微生物群越来越复杂。早期双歧杆菌数量较多, 但随食物多样性增加, 其数量逐渐减少。同时, 微生物群与机体互作, 免疫系统逐渐成熟, “微生物组-肠-脑轴”也逐渐建立。到青春期, 肠道微生物群物种多样性与成人类似, 但梭菌属和双歧杆菌属的数量要比成人高。婴幼儿到青少年期成熟的过程中, 微生物群获得了大量抗生素抗性基因, 即“抗性组(resistome)”逐渐形成, 这种抗性组的出现是否与青少年常出现的情绪问题(焦虑、心理异常、饮食异常等)有关有待深入研究^[6]。随人体的成长, 肠道表面积随年龄增加而逐渐扩大, 在成人时期达到高峰。因此, 成人肠道微生物群多样性也达到顶点。美国“微生物组计划”的研究显示, 成人肠道微生物群以厚壁菌门为主, 相对稳定, 但易受饮食、环境改变等因素干扰。成人怀孕对肠道微生物群结构影响较大, 尤其是孕晚期, 变形菌门和放线菌门的菌种丰度增加, 可能影响着母亲的精神状态等。到老龄阶段(65岁以上), 肠道微生物群则以拟杆菌菌门为主, 与微生物群相关的代谢产物, 如维生素B7和B12, 肌酸和肌酸酐以及它们的生物合成途径随衰老而减少, 这与肌肉的萎缩和脆弱性有关^[6]。但在百岁以上的老年人肠道菌群中, “健康相关的”分类群(如双歧杆菌、克氏黏帚菌科和阿克曼氏菌属)增加, 这些菌群的增加与长寿的关系仍有待深入研究^[6]。

肠道微生物种类多样复杂, 它们与宿主和环境因素构成了一个平衡的微生态系统, 研究该系统就是要阐明这些微生物间的互利(mutualism)、共栖(commensalism)、寄生(parasitism)、偏害(amensalism)和竞争(competition)关系, 及其与宿主互作和受饮食、药物及益生菌(元)的影响, 为阐明微生物群、免疫和营养素关系奠定基础。但这些研究涉及面广, 需多学科交叉合作才能完成。从进化的角度看, 人体与微生物是共进化的, 二者相互依存, 形成了一个全生体(holobiont)^[8,9]。因此, 人体不仅仅拥有父母遗传的人类基因组, 还有一套微生物群基因组, 只有把这两套基因组视为一个整体, 才能全面认识人体健康。目前, 有报道把人体微生物群看做是人体最大的“内分泌器官”^[10]。该“器官”具有可调节性, 人类可通过饮食、药物等多种方式改变微生物群的种类构成与数量, 从而影响健康。因此, 人体肠道微生物群的深入

研究可为疾病的诊断、治疗和预后判定提供帮助。

2 肠道微生物群与膳食

从黑猩猩分化到直立人、早期智人到晚期智人, 人类历经了600万年左右。之后又经历了认知革命后的农业革命, 与此同时也发生了很多表型的变化, 这些变化与生活方式有关。人类从游牧生活方式演化成农耕的定居方式, 饮食结构也发生了显著变化, 尤以植物膳食为主演化成以肉食为主的饮食, 导致肠道微生物的剧烈变化。黑猩猩以植物膳食为主, 摄入大量的纤维素, 其大肠的容量要比小肠大(小肠容量仅占肠道总容量的1/4); 而随着膳食习惯从纤维为主的饮食向肉食增加的饮食演化过程中, 人类的大肠逐渐缩短, 且容量逐渐减少(仅占肠道总容量的1/5)^[11]。在饮食结构变化导致大肠退化的过程中, 肠道微生物的多样性也逐渐下降, 很多微生物逐渐灭绝。这与膳食纤维摄入降低和肉食增加有着密切关系。研究发现, 食草动物肠道微生物的丰度要比食肉动物高, 人肠道微生物群内相对丰度下降的许多细菌是负责消化复合植物多糖的。如, 纤维杆菌属是一种以其纤维分解活性而得名的菌属, 其相对丰度无论在哪种生活方式的人类肠道微生物中, 都比非洲猿的丰度低5倍以上。相反, 在人类肠道微生物群中其相对丰度增加的少数细菌分类单元, 正是那些与食肉程度正相关的菌属(如拟杆菌属)^[11]。研究发现, 与祖先动物相比, 人类肠道微生物的丰富度(richness)最低(abundance指丰度, 通常指一个群落中某个物种的相对数量; richness指丰富度, 指采集的一批个体中物种的数目)。Moeller^[11]比较了美国人和黑猩猩、倭黑猩猩和大猩猩野生种群的肠道微生物群, 揭示在过去的1500万年中与原始人类共进化的肠道细菌谱系。也发现了现代美国人肠道中消失的两种拟杆菌科谱系, 其中一个谱系在马拉维农村的个体中存在, 充分说明了这个谱系是在人类分化之后从美国人肠道中灭绝的。目前研究表明, 这种肠道微生物的变化与多种疾病相关。

肠道微生物群的一个主要功能就是对摄入的食物成分进行加工, 食物经过微生物群的生物转化, 支撑了人体的营养与代谢, 并与免疫系统互作, 影响着人体对环境因素的反应(图1)。膳食多糖纤维经肠道微生物发酵后产生的短链脂肪酸(SCFAs)、色氨酸代谢产生的生物活性吲哚、植物类黄酮药理特性的修饰

图1 (网络版彩色) 膳食、肠道微生物与人体代谢、免疫调节关系图。食物一方面可以为人体提供外源营养物质, 另一方面, 经过微生物群的生物转化, 参与机体的代谢, 并与免疫系统互动, 影响着人体对环境因素的反应

Figure 1 (Color online) Relationship between diet, gut microbiota and human metabolism and immunity. Diets can provide nutrition for people, on the other hand, after bioconversion by gut bacterial diets also take part in the host mechanism and immunity, which affect the response to environment

等都是典型的例子^[12,13]。细菌来源的色氨酸可以作为肠道上皮细胞表达的G蛋白偶联受体(GPCR)5-羟色胺受体的配体, 可以调节胃肠蠕动^[14]。研究发现, N-乙酰酰胺合酶基因在胃肠细菌基因组中富集, 它们合成的脂质与GPCRs反应调控着胃肠生理代谢与机体免疫功能^[15]。

