

饮食、肠道微生物与健康的关系研究进展

朱莹莹, 李春保, 周光宏*

(南京农业大学 国家肉品质量安全控制工程技术研究中心, 江苏 南京 210095)

摘要: 肠道微生物是膳食与人体健康的桥梁, 与营养物质的吸收和代谢密切相关, 是人体重要的“微生物器官”。同时, 研究学者们也已经清楚地认识到这个重要的“微生物器官”与人体生理功能、健康和疾病关系密切, 对人体的重要性不容忽视。为此, 本文就近年来有关膳食对肠道微生物结构以及代谢产物影响的研究进行综述, 并介绍肠道微生物与人体生理功能及健康的关系, 旨在为未来研究饮食、肠道微生物与健康的关系提供参考。

关键词: 肠道微生物; 饮食; 健康; 代谢物; 代谢综合征; 肥胖

Advances in the Associations of Diet with Gut Microbiota and Human Health

ZHU Yingying, LI Chunbao, ZHOU Guanghong*

(National Center of Meat Quality and Safety Control, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China)

Abstract: The gut microbiota is a bridge between diet and human health, acting as an important “microbial organ” in the human body, and is related to nutrient absorption and metabolism. Meanwhile, researchers have already gained attention due to the important role of this “microbial organ” associated with health and disease as well as diverse physiological functions. In this paper, we summarize the effect of diet on the structure and metabolites of the gut microbiota, the relationship between the gut microbiota and physiological functions, and the association with the gut microbiota and human health. It could be helpful for us to understand the association of diet with the gut microbiota and human health.

Key words: gut microbiota; diet; health; metabolite; metabolic syndrome; obesity

中图分类号: TS201.4

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2015) 15-0234-06

doi:10.7506/spkx1002-6630-201515043

自人类基因组计划完成以来, 人体基因功能的研究已成为生命科学领域的研究热点。生物学家们曾经乐观地认为: 只要弄明白人类两万多个基因的功能, 人类生老病死之谜将会被揭开。但是, 越来越多的研究表明, 人体的生长发育和生理代谢, 人体对疾病的易感性以及对药物的耐受性都无法全部归属于自身的差异基因。这主要是因为人是由自身细胞和与人体共生微生物组成的“超级生物体 (superorganism)”^[1]。人体内的大量共生微生物是人体后天获得的一个非常重要的“器官”, 其中人体消化道是微生物重要的栖息场所。胃肠道各段都定殖有细菌, 但大肠是微生物最密集的地方, 微生物数量大约为 10^{14} 个, 是人体自身细胞数目的10倍; 微生物的基因总数多达300万个, 约为人体的150倍^[2], 具有人体自身无法具备的代谢功能, 肠道微生物可以发酵未消化的食物, 生成的代谢产物会对人体健康产生潜在影响, 是膳食与人体健康的重要桥梁, 是人体重要的“微生物器官”^[3]。近年来, 有关肠道微生物的研究已成为科

学家们关注的热点。本文就近年来有关饮食对肠道菌群结构的影响以及肠道微生物对人体健康的影响研究进行综述, 旨在为未来研究饮食、肠道微生物与健康的关系提供参考。

1 膳食对肠道微生物的影响

越来越多的研究表明, 食物的营养价值受宿主肠道菌群结构的影响, 但同时食物也会影响肠道微生物基因及其组成。食物经小肠消化后, 不能被小肠吸收的食物成分进入大肠后会被细菌代谢, 生成不同的代谢物, 不同的代谢底物的优势菌群有显著差异, 进而也会影响肠道菌群结构。

1.1 膳食对肠道菌群结构的影响

膳食组成会影响宿主肠道微生物组成。下面从膳食模式 (dietary pattern) 以及3个膳食的主要组成成分: 脂肪、蛋白质和糖类来阐述膳食对肠道菌群结构的影响。

收稿日期: 2014-10-08

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31471600)

