

肠道微生物临床精准干预的研究进展

赵怡, 许翠萍

(山西医科大学第一医院消化内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 肠道微生物; 精准干预; 新靶点

[摘要] 肠道微生物的组成和功能与宿主遗传和环境因素相关。肠道微生物失调常导致营养不良、肥胖症、糖尿病等疾病的发生。高通量测序和宏基因组学等新技术的不断开发和应用使肠道微生物成为临床精准干预的新靶点,然而在干预过程中常会发生明显的肠道微生物失衡,提示在临床实践中必须考虑到目标人群的适应证,慎重选择肠道微生物的干预策略。本文就肠道微生物组成与功能、临床精准干预新靶点、措施及前景进行综述。

[中图分类号] R57

[文献标识码] A

Research progress on clinical precise intervention of intestinal microorganism

ZHAO Yi, XU Cuiping

(Department of Gastroenterology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] intestinal microorganisms; accurate intervention; new target

[ABSTRACT] The composition and function of intestinal microorganisms are related to host genetic and environmental factors. Intestinal microbiota often causes malnutrition, obesity and diabetes. With the continuous development and application of new technologies such as high-throughput sequencing and metagenomics, intestinal microbiota has become a new target for clinical precise intervention. However, obvious imbalance of intestinal microbiota often occurs in the process of intervention, which indicates that the indications of target population must be considered in clinical practice, and the intervention strategy of intestinal microbiota must be carefully selected. This article reviews the composition and function of intestinal microorganisms, new targets, measures and prospects of clinical precise intervention.

肠道微生物具有与内分泌器官相似的功能,对宿主生理代谢起到重要的调节作用^[1-2]。肠道微生物失调严重影响宿主代谢和生理过程,最终导致宿主代谢紊乱^[3]。通过饮食及运动干预、补充益生菌及益生元、粪菌移植等干预手段平衡肠道微生物,可以有效调节人体的新陈代谢、免疫反应和维持肠道屏障结构等复杂的生理过程,改善宿主代谢状态。

1 肠道微生物的形成及功能

人类在出生后,来自母亲或环境的大多数微生物开始定植于肠道,其种类与分娩方式、喂养方式、生活方式、药物和宿主遗传相关^[4]。Rajilic-Stojanovic 等^[5]总结了人类肠道微生物群共同的特征:出生后,肠道中大肠埃希菌和肠球菌最先被检测到;母乳喂养阶段,肠道中双歧杆菌和乳酸杆菌

占优势;断奶后,多种细菌在肠道内完成定植,肠道微生物群的体积和多样性达到与成年机体相同的水平。高通量和宏基因组学的测序结果发现,定植于肠道的微生物数量超过了人体自身细胞的 10 倍以上,具有数量大、品种多、功能复杂和动态多变的特点。由于肠道 pH 值、底物浓度、氧化还原电位、电子活性的变化,不同解剖区域之间的微生物数量不同,如胃中的微生物少于小肠和大肠,揭示了肠道微生物与人体新陈代谢之间复杂的关系^[6]。

肠道微生物能促进宿主肠道组织的发育成熟与免疫防御,参与宿主的食物消化与营养物质的吸收,合成必需氨基酸和维生素,调节脂肪代谢,产生与宿主环境相互作用的小分子,调节肠道内分泌功能和神经信号传导,改变药物药理作用,影响新陈代谢,排除毒素和产生影响宿主生理功能的多种化合物^[4]。理想状态下,人类宿主与其复杂的肠道微

[收稿日期] 2020-11-29

[修回日期] 2021-06-05

[作者简介] 赵怡,硕士研究生,研究方向为肠道微生态的基础与临床研究,E-mail 为 Zhaoyi012397@163.com。通信作者许翠萍,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向为肠道微生态的基础与临床研究,E-mail 为 cuipingxu@hotmail.com。

生物和谐共存,宿主的肠道为微生物群提供生长场所和营养物质,而肠道微生物群的存在维持了宿主肠道组织的免疫系统发育与其他生理功能。宿主与肠道微生物群“和谐一致,协调行动”对人类的正常发育和身心健康至关重要。然而,药物、感染、老龄化、生活方式、手术和营养不良等常常引起肠道微生物生态失调。