宿主与肠道微生物群是共享食物营养素的, 膳食可通过肠道直接吸收, 也被微生物代谢影响着宿主的健康。例如, 肠道微生物可以发酵碳水化合物产生SCFAs, 如乙酸、丁酸和丙酸等。SCFAs发挥多种重要功能, 如丁酸作为结肠上皮细胞的重要能源, 影响着上皮细胞的增殖、分化, 并可通过抑制组氨酸去乙酰化酶而调节上皮细胞的基因表达; 乙酸和丙酸可通过血液吸收到达不同器官, 作为脂肪生成和糖质新生的底物, 并能通过与G蛋白偶联受体GPR41和GPR43结合来调节不同基因的表达; SCFAs通过受体作用的靶器官取决于细胞类型, 如SCFAs可以通过作用于肠内分泌L细胞来调节激素glucagon-like peptide-1(GLP-1)的分泌^[16]; 另外, SCFAs通过GPR43信号途径来抑制中性粒细胞的炎症反应。SCFAs也能通过调控结肠调节性T细胞在黏膜免疫耐受中发挥作用。某些微生物, 如多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)和卵形拟杆菌(*B. ovatus*)比人类宿主具有更多的糖苷酶和裂解酶, 几乎负责了所有膳食纤维中糖苷的代谢^[2]。

人体每天排泄50~100 mg挥发性酚类物质, 主要

是4-甲酚和酚类(主要以葡糖苷酸和硫结合物为主), 也有少量的4-乙基苯酚^[5]。在哺乳动物中, 多种微生物(包括梭菌属、双歧杆菌属和脆弱拟杆菌)参与了酪氨酸代谢产生甲基酚的过程, 大肠杆菌也参与了酚类分子的产生。人体尿液中4-甲酚代谢产物的变化与体重下降的生理变化及炎症性肠病(IBD)的病理改变等相关, 这种变化与微生物群构成的改变也是相关联的。在IBD患者中, 这种改变与乳杆菌属和拟杆菌属菌种丢失所致的微生物群多样性下降有关^[17]。在超重人群体重下降的案例中, 与厚壁菌门/拟杆菌菌门比率改变有关^[18]。胆碱是必需的膳食营养素, 主要在肝脏中代谢。肠道微生物的酶亦可催化摄入胆碱转化成三甲胺, 然后被肝脏中的核黄素单氧酶系统代谢为氧化-N-三甲胺(TMAO)^[19]。TMAO作为代谢标志物, 与肝脏疾病和心血管疾病密切相关。一项研究显示TMAO与动脉粥样硬化有关, 揭示了肠道菌群、膳食胆碱和心血管疾病风险的关系^[20]。

水溶性维生素参与了能量代谢和重要酶学功能。其缺乏可以导致一些特异的或非特异的症状和疾病。除了正常膳食获取的这类维生素在小肠吸收外, 大肠微生物群亦可合成这些维生素。尽管这方面的研究报道不多, 但已知大肠微生物群合成的水溶性维生素包括B1, B2, B6, B12, 叶酸等, 它们可以被大肠黏膜吸收, 参与能量代谢和不同条件的遗传适应^[21]。维生素B1, B2和B6的合成微生物尚不清楚, 一些体外研究显示嗜热链球菌和瑞士乳杆菌的大豆发酵液中维生素B1是增加的^[22]。而叶酸可以由大肠的双歧杆菌和长双歧杆菌合成; 弗氏丙酸杆菌、肠沙门氏菌、无害李斯特氏菌和罗伊氏乳杆菌可以合成维生素B12(钴胺素)。在罗伊氏乳杆菌基因组中鉴定出了编码30个从头合成维生素B12的基因。植物不能合成B12, 只有细菌和古菌能以类咕啉为原料从头合成。对已测序的300多株微生物群的细菌分析发现, 83%的测序菌株编码需要B12为协同因子的酶^[23], 且发现很多菌株都编码类咕啉转运蛋白的多个基因, 如多形拟杆菌编码维生素B12获取系统。叶酸和B12也是人体肠道细菌的调控因子, 可能控制着肠道微生物群与宿主基因组水平的互动。已有研究发现, 摄入产生维生素的乳酸杆菌对炎症性肠病具有抗炎的作用^[24]。超过80%测序的人类肠道细菌编码一些B12依赖的基因, 其中多数缺乏从头合成B12必需的基因, 因此需要该维生素才能发挥功能。这些细菌可能在

小肠与宿主竞争摄入的B12, 这是否与维生素B12缺乏有关仍有待证明。摄入的B12是肠道微生物某些代谢反应的重要来源^[25]。肠道细菌合成的B12是否是被人体利用, 一直存在争议。有实验发现, 细菌在大肠内合成的B12, 由于该部位没有受体而不能被生物利用。相反, 肠道微生物与人体竞争B12, 因为它们需要摄入的外源性类咕啉。超过80%的未被吸收的B12转化为类咕啉^[26]。

微生物群合成的水溶性维生素参与了与宿主的互作, 如B12、叶酸和类咕啉可以影响宿主甲基化谱, 发挥表观遗传效应。而脂溶性维生素A、D、K和E参与了免疫调节反应, 特别T细胞反应, 对肠道屏障功能维持也很重要^[27-30]。维生素K有两种形式, 维生素K1(叶绿基甲萘醌, phyloquinone)和K2(甲基萘醌类, menaquinone)。K1常见于绿叶蔬菜而K2主要在肉类、奶制品和发酵食物产品中。多数肠道需氧革兰氏阳性细菌和厌氧菌利用甲基醌作为胞质膜电子携带者。肠道细菌可以产生不同形式的K2。维生素K的同类物含有不同数量(6~13个)的类异戊二烯结构单元。例如, 拟杆菌属细菌和丙酸菌可合成甲基萘醌-10(MK-10)和MK-11, 肠杆菌和乳酸杆菌合成MK-8和MK-9, 韦荣氏菌属细菌合成MK-7, 迟缓真杆菌合成MK-6。这些维生素K在大肠合成, 但是, 维生素K的吸收需要胆盐和胰酶在小肠吸收。由于肝脏中K2含量较高, 是否可以经过大肠吸收仍有待研究。维生素A是细胞和组织增殖、分化和功能完整性所必需的, 尤其是黏膜快速增殖的细胞及其屏障功能所必需的^[21]。维生素A对肠道应对病原的免疫反应, 以及对食物源抗原的耐受发挥重要作用。除了机体本身合成视黄酸外, 肠道微生物群也能合成。原核细胞缺乏维生素D受体(VDR)。因此, 该维生素对微生物群的作用都是间接的^[21]。维生素D对肠道免疫系统和黏膜屏障功能非常重要, 常常与维生素A通过核受体协同发挥作用^[21]。因此, 营养不良对肠道微生物及其免疫功能的影响将成为新的研究热点, 维生素D缺乏常常与结肠癌和炎症性肠病有关^[31-33]。