作者简介: 朱莹莹 (1985—), 女, 博士研究生, 研究方向为肉品加工与质量控制。E-mail: yingy_zh@163.com

*通信作者: 周光宏 (1960—), 男, 教授, 博士, 研究方向为肉品加工与质量控制。E-mail: ghzhou@njau.edu.cn

1.1.1 膳食模式

膳食模式，又称膳食结构，与地域密切相关。Tyakht等^[4]对俄国人、美国人、丹麦人以及中国人的肠道菌群结构做了分析，发现差异显著，其中俄国人肠道中拟杆菌属和普氏菌属的含量相对其他国家居民较低，这主要是因为他们的膳食模式长期不同。de Filippo等^[5]对欧洲儿童及非洲儿童的肠道微生物进行了研究，发现菌群组成差异显著，欧洲儿童肠道内的普雷沃菌属相对非洲农村儿童更丰富。素食者和喜食肉者，其肠道菌群结构差异明显，素食者的肠道菌群是由产气荚膜梭菌（*Clostridium coccoides*）和多枝梭菌（*Clostridium ramosum*）为主^[6]，而长期高水平食肉者的肠道优势菌为普拉氏梭杆菌（*Feacalibacterium prausnitzii*）^[7]。Wu等^[8]研究表明人体肠道中核心主导菌群与膳食模式中的蛋白、脂肪和糖类成分的比例有关。Zhang Chenhong等^[9]研究发现节食与自由采食小鼠的肠道微生物结构存在显著差异，且节食小鼠寿命明显延长，与自由采食组相比，节食组小鼠肠道乳杆菌属数量显著提高。

1.1.2 脂肪

脂肪对肠道菌群结构的影响研究主要集中在高脂饮食上。Zhang Chenhong等^[10]对大鼠饲喂不同脂肪含量的饲料，发现大鼠肠道微生物结构发生了显著性变化，相对正常饮食，高脂饮食会降低拟杆菌门和双歧杆菌数量，增加

厚壁菌门和变形菌门数量。膳食中脂肪酸组成也会影响肠道菌群结构，Devkota等^[11]研究发现富含高饱和脂肪酸的膳食会改变肠道微生物组成，且促进了原本较低丰度的亚硫酸盐还原菌（sulphiteulphite reducing pathobiont）和沃氏嗜胆菌（*Bilophila wadsworthia*）的增殖。

1.1.3 蛋白质

目前，针对蛋白质对肠道菌群结构的影响主要集中在高蛋白水平和不同蛋白种类上。Lubbs等^[12]研究发现高蛋白日粮会增加肠道中大肠杆菌和梭菌的数量。Qi Hongwei等^[13]用不同蛋白作为唯一蛋白来源配制日粮饲喂大鼠14 d，发现不同来源蛋白对雄性大鼠（Sprague-Dawley rats）盲肠内容物中微生物组成有影响，与大豆蛋白和玉米蛋白相比，酪蛋白显著提高了大鼠肠道中乳酸菌和双歧杆菌数量。

1.1.4 糖类物质

无论是低糖饮食还是高糖饮食，均会影响肠道微生物结构。低糖饮食会改变肠道微生物结构，减少突变小鼠的肠道肿瘤数量，同时降低产丁酸微生物的水平^[14]，而高脂/高糖饮食会改变小鼠肠道菌群结构，促使小鼠发生肥胖^[15]。此外，膳食纤维在膳食中所占的比例大小会显著影响肠道微生物结构，高纤维饮食会增加肠道中双歧杆菌（*Bifidobacterium*）数量，而低纤维饮食会增加普氏菌属（*Bacteroidese prevotella*）数量^[16]。

表1 影响宿主健康的肠道微生物代谢产物^[17]
Table 1 Fermentation products from the gut microbiota that impact health^[17]

