

doi:10.3969/j.issn.2095-6002.2015.06.001

文章编号:2095-6002(2015)06-0001-06

引用格式:陈卫. 肠道菌群:膳食与健康研究的新视角[J]. 食品科学技术学报, 2015, 33(6):1-6.



CHEN Wei. Gut microbiota—a new concern on health regulation[J]. Journal of Food Science and Technology, 2015, 33(6):1-6.

肠道菌群:膳食与健康研究的新视角

陈 卫

(江南大学 食品学院/食品科学与技术国家重点实验室, 江苏 无锡 214122)

摘 要:近年来,随着“人类微生物组计划”、“肠道元基因组计划”等研究项目的开展,人类对肠道菌群的关注达到了空前的高度。随着对其结构和功能的不断挖掘,人们发现肠道菌群与宿主健康密切相关,甚至被认为是“被忽略的人体器官”。最新的研究报道表明,包括帕金森病、乳腺癌、艾滋病、肝硬化、肾病、关节炎、糖尿病等在内的疾病都与肠道微生物结构异常相关;同时最近有很多研究从肠道菌群的角度关注了食品甜味剂、食品乳化剂、节食等因素对机体的影响;另外,肠道菌群也已成为我们阐释益生菌、益生元、微量元素、多酚化合物等膳食因子调控健康研究的着眼点。可以预见,随着肠道微生物研究方法和手段的不断发展,肠道菌群有可能成为多种疾病预测诊断的标志物;同时,许多人类疾病的发病机制及干预机制、食物保健功能等将有可能通过肠道微生物理论而得到更好地诠释和补充。

关键词: 肠道菌群; 益生菌; 健康调控; 疾病; 膳食因子

中图分类号: TS201.3; Q935

文献标志码: A

近年来,随着“人类微生物组计划”(HMP)、“肠道元基因组计划”(MetaHIT)等研究项目的开展,人类对肠道菌群的关注达到了空前的高度。随着研究的深入,人们越来越多地发现宿主健康与肠道菌群有着千丝万缕的联系。基于这样的背景,本文综述了近3年来国内外高水平研究团队在肠道菌群与疾病发生发展、宿主生理调控、膳食因子互作等方面研究的最新进展。

1 肠道菌群与疾病发生发展

根据近年来《Nature》、《Cell Host & Microbe》、《Gastroenterology》等杂志的报道,肠道菌群与肠道疾病之间的关联性已经得到了较好的阐释;肠道微生物结构和功能的异常与炎症性肠病、肠结核、感染性肠道炎症、肠易激综合征、肠道肿瘤等肠道疾病都有着密不可分的关系^[1-4]。同时,更多的研究发现肠道菌群与许多非肠道疾病的发生发展同样相关,

包括了心血管疾病、免疫性疾病、代谢性疾病、神经性疾病、肝肾疾病等。

肠道微生物参与宿主的能量代谢,调控脂类、糖类、蛋白质类物质在肠道中的吸收,进一步可能影响心血管疾病的发生发展。2013年新英格兰医学杂志及2014年美国心脏病学会会刊的报道表明,肠道菌群可通过代谢红肉、蛋黄等食物而产生氧化三甲胺(trimethylamine-N-oxide, TMAO);而临床研究数据显示心脏疾病患者空腹血浆中的TMAO水平明显升高,无心衰个体血浆中该代谢物的水平未增高。研究者认为,血浆TMAO水平升高可成为患者心肌梗死、动脉硬化等心血管疾病的预测因子^[5-6]。2013年发表于《PNAS》的一项研究通过基因敲除验证,发现宿主肾源表达受体Olf78和Gpr41可响应短链脂肪酸,调控肾素分泌,促进血管舒张,降低血压;同时通过抗生素处理小鼠实验,发现正是肠道微生物代谢产生的短链脂肪酸(如丙酸盐)通过调控

收稿日期:2015-06-09

基金项目:国家杰出青年科学基金项目(31125012)。

作者简介:陈 卫,男,教授,博士生导师,江南大学食品学院院长,主要从事食品生物技术方面的工作。

Olf78 和 Gpr41 受体而实现对血压的调控^[7]。

另外,更多的报道表明肠道菌群与一些特殊的免疫和代谢疾病都有密切的关联。如在艾滋病(HIV)的发生发展过程中,肠道菌群有可能扮演了“帮凶”:机体在对抗新感染时会启用初始 B 细胞,但当 HIV 病毒入侵肠道时,机体没有启用初始 B 细胞,而是由已被激活的记忆 B 细胞做出应答。临床实验表明肠道菌群刺激初始 B 细胞,激活了记忆 B 细胞以针对环境因素以及大肠杆菌等致病菌的感染,而这些 B 细胞针对的细菌抗原和 HIV 衣壳上的靶点蛋白 gp41 很相似。因此正是肠道菌群对 HIV 病毒抗原的这种模拟机制导致了机体在 HIV 感染时生成的抗体没有针对性^[8]。针对类风湿性关节炎的研究表明,75% 类风湿性关节炎初诊患者的粪便样本中携带普氏菌 *P. copri*,而健康人群样本中携带该菌的比例仅占 21.4%。比较基因组分析表明,患者和正常人群的 *P. copri* 在遗传信息上存在显著差异;动物实验表明,该菌可破坏肠道微生态平衡,导致一系列有益菌丰度降低,并诱导小鼠肠道炎症^[9]。