2 临床精准干预新靶点

肠道微生物作为独特的微生物器官,参与调节宿主的消化吸收、能量代谢、免疫反应等过程,其与宿主长期协同进化、相互适应以达到动态平衡^[7]。若外环境改变,肠道微生物与宿主之间的平衡被打破,肠道微生物结构由生理性组合转变为病理性组合,肠道抵御病原体的能力下降,进而导致营养不良、肥胖、糖尿病等疾病的发生^[8]。饮食结构不当导致肠道微生物群组成和比例异常,可能成为肥胖、高血压病、糖尿病、冠心病、脑血管意外、胰岛素抵抗、非酒精性脂肪性肝病等代谢性疾病的诱因^[9]。Yuan 等^[10]在非酒精性脂肪肝患者中发现大量产乙醇的肠道微生物,并分离出与疾病相关的肺炎克雷伯菌。从微生物组层面探索人体微生物与多种慢性疾病发生发展的关系,寻找多种疾病早期诊断的生物标志和治疗的潜在靶标,开发以微生物为靶点的新型药物,将可能对目前严重感染性疾病和多种慢性疾病的治疗产生重大影响^[11]。

高通量测序与宏基因组学的发展,使肠道微生物的组成和功能逐渐明确,诸多学者开始从微生物学角度探索与肠道微生物生态失衡相关疾病的治疗^[12]。Koh 等^[13]分析鉴定出 42 株产生丙酸咪唑的肠道微生物,其中 28 株在 T2DM 患者体内富集,推测出丙酸咪唑能够促进 2 型糖尿病的发生。如果能够采用相应微生态制剂抑制上述 42 株微生物的生长,则可能起到降低 T2DM 风险的作用。

临床上以调节肠道微生物为治疗手段的疾病,在干预过程中常会发生明显的肠道微生物失衡。Suez 等^[14]发现,益生菌明显推迟了宿主的粪便和肠黏膜微生物的重建及宿主转录组的恢复,且使其难以完全复原,其诱导的微生物抑制作用与乳杆菌属分泌的可溶因子有关。因此,在临床实践中必须考虑到目标人群的适应证,慎重选择肠道微生物的调节策略,尽可能地做到精准干预。

3 临床精准干预措施

3.1 饮食或运动干预

饮食与肠道微生物之间存在着互惠关系,高饱和脂肪或单不饱和脂肪的饮食对微生物群有负面影响,而多不饱和脂肪的饮食似乎是中性的。同样,高多糖饮食干预导致肠道微生物改变,这与粪便、血清或尿液中短链脂肪酸水平的增加、体质量的减轻以及细胞因子和代谢组分分布的改善有关^[15-17]。运动干预体现了肠道微生物的适应性变化,在某些情况下,可以增强乳酸、支链氨基酸的分解能力,增加合成短链脂肪酸和改善心肺健康和胰岛素敏感性的潜力。

3.2 益生菌干预

当给予足量益生菌时,可赋予宿主健康^[18]。在超重或肥胖的儿童中,富含低聚果糖的菊粉益生菌可以改变肠道微生物,并适度减轻体质量、肥胖和炎症标志物。益生菌通过调节免疫功能、产生有机酸和抗菌化合物、与常驻微生物群相互作用、改善肠道屏障完整性和酶形成等多种方式而发挥作用^[19]。

3.3 益生元干预

益生元通过刺激胃肠道中有益菌的生长和活性,从而赋予宿主健康^[20]。通过拮抗和竞争上皮黏附和营养物质等机制,使肠道微生物群成为病原体的屏障。短链脂肪酸为碳水化合物代谢的最终产物,被宿主用作能量来源,主要包括:乙酸、丁酸和丙酸^[21]。由于碳水化合物的发酵,双歧杆菌或乳酸杆菌可能产生一些化合物,抑制胃肠道病原体的发展,以及降低肠道 pH 值^[22]。

3.4 粪菌移植

粪菌移植是将健康捐助者粪便中的微生物通过结肠镜、口服胶囊及灌肠三种给药方式植到患者胃肠道中,以恢复患者正常的肠道微生物,从而起到治疗疾病的作用。粪菌移植可影响代谢综合征和恶性肿瘤等多种慢性疾病的病程。关于饮食对粪菌移植定植和存活的重要性、供体粪便的最佳厌氧处理、供体与受体之间的免疫相容性等相关知识缺乏报道。

4 发展前景

噬菌体、细菌基因工程与个性化微生物操作也可成为疾病治疗的选择。噬菌体具有细菌分类群

的高特异性、细菌共适应的耐药性较低和易于廉价生产等优点^[23],但仍存在重要的弊端,主要是可诱发脓毒性/毒性休克相关的法律和道德方面的问题。细菌基因工程与个性化微生物操作的疗效不仅取决于微生物特征,还取决于宿主遗传和表观遗传背景^[24]。对这种生物“黑洞”的有限认识,为未来的微生物-生态学以及应用新技术来精确操纵微生物群带来了极大的挑战^[25]。