代谢产物	相关的肠道微生物	对宿主可能的影响
肠道微生物参与分解代谢得到的产物		
短链脂肪酸（short chain fatty acids, SCFAs） 来自碳水化合物（植物细胞壁多糖、抗性淀粉、 多糖、寡聚糖）	乙酸：肠道菌群的很多成员；丙酸：拟杆菌门（Bacteroidetes）和梭菌IX类 群（ <i>Clostridium</i> cluster IX），丙酸菌属（ <i>Propionibacterium</i> ）；丁酸盐：梭 菌XIVa和IV类群（ <i>F. prausnitzii</i> , <i>Eub. rectale</i> , <i>R. bromii</i> , <i>Roseburia</i> spp., <i>Anaerostipes</i> ）	甲酸：胆固醇的合成底物 乙酸盐/丙酸盐：肝脏糖异生的底物；抑制胆固醇合成 丁酸盐：肠道上皮细胞的主要能量来源；保持肠黏膜完整性，抑制肠癌和炎症
甲烷	产甲烷菌（ <i>Methanovibacter smithii</i> ）	可能会减缓肠运输速率
蛋白质异化代谢产物（氨、胺、酚、硫醇、吡 啶、亚硝基化合物、支链脂肪酸）	肠道菌群的很多成员	细胞毒性和遗传毒性，可能与儿童自闭症、结直肠癌的发生发展有关
硫化氢	硫酸盐还原菌：Desulfovibrio spp.和牛磺酸降解菌：Bilophila spp.	遗传毒性；腐蚀肠黏膜
次级胆酸（石胆酸、脱氧胆酸）	真杆菌（ <i>Eubacterium</i> spp.）和梭菌（ <i>Clostridium</i> spp.）	提高胆固醇含量；致癌、致突变
雌马酚	Adlercreutzia equofaciens和梭菌（ <i>Clostridium</i> spp.），Eggerthella spp.	抗氧化、抗炎、降低骨质流失；调节雌激素
肠道微生物参与合成的产物		
未知代谢产物	Faecalibacterium prausnitzii	通过阻断NF-κB激活途径抑制炎症
未知代谢产物	嗜酸乳杆菌（ <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM）	缓解肠道疼痛；诱导阿片和大麻素受体
VK ₂	脆弱拟杆菌（ <i>Bacteroides fragilis</i> ）；大肠杆菌（ <i>Escherichia coli</i> ）；丙酸菌 属（ <i>Propionibacterium</i> spp.）；真杆菌属（ <i>Eubacterium</i> spp.）；乳酸乳球菌 （ <i>Lactococcus lactis</i> ）；嗜柠檬酸明串球菌（ <i>Leuconostoc lactis</i> ）	调节骨质矿化和凝血机制
VB ₉	双歧杆菌（ <i>Bifidobacterium</i> spp.）	调节细胞生长和细胞增殖
VB ₁₂	罗伊氏乳杆菌（ <i>Lactobacillus reuteri</i> ）	刺激神经系统发育
共轭亚油酸	双歧杆菌（ <i>Bifidobacterium</i> spp.）和长双歧杆菌属（ <i>Bifidobacterium longum</i> ）	调节免疫系统，降低患代谢综合征的风险
γ-氨基丁酸	短乳杆菌（ <i>Lactobacillus brevis</i> ）；副干酪乳杆菌（ <i>Lactobacillus paracasei</i> ）	调节中枢神经系统，缓解低血压以及多尿症状
细菌细胞成分		
多聚糖A	脆弱拟杆菌（ <i>Bacteroides fragilis</i> ）	降低促炎因子水平，如TNF-α、IL-1β、IL-17；提高抗炎因子IL-10水平， 降低中性粒细胞渗透，抑制上皮细胞增生
脂多糖	革兰氏阴性菌	通过NF-κB细胞活性促进炎症反应；促进树突细胞成熟
胞壁酸	革兰氏阳性菌	调节促炎或抗炎免疫反应

1.2 膳食对肠道微生物代谢产物的影响

未消化的食物进入大肠后,可供微生物代谢使用,是肠道微生物的主要代谢底物,主要包括蛋白质、碳水化合物等。不同的微生物代谢物对人体健康会产生不同的影响。下面针对与人体健康相关的细菌代谢产物以及三大营养素对其产生的影响进行阐述。

1.2.1 细菌代谢产物

肠道细菌利用碳水化合物和蛋白质为底物进行厌氧发酵,生成的产物对人体正常的生理活动具有重要的意义, van Hylckama Vlieg等^[17]对其作了很好的总结,如表1所示。