2013 年发表于《PNAS》的研究发现,肥胖小鼠肠道中 *Akkermansiamuciniphila* 含量比正常小鼠低 3300 倍。将肥胖小鼠肠道中该菌含量恢复到正常水平后,导致脂肪减少和胰岛素抵抗降低;而喂食正常小鼠高脂饮食,该菌水平下跌 100 倍,均说明该菌株与肥胖之间的关联性。同时研究人员还发现,喂食活的 *Akkermansiamuciniphila* 可降低高脂饮食小鼠体重,降低血糖和胰岛素抵抗,但热灭活菌株并无此效果^[10]。另外,赵立平教授团队的临床研究表明,随着体重的减轻,肥胖患者肠道中阴沟肠杆菌的比重由 35% 下降至 1.8%,乃至无法检出。基于此,该团队从肥胖患者肠道中分离得到产内毒素的阴沟肠杆菌 B29,重新接种于无菌小鼠后引起了小鼠的肥胖和糖尿病症状,证明上述肠道菌确实存在导致肥胖的作用机制^[11]。2012 年华大基因等研究机构联合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 II 型糖尿病患者出现中等程度的肠道微生态紊乱,且表现出产丁酸细菌种类的缺乏^[12]。2013 年《Nature》的研究通过比较 145 位糖尿病患者和正常志愿者的肠道菌群宏基因组,进一步解析了 II 型糖尿病患者肠道微生物的特征。该团队以此开发了新的 II 型糖尿病预测模型(MGC model),通过分析肠道菌群差异来预测糖尿病的疾病风险,比目前常用指标更具有预测价值^[13]。

近年来较多研究关注了肠道微生物在“脑-肠轴”中扮演的角色。肠道菌群可借助于神经递质、代谢产物、免疫信号、甚至基因表达等作用方式,通过神经途径、内分泌途径、免疫途径等来与宿主的中枢神经系统进行交流。有报道表明,自闭症患者肠道中拟杆菌门以及变形菌门丰度升高,而放线菌门以及硬壁菌门丰度降低;同时也有研究发现空肠弯曲杆菌或枸橼酸杆菌感染早期的小白鼠就会出现焦虑行为^[14]。2013 年《Cell》杂志的研究通过临床调查和动物模型发现,孤独症个体肠道中梭状芽孢杆菌和拟杆菌菌株含量差异显著。对患者给予脆弱拟杆菌治疗可恢复肠道菌群的构成,降低血清中异常的菌群代谢物水平,并一定程度地恢复个体在社交行为上的缺陷^[15]。针对帕金森病这种神经系统变性疾病,前期已有调查发现患者在患病初期即出现肠道系统紊乱及便秘等症状,指示肠道菌群异常可能与该病有一定的关联。基于此,一项针对 144 名帕金森患者和正常人群的调查表明,相比于正常样本,患者粪便中普雷沃氏菌科的细菌丰度下降了 77.6%^[16]。

肠道菌群还被报道参与肝脏、肾脏疾病的发生发展。李兰娟教授团队通过对 98 名肝硬化患者及 83 名健康志愿者粪便样本的菌群分析,发现肝硬化患者梭状芽孢杆菌属、韦荣球菌属、链球菌属及普氏菌属菌群含量增多。基于此,该研究团队建立了世界上第一个肝硬化肠道菌群基因集,发现了 15 个高特异性和灵敏性的微生物基因,并建立基于肠道菌群变化监测的肝硬化预测模型^[17]。临床调查也表明,肾衰竭病人的肠道中 190 种肠道微生物水平明显失衡,相同结果在慢性肾脏疾病的大鼠中也得到了证实;而肠道中的克雷伯菌属会加速三聚氰胺向有毒的氰尿酸转化,进一步导致肾结石^[18-19]。

2 肠道菌群与宿主生理调控

对肠道菌群结构功能及其与宿主互作机制的进一步解析,研究发现包括作息、饮食、运动、地域等在内的各项生活因素都可通过肠道菌群影响宿主生理。

以昼夜作息为例,2015 年发表于《Cell》杂志的研究表明,随着昼夜变化,小鼠肠道内 15% 以上细菌种类,60% 以上细菌丰度会呈周期性变化。菌群中涉及能量代谢、DNA 修复、细胞生长的功能更多出现在夜间;而细胞运动性、感知环境等过程则更多出现在白天。在动物模型中模拟“倒时差”过程 4