胆酸(或胆酸盐)是类固醇酸, 由肝脏代谢胆固醇产生, 通过胆汁分泌, 主要发挥着调节膳食脂肪代谢和脂溶性维生素和胆固醇的吸收^[5]。这种肠肝循环每天要进行8次左右, 90%~95%的胆酸被肠道吸收返回肝脏, 在肠道中主要与牛磺酸和甘氨酸结合形成胆盐。大约5%~10%的胆酸被肠道微生物群生物转化,

也有一些经粪便排出而损失。其在肠道中的生物转化主要是通过厌氧菌拟杆菌属、真杆菌属和梭菌属承担, 它们通过胆盐水解酶去掉牛磺酸和甘氨酸的结合以释放胆酸。这些自由的胆酸随后形成二级胆酸, 如去氧胆酸盐和石胆酸盐^[34-37], 然后再次被回肠上皮的胆酸转运蛋白吸收, 也会被动地由肠道吸收。在拟杆菌属、梭菌属、真杆菌属、乳杆菌属和埃希氏菌属中都鉴定到了胆盐水解酶。胆盐的解结合和7 α -脱羟基反应增加了它们的疏水性, 因此, 促进了吸收, 这也与致病性相关。也有一小部分胆酸的生物转化由需氧菌放线菌门细菌和变形菌门细菌完成。宿主与肠道微生物群对胆酸的共代谢产物是核激素受体的主要配基, 特别是激活该家族的重要成员法尼酯X受体。该受体信号通路影响很多靶基因, 包括负责胆酸合成和运输、脂质和碳水化合物代谢的基因, 也参与调控肠道天然免疫^[38,39]。肠道微生物群可以在肠腔中参与胆酸代谢, 影响参与能量和脂质代谢的信号通路, 从而会导致脂质过氧化反应、肝脏脂肪酸产生和甘油酸三酯储存的改变。已有证据发现, 在不同生物体液中次级胆酸浓度的增高与诸如结肠癌等疾病相关^[40]。实验也发现, 胆盐水解酶活性是所有主要菌群的特征, 而调节胆盐水解酶活性可能是一种有效的对付肥胖和代谢综合征的靶标^[40-43]。

肠道微生物群代谢发挥协同作用, 与宿主实现代谢的交流。尽管研究者们已侧面地了解很多微生物参与了这一过程(表1), 不过由于研究技术的限制, 人们还没有从网络角度全面认识哪种微生物的哪种代谢产物是如何参与这一代谢交流网络的。以苯甲酸的甘氨酸结合物马尿酸为例, 研究者知道马尿酸是微生物与人体互作的一种产物, 同时在尿液分析中检测到了这种代谢产物, 也知道它受膳食、压力、疾病和微生物活性等因素的影响^[44], 但是哪种细菌参与了其合成目前还不了解。

3 膳食营养对肠道菌群的影响

微生物群与食物营养素和免疫的互作, 直接影响着人体健康。已有证据发现, 偏素食和偏高蛋白、高油脂饮食人群肠道微生物构成明显不同, 前者肠道以普雷沃氏菌为主, 而后者以拟杆菌为主^[45]。人类通过饮食摄入不同营养素, 与肠道微生物群互作后, 转化的物质可以被肠道吸收, 微生物本身也会释放一些信号分子, 通过与免疫系统互作, 刺激先天性

表1 肠道细菌及其相关的代谢物^[5,33]

Table 1 Gut bacterial and related metabolites^[5,33]

代谢产物	相关细菌	功能
短链脂肪酸: 乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、2-甲基丙酸、戊酸、异戊酸、己酸	厚壁菌门的梭菌群IV和XIVa, 包括真杆菌属、罗斯拜瑞士菌属、栖粪杆菌属和粪球菌属	降低结肠pH, 抑制病原繁殖; 刺激水和钠吸收; 参与胆固醇合成; 为结肠上皮细胞提供能量, 与人体肥胖、胰岛素抵抗和2型糖尿病及结肠癌有关
胆酸: 胆酸盐、猪胆酸盐、去氧胆酸盐、鹅去氧胆酸盐、 α -鼠胆酸盐、 β -鼠胆酸盐、 ω -鼠胆酸盐、牛磺胆酸盐、甘氨酸胆酸盐、牛磺鹅去氧胆酸盐、甘氨酸鹅去氧胆酸盐、牛磺- α -鼠胆酸盐、牛磺- β -鼠胆酸盐、石胆酸盐、熊去氧胆酸盐、猪去氧胆酸盐、甘氨酸去氧胆酸盐、牛磺酸去氧胆酸盐、牛磺酸猪胆酸盐	乳杆菌属 双歧杆菌属 肠杆菌属 拟杆菌属 梭菌属	吸收膳食脂肪和脂溶性维生素、促进脂质吸收、维持肠屏障功能、给系统内分泌功能传递信号调节甘油三酯、胆固醇、葡萄糖和能量内稳态
胆碱代谢物: 甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、N-氧化三甲基胺、二甲基甘氨酸、甜菜碱	栖粪杆菌属 普氏栖粪杆菌 (<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>) 双歧杆菌属	调节脂代谢和葡萄糖内稳态. 参与非酒精性脂肪肝、饮食诱导的肥胖、糖尿病和心血管疾病
酚类、苯甲酰类和苯基类衍生物: 苯甲酸、马尿酸、2-羟基马尿酸、2-羟基苯甲酸、3-羟基马尿酸、3-羟基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、3-羟基苯丙酸、4-羟基苯丙酸、3-羟基肉桂酸、4-甲基酚、酪氨酸、苯丙氨酸、4-甲酚、4-硫酸甲苯酯、4-葡萄糖苷酸甲苯酯、4-羟基乙酸苯酯、3,4-二羟基乙酸苯酯、苯乙酰甘氨酸、苯乙酰谷氨酰胺、苯乙酰谷氨酰胺、乙酸苯酯、丙酸苯酯、苯丙酰甘氨酸、肉桂酰甘氨酸	难辨梭菌 普氏栖粪杆菌 双歧杆菌属 罕见小球菌属 乳杆菌属	外源性物质的解毒、指示肠道微生物构成与活性、利用多酚类物质; 马尿酸可能是人类高血压和肥胖的标志物; 4-羟基乙酸苯酯, 4-甲基酚和乙酸苯酯在结肠癌患者中升高; 4-硫酸甲苯酯在严重自闭症儿童中升高
吡啶衍生物: N-乙酰色氨酸、吡啶乙酸、吡啶乙酰甘氨酸(IAG)、吡啶、吡啶硫酸、吡啶-3-丙酸、褪黑素、褪黑素-6-硫酸、血清素、5-羟吡啶	生孢梭菌 大肠埃希氏菌	保护胃肠道压力诱导的损伤; 调节前炎性基因表达, 增加抗炎基因表达, 强化上皮细胞屏障功能; 参与胃肠道致病, 脑-肠轴和一些神经状态
维生素: 维生素K、维生素B12、生物素(维生素H)、叶酸、硫胺素(维生素B1)、核黄素(维生素B2)、维生素B6	双歧杆菌属 迟缓真杆菌 韦荣球菌 乳酸杆菌 丙酸菌	提供互补的内源性维生素, 加强免疫功能, 发挥表观遗传学作用调控细胞增殖. 维生素K发挥参与凝血功能、维持正常骨代谢、抗动脉钙化等功能
多胺类: 腐胺、尸胺、亚精胺、精胺	空肠弯曲菌 解糖梭菌	对宿主有遗传毒性, 抗炎和抗肿瘤作用. 潜在的肿瘤标志
脂类: 结合脂肪酸、LPS、肽聚糖、酰基甘油、鞘磷脂、胆固醇、卵磷脂、磷酸乙醇胺和甘油三酯	双歧杆菌属 露丝柏瑞属(<i>Roseburia</i>) 乳杆菌属 克雷伯氏菌属 肠杆菌属 柠檬酸杆菌属 梭菌属	影响肠道通透性, 激活肠-脑-肝神经轴调节葡萄糖稳态; LPS诱导慢性系统性炎症; 结合脂肪酸改善高胰岛素血症, 促进免疫系统功能和改变脂蛋白谱; 胆固醇是甾醇类和胆酸产生的基础
其他代谢物: D-乳酸、甲酸、乙醇、甲醇、琥珀酸、赖氨酸、葡萄糖、尿素、 α -酮异戊酸、肌氨酸、肌酸酐、内源性大麻素、2-花生四烯酰甘油(2-AG)、N-花生四烯酰乙醇胺、LPS等	拟杆菌属、假丁酸弧菌属、瘤胃球菌属、栖粪杆菌属、罕见小球菌属、双歧杆菌属、陌生菌属、后壁菌门、乳杆菌属	这些化合物的直接或间接合成或利用; 或包括内源性大麻素系统等相关途径的调节