1.2.2 蛋白质/氨基酸对肠道细菌代谢物的影响

肠道微生物发酵蛋白质/氨基酸,不仅会产生有利于肠道的代谢物,同样也会生成对人体健康不利的物质,不同蛋白对菌群发酵产物会产生影响。Shen Qing等^[18]使用不同方式烹饪不同肉类,用人体排泄物中的微生物进行体外发酵实验,结果发现无论是肉的种类还是肉的烹调方式都对微生物构成与发酵状况有影响。Macfarlane等^[19]研究发现肠道细菌发酵氨基酸和肽类物质的主要产物是乙酸、丙酸和丁酸,但同时会产生酚类和吲哚类等有害物质。用土豆蛋白代替酪蛋白,会增加肠道中支链脂肪酸的含量,这可能与蛋白质组成和消化率有关^[20]。

1.2.3 碳水化合物对肠道细菌代谢物的影响

肠道微生物发酵碳水化合物的产物主要是SCFAs,包括乙酸、丁酸和丙酸。与以蛋白质和脂肪为主要膳食成分的人群比较,在长期以糖类物质为主要膳食的人群中,其肠道微生物代谢产物中短链脂肪酸含量相对较高^[8]。以膳食纤维为主食的非洲儿童肠道细菌代谢产物中短链脂肪酸含量相对以高脂肪高蛋白为主食的欧洲儿童高^[5]。另外,有些碳水化合物不被人体分泌的消化酶所消耗,直接进入肠道,可以特异性地刺激对宿主健康有益的细菌生长或代谢活动,这些碳水化合物被称为“益生元”,如菊粉、抗性淀粉、寡聚糖等^[21]。

1.2.4 脂肪对肠道细菌代谢物的影响

高脂肪含量的食物富含磷脂酰胆碱及胆碱,肠道微生物能将其转化成三甲胺,氧化的三甲胺进入血液会造成动脉粥样硬化,从而引发心血管疾病^[22]。高脂低膳食纤维饮食的小鼠肠道微生物产短链脂肪酸能力远远低于低脂高膳食纤维饮食的小鼠^[23]。

2 肠道微生物与人体健康

肠道微生物是人体内最重要的微生物群落,其本身及其代谢产物共同参与机体的物质能量代谢及免疫调节,对人体健康起到至关重要的作用。下面就肠道微生物的生理功能以及肠道菌群失衡与疾病间的关系进行综述。

2.1 肠道微生物的生理功能

2006年美国基因组研究所首次对肠道微生物的基因功能进行了研究,发现肠道微生物基因组中富含参与碳水化合物、氨基酸、维生素等营养物质代谢的基因,其中大部分都是人体自身所不具备的^[24]。2007年日本学者曾报道成年人肠道微生物中富集的237个基因家族中,有25%与碳水化合物代谢有关。肠道微生物中的糖苷酶是降解食物中不能被消化吸收多糖发酵生成短链脂肪酸所必需的^[25],其产生的SCFAs不仅可通过G蛋白偶联受体43(G-protein-coupled receptor 43, GPR43)将信号传输给免疫细胞抑制炎症产生,还可作用于小肠末梢和结肠的L-肠内分泌细胞,调节激素胰高血糖素样肽1(glycagon like peptide 1, GLP-1)产生,增加胰岛素的分泌^[26],同时SCFAs可以通过抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)的活性来促进肠道内某些特异基因的表达,如肿瘤抑制基因^[27]。SCFAs中的丁酸盐是肠道上皮细胞的重要能源物质,且对肠道上皮细胞的发育有重要的影响^[28],可以降低炎症的发生、减轻氧化应激、提高肠屏障功能^[29];丙酸盐在调控血压上起到积极作用^[30]。另外,肠道微生物通过分解胆汁酸和甘氨酸的结合体改变胆汁酸在人体内的肝肠循环过程,从而调节脂肪和葡萄糖代谢^[31]。肠道微生物代谢物对人体健康产生有益影响的同时,也会对健康产生一些不利影响,如脂多糖(lipopolysaccharides, LPS),它是肠道内革兰氏阴性菌产生的一种内毒素,可以引起炎症反应,导致肥胖和胰岛素抵抗^[32]。