人类微生物组计划、人类肠道宏基因组学项目伴随着目前高通量测序技术、肠道微生物代谢组学技术、大数据分析技术等研究分析技术手段的应用,肠道微生物与人体健康的研究,逐渐揭开了诸如炎症性肠病、功能性便秘、糖尿病、高血压病、癌症和抑郁症等临床重大疾病与肠道微生物的关系。

[参考文献]

- [1] 王天威, 曹艳红, 杨果, 等. 乳酸菌对青贮品质及草食家畜健康的影响[J]. 中国科学(生命科学), 2020, 50(9): 35-46.
- [2] CLARKE G, STILLING R M, KENNEDY P J, et al. Minireview: gut microbiota; the neglected endocrine organ[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(8): 1221-1238.
- [3] LEE C J, SEARS C L, MARUTHUR N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1461(1): 37-52.
- [4] LYNCH S V, PEDERSEN O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(24): 2369-2379.
- [5] RAJILIC-STOJANOVIC M, DE VOS W M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2014, 38(5): 996-1047.
- [6] WANG W L, XU S Y, REN Z G, et al. Application of metagenomics in the human gut microbiome[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(3): 803-814.
- [7] OKUMURA R, TAKEDA K. Maintenance of intestinal homeostasis by mucosal barriers[J]. *Inflamm Regen*, 2018, 38(1): 5-12.
- [8] 周月, 杜珊, 陈斌. 肠道微生态失衡理论的研究现状[J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14(7): 867-868.
- [9] 韩晓云, 邓红, 蔡艳, 等. 肠道微生物与慢性病[J]. 中国微生物生态学杂志, 2009, 21(11): 1039-1042.
- [10] YUAN J, CHEN C, CUI J, et al. Fatty liver disease caused by high-alcohol-producing klebsiella pneumonia[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(4): 675-688.
- [11] 蒋建文, 李兰娟. 人体微生态与疾病的研究现状和展望[J]. 传染病信息, 2016, 29(5): 257-263.
- [12] 叶辉, 邹灿, 胡阳黔. 粪菌移植在顽固性便秘中的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(11): 1759-1760.
- [13] KOH A, MOLINARO A, STÅHLMAN M, et al. Microbially produced imidazole propionate impairs insulin signaling through mTORC1[J]. *Cell*, 2018, 175(4): 947-961.
- [14] SUEZ J, ZMORA N, ZILBERMAN-SCHAPIRA G, et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT[J]. *Cell*, 2018, 174(6): 1406-1423.
- [15] DIETERICH W, SCHUPPAN D, SCHINK M, et al. Influence of low FODMAP and gluten-free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non-celiac gluten sensitivity [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(2): 697-707.
- [16] HANSEN L B S, ROAGER H M, SØNDERTOFT N B, et al. A low-gluten diet induces changes in the intestinal microbiome of healthy Danish adults[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4630.
- [17] ROAGER H M, VOGT J K, KRISTENSEN M, et al. Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: a randomised cross-over trial[J]. *Gut*, 2019, 68(1): 83-93.
- [18] HILL C, GUARNER F, REID G, et al. Expert consensus document. the international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8): 506-514.
- [19] SANDERS M E, MERENSTEIN D J, REID G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(10): 605-616.
- [20] GIBSON G R, HUTKINS R, SANDERS M E, et al. Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(8): 491-502.
- [21] ALVAREZ-CURTO E, MILLIGAN G. Metabolism meets immunity: the role of free fatty acid receptors in the immune system[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 114: 3-13.
- [22] GRAJEK W, OLEJNIK A, SIP A. Probiotics, prebiotics and antioxidants as functional foods [J]. *Acta Biochim Pol*, 2005, 52(3): 665-671.
- [23] RODIÑO-JANEIRO B K, VICARIO M, ALONSO-COTONER C, et al. A review of microbiota and irritable bowel syndrome: future in therapies[J]. *Adv Ther*, 2018, 35(3): 289-310.
- [24] KURILSHIKOV A, WIJMEGA C, FU J, et al. Host genetics and gut microbiome: challenges and perspectives[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(9): 633-647.
- [25] FISCHETTI V A, NELSON D, SCHUCH R. Reinventing phage therapy: are the parts greater than the sum? [J]. *Nat Biotechnol*, 2006, 24(12): 1508-1511.

(此文编辑 蒋湘莲)