和获得性免疫功能. 如果微生物群紊乱, 就会导致营养-免疫平衡的破坏, 机体就会产生慢性炎症反应.

长期慢性炎症会导致脂肪细胞增大, 最终导致各种疾病的发生与发展^[46].

已有很多研究报道了营养素与免疫的关系,如铁离子缺乏时,会导致细胞和天然免疫功能下降,但在铁剥夺(完全缺乏铁离子)的情况下,细胞和天然免疫系统反而会过度反应;维生素D缺乏时,会导致Th17, Th1与Treg, Th2免疫功能平衡打破,易发生自身免疫反应^[32]; 锌缺乏时,会导致IL-6分泌增加^[47,48]; 硒元素缺乏时,会影响T细胞和Th1/2的繁殖,影响Treg和Th17的分化^[49-51]; 黄酮类物质对各类免疫细胞都有较大的影响^[52,53]。维生素A可直接作用于免疫细胞来调控肠道免疫反应以间接地影响肠道微生物群。维生素A缺乏能导致黏膜上皮细胞分化终止使屏障功能破坏,这也支持视黄酸在肠道黏膜免疫与屏障作用中的功能^[54]。

最近的报道发现,生物素的缺乏会导致小鼠的脱毛,这种作用与小鼠肠道的鼠乳杆菌丰度增加有关^[55],该菌增加使得摄入的食物与肠道微生物的互动方式改变,导致细菌合成的生物素大大下降,促进鼠毛的脱落。另外“两个成人秃头在粪菌移植治疗严重腹泻疾病后意外地长出了头发”的病历报道^[56],也间接说明肠道微生物菌群的变化,可能导致各种营养素合成与吸收的变化,进而改善一些身体状况。一项在果蝇的研究发现,高糖饮食导致基因重编程,使果蝇寿命缩短^[57]。我国传统中药也可能是通过与肠道微生物的互动而发挥作用的,全小林教授团队^[58]发现,用葛根苓连汤治疗糖尿病后,患者肠道微生物的构成发生了明显的改变,提示中草药也可能通过调节肠道微生物发挥其治疗效果。也有研究报道,灵芝多糖是通过调节肠道微生物群使小鼠达到减肥目的的^[59]。一项大规模的流行病学调查发现,婴幼儿服用益生菌植物乳杆菌可以明显地降低败血症所致的死亡率,但遗憾的是该研究没有明确阐明肠道微生物群变化与败血症预防的关系^[60]。

人一生中身体及其免疫系统反应变化较大^[61],体内微生物群也会随着人体生理的不同阶段而发生变化。如妇女怀孕期间,免疫反应是增强的,IL-6, IL-2, TNF γ 和TNF α 分泌是增加的。但是,如果孕期肥胖,免疫反应会更加强烈,增加更多细胞因子的分泌^[62];到老年时期,免疫系统也发生较大变化,如NLRP3炎症小体激活,自噬功能下降等。这些变化都与营养素的摄入和微生物群变化相关,因此,揭示营养素、微生物群和免疫互作的关系对于健康维护和疾病治疗具有重要意义。随着精准医学的发展,如果

把宿主基因信息、人体表型信息与微生物群、免疫和营养关联起来,就可以实现基因分型指导的精准营养目标。

肠道微生物群与机体互作构成了一个微生态平衡体系,这个体系的紊乱会导致机体长期低度慢性炎症,进而会导致各种疾病的发生;人体代谢及免疫反应的失衡,又进一步加剧了肠道微生物群的紊乱,最终导致疾病状态下的肠道微生物群紊乱谱,这些菌谱被称之为致病共栖菌谱(pathobionts),这里称为“菌谱”不仅仅指细菌的紊乱,其中还包括其他肠道微生物(古菌、真菌、病毒和原生生物)所构成的紊乱谱。因此,研究者对于疾病的认识需要从过去的单一病原(pathogen)因果关系转变到致病共栖菌谱的紊乱微生物群的角度来考虑疾病之诊断、预防、预后判定与治疗。这是一场医学革命的前奏,随着人类对微生物群与健康 and 疾病的认识,会孕育出一大批革命性的医学新方向与新技术。这也标志着微生物学的发展又迈入一个新的黄金时期。