2.2 肠道微生物失衡与疾病

正常身体状态下,人体肠道微生物与人体内外环境间维持着动态平衡,一旦这种平衡被打破,将会严重影响人体健康,包括肠道疾病、代谢综合征等。下面对近几年来有关肠道微生物失衡与这几种疾病间关系的报道进行简单介绍。

2.2.1 肠道微生物与肠道疾病

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种肠道功能紊乱疾病,临床症状伴有慢性腹泻和腹痛。饮食与IBS关系密切,在以往的报道中发现IBS患者的饮食中缺少高纤维的食物,使得肠道微生物发酵产脂肪酸下降,而短链脂肪酸可以影响肠神经元,增加肠道动力,对IBS患者有益^[33]。IBS患者肠道内弯曲杆菌(*Campylobacter*)含量显著升高,占比达10%^[34],变性菌门含量的增加同时会导致厚壁菌门数量下降,影响人体健康^[35]。IBS患者肠道黏膜通透性会增加,而将正常小鼠体内肠道微生物转移到患有IBS的小鼠体内,会改变肠道黏膜通透性,使其往好的方向发展^[36]。

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性肠道炎症性疾病,其病因不明,主要包括

非特异性溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease)。Kaakoush等^[37]研究发现克罗恩病儿童患者体内厚壁菌门 (Firmicutes), 尤其是梭菌纲 (Clostridia) 数量显著下降, 而拟杆菌门 (Bacteroidetes) 和变形菌门 (Proteobacteria) 比例上升。D'Argenio等^[38]将正常菌群转移到克罗恩病患者体内, 成功治愈该患者。van Nood等^[39]将患者儿子的粪便混合物直接注射到患者的十二指肠内, 成功通过肠道菌群取代的方法治愈了艰难梭菌导致的肠道疾病。

结肠癌的发病率逐年上升, 是一种非感染性肠道疾病。Wang Tingting等^[40]研究发现结肠癌患者与健康志愿者肠道内的菌群结构差异显著, 其产丁酸的细菌数量相对健康者有所减少。Bäckhed等^[41]研究发现抗生素和低糖饮食会减少突变小鼠的肠道肿瘤数量, 同时降低了产丁酸微生物的水平 (丁酰辅酶A转移酶基因拷贝数降低), 而当改变饮食使抗生素治疗组小鼠产丁酸水平增加时, 它的细胞增殖和肿瘤数量均会增加。

2.2.2 肠道微生物与代谢综合征

代谢综合征是以肥胖为中心, 生理代谢层面的危险因素聚集的现象, 从而导致患Ⅱ型糖尿病和心血管疾病的风险增加。这些危险因素包括高血压、血脂异常、胰岛素抵抗以及非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 等。

随着社会经济的发展, 人们生活水平的提高, 代谢综合征的发病率呈现逐年上升的趋势, 其中肥胖是代谢综合征迅速发展的代表。肥胖与肠道微生物密切相关, 对此Gordon教授课题组做了很系统的研究。早在2004年, 他就提出“肠道微生物是调节脂肪储存的环境因素”^[41]。2006年, 其课题组成员研究发现肥胖小鼠与体质量正常小鼠肠道内拟杆菌门 (Bacteroidetes) 和硬壁菌门 (Firmicutes) 相对丰度存在较大差异; 且将肥胖小鼠的肠道微生物移植到无菌的体质量正常小鼠肠道内, 会导致正常小鼠出现肥胖的症状^[42]。2009年, 其课题组研究了一对表型差异的双胞胎个体 (其中一个苗条, 另一个肥胖) 肠道菌群结构, 发现她们肠道微生物的核心菌群差异显著^[43]。2013年, Gordon教授课题组成员将这对同卵双胞胎的肠道菌群移植到体质量正常的无菌小鼠体内, 发现接受瘦者的小鼠体质量正常, 而接受胖者的则出现肥胖症状^[23]。肥胖个体肠道微生物更易发酵膳食中宿主无法消化的多糖, 生成易于被肠道细胞吸收的单糖和SCFAs, 进而进入肝脏中转化脂质; 同时肠道微生物可以帮助宿主摄取能量、调控宿主脂肪代谢基因*Fiaf*的表达, 造成脂肪过度积累^[44]。