4 肠道菌群、营养与健康

有关肠道菌群、膳食与健康的关系已有很多研究,也发表了很多综述,此文不做赘述^[6,10,63-68]。而营养不良与微生物群的关系则报道不多,研究者需要区分是能量摄入低还是微量元素摄入不足所致的营养不良。前者可以从体重下降观察到表型,而后者没有明显症状,也缺乏常规的客观测量指标^[21],也被定义为“隐性饥饿(hidden hunger, HH)”。HH对健康影响巨大,在临床症状出现前,主要表现是身体矮小,全世界有1.6亿儿童因此而发育迟缓^[21]。HH儿童常见腹泻,锌缺乏为主,还会导致其他微量元素的缺乏和肠道屏障功能受损。动物实验发现,补锌可以增加肠道微生物群的多样性,增加革兰氏阴性兼性厌氧菌和乳杆菌增加,产SCFAs也会增加^[47,69]。研究发现,缺铁性贫血妇女肠道中乳杆菌含量降低。铁转运蛋白存在于回肠和升结肠。在易消化的碳水化合物存在时,细菌发酵会产生丙酸,使铁吸收增加。由于乳杆菌可通过异型乳酸发酵途径将乳酸分解成短链(C2-C6)的SCFAs(如乙酸、丙酸等)^[70,71],因此,乳杆菌减少与铁缺乏有关系。

从母亲怀孕到婴儿出生后前两年约1000天是个体肠道微生物发育的关键期,在此期间,母亲的营养不仅会影响自身微生物群,还会影响婴儿的营养与

其肠道微生物群。表观遗传变化会对微生物群与宿主互作产生重要影响^[21]。叶酸是一种重要单碳源分子,是表观修饰甲基化反应中重要的甲基供体^[72]。维生素B12也是甲基化反应的甲基供体之一(还包括甜菜碱和胆碱)。研究发现,给予这两种维生素可导致人类某些特定位点的甲基化^[73],而营养不良会导致胰岛素样生长因子2甲基化降低^[74]。已有研究观察到给孕期小鼠补充甲基供体会引起新生小鼠肠道微生物群变化^[75]。在1000天的成长发育关键期内,如果维生素A和D,铁和锌补充不当,同时叶酸和维生素B12膳食不足,会严重影响微生物群的成熟,这种现象无论是在低收入国家还是高收入国家都很常见^[21]。

以环境性肠病(environmental enteropathy, EE)为例,该病又称为热带肠病(tropical enteropathy)。主要表现是肠壁结构受损,肠黏膜通透性增加,炎症,宏营养素和微营养素吸收不良,常由营养不良所致^[21]。营养不良还会导致肠道微生物群发育不成熟。这些异常现象交织在一起,导致了婴幼儿死亡率增加^[72]。动物实验发现,锌缺乏会导致微生物群紊乱,可能与EE密切相关^[48]。

人类已经进入一个可以通过饮食调节肠道菌群及其代谢谱(表2),进而实现健康的时代。但是,由于人肠道微生物群个体差异很大,每个人的最适饮食应该根据其微生物群来制定。在一项调查900人微生物

物群与饮食关系的研究中,Zeevi等人^[77]开发了一种机器学习算法来预测餐后血糖的个性变化,并在随后的验证试验中证明,个性化膳食干预可以把血糖调节至正常水平。另一项关于面包、血糖和肠道微生物群关系的研究也发现,仅仅通过微生物组数据分析就可以预测受试者对不同面包的血糖反应,建立合理的干预方案可以实现血糖的平稳^[78]。研究者仍需更多的研究来建立这种依据肠道微生物群数据分析预测模型的普适性、长久性及其临床效果。需要强调的是,膳食纤维是被忽视的健康肠道微生物群的关键营养素,仍需要严格的随机对照双盲临床观察来阐明膳食纤维等益生元对健康的影响^[76]。已有研究发现,膳食纤维的摄入可以改善糖尿病症状^[79]。药物和加工食物中的添加剂对肠道微生物群的影响同样需要引起重视,如合成膳食乳化剂聚山梨醇酯80(P80)和羧甲基纤维素(CMC)可以直接作用于人类微生物群,增加其促炎潜能(生物活性鞭毛蛋白水平升高)^[80]。

5 展望

为了利用肠道微生物群与膳食关系的知识发展安全、可靠、营养、健康有益且百姓可以负担的新食物,研究者还需要做到以下几点^[3]:(1)进一步鉴定人体一生中不同时期对维持健康重要的特定微生物群成员及其功能;(2)鉴定这些重要作用在不同地域人群中是否具有普适性;(3)阐明这些微生物群功能

表2 食物、营养和饮食方式通过影响肠道微生物群对人类健康的影响^[76]

Table 2 Effects of diet, nutrition and diet style on human health by gut microbiota^[76]

饮食成分	对肠道微生物组的作用	对肠道微生物组介导健康的影响
低FODMAP饮食 ^{a)}	增加放线菌门,而高FODMAP饮食则降低利用气体细菌的丰度	减少肠应急综合征症状
奶酪	增加双歧杆菌,其代谢产物对健康有益;减少拟杆菌和梭菌属细菌,它们的某些菌株与肠道感染有关	具有潜在抗病原菌感染作用,增加短链脂肪酸,并降低氧化三甲胺产生
纤维素和益生元	增加微生物群多样性和短链脂肪酸的产生	降低2型糖尿病和心血管疾病的发生
人工增甜剂 ^{b)}	变形菌门细菌及大肠杆菌、拟杆菌属、梭菌属过度生长,和需氧菌总数明显降低,且粪pH明显升高	诱发葡萄糖耐受
多酚(如来自茶、咖啡、草莓和蔬菜,如菊芋、橄榄和芦笋)	增加肠道屏障保护者(双歧杆菌和乳杆菌)、产丁酸细菌(栖粪球菌属、普氏栖粪杆菌和露丝柏瑞属),及普通拟杆菌和嗜黏蛋白阿克曼氏菌;降低产LPS菌(大肠杆菌和成团肠杆菌)	肠道微生物改变了多酚类物质的生物利用度,是代谢综合征标志物和心血管风险标志物降低
素食	人类肠道微生物组构成与多态性差异不是很显著,但与肉食饮食人群比较,代谢谱差异显著	某些研究发现素食比肉食对健康有益,而有些研究没有发现差异

a) FODMAP表示可发酵寡糖、二糖、单糖和多酚(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols); b) 除了人工增甜剂外,其他饮食成分都进行了人群的观察和干预的研究,且获支持结果

的特定干预策略的生物学影响。因此,需要深入研究食物对肠道微生物群的影响,及其互作的特定微生物群成员。食物中不同成分与微生物群的互作网络的构建是实现精准营养目标的关键基础性工作,只有这种微生物群“结构-功能”关系的揭示,才能促进“微生物群指导食物”(microbiota-directed foods)(MDFs)的研发^[3]。

目前宏基因组测序技术可以重构微生物组的基因序列,进而可以分析代谢通路,推测代谢功能。但是,这种推测还不能提供不同环境条件下的代谢变化。将来应加强体外培养单一细菌或混合菌群,在不同条件下,不同时间用质谱技术分析代谢产物谱的变化,研究哪种细菌与哪种代谢产物相关。这种体外模型的研究,应主要针对膳食成分(碳水化合物、蛋白质、脂质和氨基酸等)和内分泌物(黏液素等)开展代谢研究。但是,也必须清楚认识到,尽管可以从这种体外研究获得大量代谢数据,但不能完全代表体内的实际情况。利用高分辨质谱对体液(尿液、血浆和粪便滤液等)进行代谢谱分析,并结合高通量的宏基因组测序以及多变量计算机建模分析将是微生物群与人体代谢互作研究的挑战之一^[5]。

从进化的角度看,膳食纤维是维持肠道生态的祖先级的化合物,可以调节宏营养和宿主生理机能。因此,进一步通过从食物中提取或者选择性修饰与合成来发现新结构纤维素作为下一代益生元^[13],或者研究更合理的膳食纤维组合配方,才能更有效地调节肠道功能,甚至恢复肠道微生物组中即将消失的微生物。为很好地应对这一挑战,需要研究饮食-微生物组互作分子机制,以期发展精准营养干预和精准医学诊断与治疗,为更有效地逆转或控制慢性炎症所致慢性代谢综合征,时期发病率降低。

目前关于膳食、微生物群与肥胖的关系研究较多,但是低营养或营养不良和微生物群的关系研究报道缺乏。因此,强化微量元素(锌、维生素A和D等)

与微生物群关系的研究,将加强对低营养或营养不良与微生物群关系的理解,有助于开发更加精准的营养配方或食物,实现营养缺乏的矫正和逆转。即使研究微生物群和肥胖的关系,也应考虑营养不良或低下的问题,因为已有研究发现,肥胖不仅仅是营养过剩的问题,也和营养不良相关^[81]。

微生物组拥有多种特异性菌株(益生菌),其代谢产物(SCFAs、维生素、多不饱和脂肪酸、寡糖等)或分泌的蛋白质可以作为调节人体生理功能的关键调控因子,包括膳食益生元也参与了这个复杂的调控,但是其详细机制尚未阐明。因此,如同揭示细菌源色氨酸可以作为GPCR 5-HT₄受体配基发挥控制胃肠蠕动的研究那样^[14],阐明微生物组代谢产物及其分泌蛋白与宿主互作的分子机理,从而为精准营养干预、精准医学诊断和治疗奠定基础。

现在已经了解到服用益生菌对人类健康是有益的,一方面,肠道微生物影响人的能量代谢,饮食和医学治疗对肠道微生物群构成影响较大;另一方面,微生物群构成也影响化疗和放疗的效果,微生物组构成决定了葡萄糖响应,可以据此设计个性化的饮食。摄入膳食纤维影响肠道微生物群构成,对健康有益^[78]。但目前仍不清楚的是^[78],食物中的天然益生菌比添加的是否作用更好?是否需要预防性服用?微生物如何影响食物选择和食欲?食物中的低剂量抗生素是否影响人体健康?食物残留的杀虫剂对肠道微生物有何影响?有机食物是否对肠道微生物群更好?所有新药和食物化学成分是否需要肠道微生物群进行测试?由此可见,围绕肠道微生物、饮食与健康的研究还有很多未知因素需要科学家去探索 and 发现。

因此,肠道微生物群、膳食营养与健康关系的研究仍任重道远,需要详细研究其互作机制,为精准的营养干预调理微生态平衡,实现维持健康的目标奠定基础。

参考文献

- 1 Gilbert J A, Blaser M J, Caporaso J G, et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*, 2018, 24: 392–400
- 2 Lynch S V, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med*, 2016, 375: 2369–2379
- 3 Barratt M J, Lebrilla C, Shapiro H Y, et al. The gut microbiota, food science, and human nutrition: A timely marriage. *Cell Host Microbe*, 2017, 22: 134–141
- 4 Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*, 2016, 164: 337–340