糖尿病是一种因胰岛素分泌或作用缺陷而导致的一系列临床综合征, 它的患病率与饮食习惯及肠道菌群结构密切相关。Gordon教授课题组^[39,41-42,45]研究了高糖饮食

对普通小鼠和无菌小鼠健康的影响, 发现与无菌小鼠相比, 正常小鼠的食物消耗量减少, 而体脂含量增加, 且出现胰岛素抵抗; 无菌小鼠即使食用高糖高脂饮食, 也能抵御肥胖和胰岛素抵抗的发生; 若将普通正常小鼠的肠道菌群移植到无菌小鼠体内, 会导致无菌小鼠进食量减少, 但体脂含量增加, 同时出现甘油三酯增多、胰岛素抵抗现象。2012年, 华大基因研究院^[2]完成了肠道微生物与Ⅱ型糖尿病的宏基因组关联分析, 发现中国人群中Ⅱ型糖尿病患者均伴有中等程度的肠道微生态紊乱现象发生, 且表现出产丁酸细菌种类的缺乏。

NAFLD是代谢综合征的并发症之一, 其发病率也与肠道微生物密切相关。肠道细菌中的革兰氏阴性菌会促进胰岛素抵抗、增加内源性乙醇生成、诱导胆碱缺乏, 这些都与NAFLD发病率密切联系^[46]; 肠道微生物产生的乙醇增加了肠道黏膜通透性, 诱导胆碱缺乏, 增加NAFLD患病风险; 另外, 肠道微生物是Toll样受体的重要来源, Toll样受体能刺激肝细胞产生炎症细胞因子, 诱发NAFLD^[47]。

3 结 语

肠道微生物在人体中发挥重要作用, 其组成及代谢物与人体健康状况密切相关。它不仅影响着食物消化、营养吸收, 同时具有调节宿主代谢及免疫系统等生理功能。人们已经清楚的认识到, 人体自身的代谢不仅仅受自身基因控制, 更受肠道微生物调控。人们对健康饮食要求越来越高, 在膳食与健康的关系中, 肠道微生物这个桥梁作用也越来越受到重视。

随着人类基因组计划的展开, 近几年来已得到海量的肠道微生物数据和信息, 生物学家们越来越重视对肠道微生物这个“微生物器官”的研究, 但目前组学技术所产生的海量数据的处理方法仍有一定的缺陷, 如何从这些庞大的数据中挖掘出有意义的数据来解释问题和解决问题仍存在进一步发展空间。未来对肠道微生物这一复杂体系的解释和信息挖掘最有效的手段应该是借助生物大数据, 结合临床经验及相关文献建立完整的知识体系, 并在此基础上构建对应知识库 (如肠道微生物代谢物库、基因调控库等)。

肠道微生物与人体健康关系密切, 肠道微生物失衡会导致多种疾病的发生。影响肠道微生物结构的因素有很多, 但最主要的影响因素是饮食。未被胃肠道消化的饮食进入到后肠 (盲结肠) 供微生物发酵, 会产生对人体健康有益 (如短链脂肪酸) 或有害 (如脂多糖、苯酚等) 的物质; 同时也会改变肠道微生物结构, 进一步影响人体健康。但目前就饮食对肠道菌群及其代谢产物的影响研究甚浅, 针对这些影响与人体健康关系的研

究更是少之又少。相信在不久的将来,人们就膳食如何调节肠道菌群结构及其代谢产物的作用机制上会有新突破;在健康调控或疾病的治疗上,通过膳食改变肠道微生物结构及其代谢产物或许会是研究学者们的一种新思路。

参考文献:

- [1] LEDERBERG J. Infectious history[J]. Science, 2000, 288: 287-293.
- [2] QIN Junjie, LI Yingrui, CAI Zhiming, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. Nature, 2012, 490: 55-60.
- [3] O'HARA A M, SHANAHAN F. The gut flora as a forgotten organ[J]. EMBO Reports, 2006, 7(7): 688-693.
- [4] TYAKHT A V, KOSTRYUKOVA E S, POPENKO A S, et al. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia[J]. Nature Communications, 2013, 4: 1-9. doi: 10.1038/ncomms3469.
- [5] de FILIPPO C, CAVALIERI D, di PAOLA M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010, 107(33): 14691-14696.
- [6] HAYASHI H, SAKAMOTO M, BENNO Y. Fecal microbial diversity in a strict vegetarian as determined by molecular analysis and cultivation[J]. Microbiology and Immunology, 2002, 46(12): 819-831.
- [7] MUELLER S, SAUNIER K, HANISCH C, et al. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2006, 72(2): 1027-1033.
- [8] WU G D, CHEN Jun, HOFFMANN C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes[J]. Science, 2011, 334: 105-108.
- [9] ZHANG Chenhong, LI Shoufeng, YANG Liu, et al. Structural modulation of gut microbiota in life-long calorie-restricted mice[J]. Nature Communications, 2013, 4: 1-10. doi: 10.1038/ncomms3163.
- [10] ZHANG Chenhong, ZHANG Menghui, PANG Xiaoyan, et al. Structural resilience of the gut microbiota in adult mice under high-fat dietary perturbations[J]. The ISME Journal, 2012, 6(10): 1848-1857.
- [11] DEVKOTA S, WANG Yunwei, MUSCH M W, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL-10^{-/-} mice[J]. Nature, 2012, 487: 104-108.
- [12] LUBBS D C, VESTER B M, FASTINGER N D, et al. Dietary protein concentration affects intestinal microbiota of adult cats: a study using DGGE and qPCR to evaluate differences in microbial populations in the feline gastrointestinal tract[J]. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 2009, 93(1): 113-121.
- [13] QI Hongwei, XIANG Zhentian, HAN Guoquan, et al. Effects of different dietary protein sources on cecal microflora in rats[J]. African Journal of Biotechnology, 2011, 10(19): 3704-3708.
- [14] BELCHEVA A, IRRAZABAL T, ROBERTSON S J, et al. Gut microbial metabolism drives transformation of msh2-deficient colon epithelial cells[J]. Cell, 2014, 158(2): 288-299.
- [15] PARKS B W, NAM E, KOSTEM E, et al. Genetic control of obesity and gut microbiota composition in response to high-fat, high-sucrose diet in mice[J]. Cell Metabolism, 2013, 17(1): 141-152.
- [16] CONNOLLY M L, LOVEGROVE J A, TUOHY K M. *in vitro* evaluation of the microbiota modulation abilities of different sized whole oat grain flakes[J]. Anaerobe, 2010, 16(5): 483-488.
- [17] van HYLCKAMA VLIEG J E, VEIGA P, ZHANG C, et al. Impact of microbial transformation of food on health-from fermented foods to fermentation in the gastro-intestinal tract[J]. Current Opinion in Biotechnology, 2011, 22(2): 211-219.
- [18] SHEN Qing, CHEN Yinan, TUOHY K M. A comparative *in vitro* investigation into the effects of cooked meats on the human faecal microbiota[J]. Anaerobe, 2010, 16(6): 572-577.
- [19] MACFARLANE G, ALLISON C. Utilisation of protein by human gut bacteria[J]. FEMS Microbiology Letters, 1986, 38(1): 19-24.
- [20] le LEU R K, YOUNG G P. Fermentation of starch and protein in the colon: implication for genomic instability[J]. Cancer Biology & Therapy, 2007, 6(2): 259-260.
- [21] GEURTS L, NEYRINCK A M, DELZENNE N M, et al. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics[J]. Beneficial Microbes, 2014, 5(1): 1-15.
- [22] TANG W H, WANG Zeneng, LEVISON B S, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk[J]. New England Journal of Medicine, 2013, 368(17): 1575-1584.
- [23] RIDAURA V K, FAITH J J, REY F E, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice[J]. Science, 2013, 341: 1069-1070.
- [24] GILL S R, POP M, DEBOY R T, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome[J]. Science, 2006, 312: 1355-1359.
- [25] BÄCKHED F. Gut microbiota in metabolic syndrome[M]. Switzerland: Springer International Publishing, 2014: 171-181.
- [26] MASLOWSKI K M, VIEIRA A T, KRANICH J, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43[J]. Nature, 2009, 461: 1282-1286.
- [27] SINAC G O, FORSTER M, TILL A, et al. G protein-coupled receptor 43 is essential for neutrophil recruitment during intestinal inflammation[J]. The Journal of Immunology, 2009, 183(11): 7514-7522.
- [28] PRYDE S E, DUNCAN S H, HOLD G L, et al. The microbiology of butyrate formation in the human colon[J]. FEMS Microbiology Letters, 2002, 217(2): 133-139.
- [29] HAMER H M, JONKERS D, VENEMA K, et al. Review article: the role of butyrate on colonic function[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2008, 27(2): 104-119.
- [30] PLUZNICK J L, PROTZKO R J, GEVORGYAN H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013, 110(11): 4410-4415.
- [31] SWANN J R, WANT E J, GEIER F M, et al. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011, 108(Suppl 1): 4523-4530.
- [32] ZHAO Liping. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality[J]. Nature Reviews Microbiology, 2013, 11(9): 639-647.
- [33] SHEPHERD S J, LOMER M C, GIBSON P R. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders[J]. The American Journal of Gastroenterology, 2013, 108(5): 707-717.
- [34] SWAN C, DUROUDIER N P, CAMPBELL E, et al. Identifying and testing candidate genetic polymorphisms in the irritable bowel syndrome (IBS): association with TNF SF15 and TNF- α [J]. Gut, 2013, 62(7): 985-994.
- [35] ZENEWICZ L A, YIN X, WANG G, et al. IL-22 deficiency alters colonic microbiota to be transmissible and colitogenic[J]. The Journal of Immunology, 2013, 190(10): 5306-5312.