- 5 Nicholson J K, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*, 2012, 336: 1262–1267
- 6 Kundu P, Blacher E, Elinav E, et al. Our gut microbiome: The evolving inner self. *Cell*, 2017, 171: 1481–1493
- 7 Wang J, Zheng J, Shi W, et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut*, 2018, 67: 1614–1625
- 8 van de Guchte M, Blottiere H M, Dore J. Humans as holobionts: Implications for prevention and therapy. *Microbiome*, 2018, 6: 81
- 9 Haag K L. Holobionts and their hologenomes: Evolution with mixed modes of inheritance. *Genet Mol Biol*, 2018, 41: 189–197
- 10 Bi Y, Qin N, Yang R. Human microbiota: A neglected “organ” in precision medicine. *Infect Dis Transl Med*, 2015, 1: 63–72
- 11 Moeller A H. The shrinking human gut microbiome. *Curr Opin Microbiol*, 2017, 38: 30–35
- 12 Cryan J F, Clarke G, Dinan T G, et al. A microbial drugstore for motility. *Cell Host Microbe*, 2018, 23: 691–692
- 13 Makki K, Deehan E C, Walter J, et al. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell Host Microbe*, 2018, 23: 705–715
- 14 Bhattarai Y, Williams B B, Battaglioli E J, et al. Gut microbiota-produced tryptamine activates an epithelial G-protein-coupled receptor to increase colonic secretion. *Cell Host Microbe*, 2018, 23: 775–785
- 15 Cohen L J, Esterhazy D, Kim S H, et al. Commensal bacteria make GPCR ligands that mimic human signalling molecules. *Nature*, 2017, 549: 48–53
- 16 Samuel B S, Shaito A, Motoike T, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 16767–16772
- 17 Ott S J, Musfeldt M, Wenderoth D F, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut*, 2004, 53: 685–693
- 18 Ley R E, Turnbaugh P J, Klein S, et al. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006, 444: 1022–1023
- 19 Dumas M E, Barton R H, Toye A, et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 12511–12516
- 20 Wang Z, Klipfell E, Bennett B J, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 2011, 472: 57–63
- 21 Biesalski H K. Nutrition meets the microbiome: Micronutrients and the microbiota. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1372: 53–64
- 22 Champagne C P, Tompkins T A, Buckley N D, et al. Effect of fermentation by pure and mixed cultures of *Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus helveticus* on isoflavone and B-vitamin content of a fermented soy beverage. *Food Microbiol*, 2010, 27: 968–972
- 23 Degnan P H, Taga M E, Goodman A L. Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology. *Cell Metab*, 2014, 20: 769–778
- 24 de Moreno de LeBlanc A, Levit R, Savoy de Giori G, et al. Vitamin producing lactic acid bacteria as complementary treatments for intestinal inflammation. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2018, 17: 50–56
- 25 Arezes J, Jung G, Gabayan V, et al. Hepcidin-induced hypoferremia is a critical host defense mechanism against the siderophilic bacterium *Vibrio vulnificus*. *Cell Host Microbe*, 2015, 17: 47–57
- 26 Allen R H, Stabler S P. Identification and quantitation of cobalamin and cobalamin analogues in human feces. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87: 1324–1335
- 27 Gomes-Neto J C, Round J L. Gut microbiota: A new way to take your vitamins. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15: 521–522
- 28 Gominak S C. Vitamin D deficiency changes the intestinal microbiome reducing B vitamin production in the gut. The resulting lack of pantothenic acid adversely affects the immune system, producing a “pro-inflammatory” state associated with atherosclerosis and autoimmunity. *Med Hypotheses*, 2016, 94: 103–107
- 29 Wjst M. Linking vitamin D, the microbiome and allergy. *Allergy*, 2017, 72: 329–330
- 30 Zhang Y, Ma C, Zhao J, et al. *Lactobacillus casei* Zhang and vitamin K2 prevent intestinal tumorigenesis in mice via adiponectin-elevated different signaling pathways. *Oncotarget*, 2017, 8: 24719–24727
- 31 Bashir M, Prietl B, Tauschmann M, et al. Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *Eur J Nutr*, 2016, 55: 1479–1489
- 32 Jin D, Wu S, Zhang Y G, et al. Lack of vitamin D receptor causes dysbiosis and changes the functions of the murine intestinal microbiome. *Clin Ther*, 2015, 37: 996–1009 e1007
- 33 Karl J P, Meydani M, Barnett J B, et al. Fecal concentrations of bacterially derived vitamin K forms are associated with gut microbiota composition but not plasma or fecal cytokine concentrations in healthy adults. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106: 1052–1061
- 34 Taylor S A, Green R M. Bile acids, microbiota and metabolism. *Hepatology*, 2018, 68: 1229–1231
- 35 Wahlstrom A, Kovatcheva-Datchary P, Stahlman M, et al. Crosstalk between bile acids and gut microbiota and its impact on farnesoid X receptor signalling. *Dig Dis*, 2017, 35: 246–250
- 36 Pean N, Doignon I, Tordjmann T. Gut microbiota and bile acids: An old story revisited (again). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2014, 38: 129–131

- 37 Nie Y F, Hu J, Yan X H. Cross-talk between bile acids and intestinal microbiota in host metabolism and health. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16: 436–446
- 38 Ikegami T, Honda A. Reciprocal interactions between bile acids and gut microbiota in human liver diseases. *Hepatol Res*, 2018, 48: 15–27
- 39 Trauner M, Fickert P, Tilg H. Bile acids as modulators of gut microbiota linking dietary habits and inflammatory bowel disease: A potentially dangerous liaison. *Gastroenterology*, 2013, 144: 844–846
- 40 Ocvirk S, O’Keefe S J. Influence of bile acids on colorectal cancer risk: Potential mechanisms mediated by diet-gut microbiota interactions. *Curr Nutr Rep*, 2017, 6: 315–322
- 41 Wahlstrom A, Sayin S I, Marschall H U, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab*, 2016, 24: 41–50
- 42 Devlin A S, Fischbach M A. A biosynthetic pathway for a prominent class of microbiota-derived bile acids. *Nat Chem Biol*, 2015, 11: 685–690
- 43 Jones B V, Begley M, Hill C, et al. Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 13580–13585
- 44 Holmes E, Loo R L, Stamler J, et al. Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure. *Nature*, 2008, 453: 396–400
- 45 Shen T D. Diet and gut microbiota in health and disease. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 2017, 88: 117–126
- 46 Sonnenburg J L, Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*, 2016, 535: 56–64
- 47 Starke I C, Pieper R, Neumann K, et al. The impact of high dietary zinc oxide on the development of the intestinal microbiota in weaned piglets. *FEMS Microbiol Ecol*, 2014, 87: 416–427
- 48 Mayneris-Perxachs J, Bolick D T, Leng J, et al. Protein- and zinc-deficient diets modulate the murine microbiome and metabolic phenotype. *Am J Clin Nutr*, 2016, 104: 1253–1262
- 49 Lü C H, Wang T, Regmi N, et al. Effects of dietary supplementation of selenium-enriched probiotics on production performance and intestinal microbiota of weanling piglets raised under high ambient temperature. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2015, 99: 1161–1171
- 50 Kasaikina M V, Kravtsova M A, Lee B C, et al. Dietary selenium affects host selenoproteome expression by influencing the gut microbiota. *FASEB J*, 2011, 25: 2492–2499
- 51 Hrdina J, Banning A, Kipp A, et al. The gastrointestinal microbiota affects the selenium status and selenoprotein expression in mice. *J Nutr Biochem*, 2009, 20: 638–648
- 52 Gil-Cardoso K, Gines I, Pinent M, et al. Effects of flavonoids on intestinal inflammation, barrier integrity and changes in gut microbiota during diet-induced obesity. *Nutr Res Rev*, 2016, 29: 234–248
- 53 Perez-Cano F J, Massot-Cladera M, Rodriguez-Lagunas M J, et al. Flavonoids affect host-microbiota crosstalk through TLR modulation. *Antioxidants (Basel)*, 2014, 3: 649–670
- 54 Biesalski H K, Nohr D. New aspects in vitamin A metabolism: The role of retinyl esters as systemic and local sources for retinol in mucous epithelia. *J Nutr*, 2004, 134: 3453S–3457S
- 55 Hayashi A, Mikami Y, Miyamoto K, et al. Intestinal dysbiosis and biotin deprivation induce alopecia through overgrowth of *Lactobacillus murinus* in mice. *Cell Rep*, 2017, 20: 1513–1524
- 56 Rebello D, Wang E, Yen E, et al. Hair growth in two alopecia patients after fecal microbiota transplant. *ACG Case Rep J*, 2017, 4: e107
- 57 Dobson A J, Ezcurra M, Flanagan C E, et al. Nutritional programming of lifespan by FOXO inhibition on sugar-rich diets. *Cell Rep*, 2017, 18: 299–306
- 58 Xu J, Lian F, Zhao L, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a chinese herbal formula. *ISME J*, 2015, 9: 552–562
- 59 Chang C J, Lin C S, Lu C C, et al. *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota. *Nat Commun*, 2015, 6: 7489
- 60 Panigrahi P, Parida S, Nanda N C, et al. A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural india. *Nature*, 2017, 548: 407–412
- 61 Zmora N, Bashiardes S, Levy M, et al. The role of the immune system in metabolic health and disease. *Cell Metab*, 2017, 25: 506–521
- 62 Macpherson A J, de Agüero M G, Ganai-Vonarburg S C. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17: 508–517
- 63 Robles Alonso V, Guarner F. Linking the gut microbiota to human health. *Br J Nutr*, 2013, 109(Suppl 2): S21–S26
- 64 Khan I, Yasir M, Azhar E I, et al. Implication of gut microbiota in human health. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, 13: 1325–1333
- 65 Fujimura K E, Slusher N A, Cabana M D, et al. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010, 8: 435–454

- 66 Janssen A W, Kersten S. The role of the gut microbiota in metabolic health. *FASEB J*, 2015, 29: 3111–3123
- 67 Singh Y, Hasnain S E. Holobionts: Emerging strategy for interventions against infectious diseases, metabolic disorders & cancer. *Indian J Med Res*, 2014, 140: 11–14
- 68 Rees T, Bosch T, Douglas A E. How the microbiome challenges our concept of self. *PLoS Biol*, 2018, 16: e2005358
- 69 Pieper R, Vahjen W, Neumann K, et al. Dose-dependent effects of dietary zinc oxide on bacterial communities and metabolic profiles in the ileum of weaned pigs. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2012, 96: 825–833
- 70 Jiang T, Savaiano D A. *In vitro* lactose fermentation by human colonic bacteria is modified by *Lactobacillus acidophilus* supplementation. *J Nutr*, 1997, 127: 1489–1495
- 71 Henningsson A, Björck I, Nyman M. Short-chain fatty acid formation at fermentation of indigestible carbohydrates. *Scand J Nutr/Naringsforskning*, 2001, 45: 165–168
- 72 Crider K S, Yang T P, Berry R J, et al. Folate and DNA methylation: A review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv Nutr*, 2012, 3: 21–38
- 73 Steegers-Theunissen R P, Obermann-Borst S A, Kremer D, et al. Periconceptional maternal folic acid use of 400 microg per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child. *PLoS One*, 2009, 4: e7845
- 74 Heijmans B T, Tobi E W, Stein A D, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 17046–17049
- 75 Nagy-Szakal D, Ross M C, Dowd S E, et al. Maternal micronutrients can modify colonic mucosal microbiota maturation in murine offspring. *Gut Microbes*, 2012, 3: 426–433
- 76 Valdes A M, Walter J, Segal E, et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*, 2018, 361: k2179
- 77 Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell*, 2015, 163: 1079–1094
- 78 Korem T, Zeevi D, Zmora N, et al. Bread affects clinical parameters and induces gut microbiome-associated personal glycemic responses. *Cell Metab*, 2017, 25: 1243–1253
- 79 Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*, 2018, 359: 1151–1156
- 80 Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, et al. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression *ex vivo* potentiating intestinal inflammation. *Gut*, 2017, 66: 1414–1427
- 81 Tzioumis E, Adair L S. Childhood dual burden of under- and overnutrition in low- and middle-income countries: A critical review. *Food Nutr Bull*, 2014, 35: 230–243

Summary for “人体肠道微生物群、营养与健康”

Human gut microbiota, nutrition and health

Yujing Bi & Ruifu Yang*

Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100071, China

* Corresponding author, E-mail: ruifuyang@gmail.com

Human gut microbiota is the complex community of microorganisms that live in the digestive tracts, including bacteria, archaea, virus, fungi and protists. These microorganisms coevolved together with human body for a long history, forming a balanced micro-ecosystem. Recent researches discovered the close association between gut microbiota and human health. The gut microbiota was thought to be the biggest endocrine “organ”, which keeps and restores human health by regulating its composition and structure. Dysregulation in the composition and diversity of microbiota (dysbiosis) is closely associated with diverse metabolism and immune disorders, such as diabetes, allergy, autoimmunity, and gastrointestinal inflammatory disorders. Thus, a balanced network between gut microbiota and human body will be of great help for diagnosis, treatment and prognosis in the field of precision medicine. Gut microbiota also interacts with diet to degrade nutrients and provide additional nutrients. Meanwhile, faecal bacteria can exert a fundamental role in modulating energy metabolism. Studies have shown that in obesity individuals, the gut microbiota composition can be significantly different from that of lean individuals, and that modifications of gut microbiota composition can be associated with increases or reductions of body weight and body mass index. On the other hand, gut bacteria were related with nutrients absorption. Such as, decreased abundance of *Lactobacillus* maybe relate with iron (Fe) deficiency, which indicated the intimate connection between gut microbiota and nutrients. Development of nutriology has contributed greatly to human health. A well-balanced diet is the basis for a healthy life. Both the western diet and special diets can have a relevant impact on the microbiome and promote the development of various diseases. An increasing in food-related disorders in recent years, largely associated with dramatic changes in food consumption trends and main nutrients. Nutrition has a very special influence on the microbiome as it is an important factor throughout age. Gut bacteria are specialized in the fermentation of various substrates, thus, complex diets can lead to a number of metabolic products, especially vitamins and SCFAs, which are important to human health. Dietary-associated changes in compositional and functional microbiota traits should be correlated with the health status for the future development of dietary recommendations and potential clinical interventions. We have realized the close relationship between human body, gut microbiota, nutrients and immunity, which will bring an unprecedented opportunity for developing precision nutrition. This review will focus on the gut microbiota, nutrition and health. Due to rapid advances in this inter-discipline, we here only choose several facets to discuss.

microbiota, nutrition, immunity, health, disease

doi: 10.1360/N972018-00641