- [36] CROUZET L, GAULTIER E, DEL'HOMME C, et al. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota[J]. *Neurogastroenterology and Motility*, 2013, 25(4): e272-e282.
- [37] KAAKOUSH N O, DAY A S, HUINAO K D, et al. Microbial dysbiosis in pediatric patients with Crohn's disease[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2012, 50(10): 3258-3266.
- [38] D'ARGENIO V, PRECONE V, CASABURI G, et al. An altered gut microbiome profile in a child affected by Crohn's disease normalized after nutritional therapy[J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2013, 108(5): 851-852.
- [39] van NOOD E, VRIEZE A, NIEUWDORP M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*[J]. *New England Journal of Medicine*, 2013, 368(5): 407-415.
- [40] WANG Tingting, CAI Guoping, QIU Yunping, et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers[J]. *The ISME Journal*, 2012, 6(2): 320-329.
- [41] BÄCKHED F, DING H, WANG T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004, 101(44): 15718-15723.
- [42] TURNBAUGH P J, LEY R E, MAHOWALD M A, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. *Nature*, 2006, 444: 1027-1031.
- [43] TURNBAUGH P J, HAMADY M, YATSUNENKO T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins[J]. *Nature*, 2009, 457: 480-484.
- [44] SANZ Y, SANTACRUZ A. Evidence on the role of gut microbes in obesity[J]. *Revista Española de Obesidad*, 2008, 6(5): 256-263.
- [45] BÄCKHED F, MANCHESTER J K, SEMENKOVICH C F, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, 104(3): 979-984.
- [46] ABU-SHANAB A, QUIGLEY E M. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2010, 7(12): 691-701.
- [47] MIURA K, OHNISHI H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *World Journal of Gastroenterol*, 2014, 20(23): 7381-7391.