周后,小鼠出现进食不规律,肠道菌群破坏等症状;4个月后小鼠出现了超重和脂肪量增加的情况。将因“倒时差”而超重小鼠的肠道菌群移植到无菌小鼠中,后者也出现了超重和葡萄糖耐量降低的现象^[20]。对小鼠进行终身节食以限制卡路里摄入后,小鼠寿命延长,同时肠道菌群出现显著变化。节食小鼠肠道中有益菌如乳杆菌的含量上升,而有害菌含量下降,同时伴随着炎症指示物血清脂多糖结合蛋白水平的下降^[21]。通过对比40名专业橄榄球运动员和46名普通志愿者的肠道菌群可发现,运动员的肠道微生物多样性高于普通志愿者,二者肠道菌群结构与组成出现显著差异。相比于普通志愿者,运动员肠道菌群与蛋白质代谢及能量摄入功能的关联性更大^[22]。2014年《Nature Communication》发表报道对现代狩猎采集群体(坦桑尼亚的哈扎人)的肠道菌群开展了研究,发现相比于现代西方饮食人群,哈扎人肠道菌群多样性更高。另外研究发现哈扎人肠道中含高水平的密螺旋体菌属和较低水平的双歧杆菌属,虽然在基于现代人群肠道微生物的传统定义中,这样的菌群并不“健康”,但哈扎人很少患有肠道菌失衡引起的自身免疫性疾病^[23]。

一项针对24名婴儿的调查表明,相比于顺产儿童,剖腹产手术出生的儿童在出生的前两年时间里,肠道中微生物菌群的多样性较低,尤其是拟杆菌类细菌比较低。同时,剖腹产儿童血液中Th1免疫相关趋化因子CXCL10及CXCL11含量也显著低于顺产儿童^[24]。一项针对91名孕妇的调查表明,从怀孕一期(T1,13.84周)到怀孕三期(T3,33.72周),肠道菌群多样性下降,但变形菌与放线菌的丰度有所提高,处于T1期孕妇的肠道菌群组成与未怀孕妇女更相似。将T1与T3期孕妇的肠道菌群转移至无菌小鼠后发现,T3期小鼠血浆内细胞因子(IFN-g, IL-2, IL-6, 及TNF- α)明显高于T1期小鼠;同时T3期鼠食量增加,对胰岛素不敏感,体重增加明显。研究者推论,在怀孕期间孕妇肠道菌群发生自我调节,降低对胰岛素的敏感性,保证其摄入更多的能量以供给自身和胚胎发育所需的营养^[25]。对416对双胞胎肠道菌群的调查表明,与异卵双胞胎相比,同卵双胞胎之间的微生物丰度更为相似。肠道菌群中,受宿主遗传学背景影响最大的是*Christensenellaceae*菌属,该菌在瘦志愿者体内丰度更高。将肥胖个体的肠道菌群导入无菌小鼠可导致小鼠肥胖,若同时导入*Christensenellaceae*菌属则可抑制体重增

加,并修复肠道菌群^[26]。另外,2014年《Nature Communication》上一项研究以猕猴作为动物模型,发现母猕猴在怀孕期间的高脂饮食会影响子代猕猴的肠道菌群;这种影响具有持久性,子代猕猴断乳后的低脂饮食并不能完全恢复上述菌群改变^[27]。

2014年发表于《Nature》的研究通过比较孟加拉儿童的肠道菌群,发现有24种菌所占的比例会随着儿童成长而改变,这些菌的丰度可用于预测儿童年龄。同时研究者发现,营养不良儿童肠道菌群的发育水平低于同龄正常儿童,微生物种类少,多种细菌丰度不足。营养补充虽然可以改善儿童的体重和营养水平,但肠道菌群只是暂时性出现“成熟”,当治疗结束后肠道菌群多样性又开始下降。该报道因此推断营养不良对儿童肠道菌群造成的损伤是持续而不可逆的^[28]。Cobas等人通过宏基因组学、宏转录组学、宏代谢组学和宏蛋白质组学分析,发现使用 β -内酰胺类抗生素人群肠道菌群的动态变化:应用抗生素6d后革兰氏阴性菌数目显著减少,11d肠道菌群总数量和多样性均显著降低。同时在应用抗生素6d后,肠道菌群产生应答效应,减缓能量代谢,降低对胆酸、胆固醇、激素和维生素的利用,以逃避抗生素对菌群产生的负面影响^[29]。2015年Shogan等发现,在进行肠道吻合术的病人开刀处,可分离培养得到粪肠球菌,该菌可降解肠组织的胶原蛋白,并激活金属蛋白酶(MMP9),导致吻合口瘘。研究人员还证实,在小鼠肠吻合手术中,若通过用抗生素直接杀灭创口处的粪肠球菌,或者通过药物抑制MMP9的表达,可有效防止吻合口瘘的发生^[30]。

肠道菌群还与宿主血脑屏障的发育有关,从出生至成年,无菌小鼠血脑屏障通透性均高于正常小鼠,毛细血管内皮紧密连接蛋白occludin和claudin-5表达量低于正常小鼠。将正常小鼠肠道菌群导入无菌小鼠后,血脑屏障通透性下降,而紧密连接蛋白表达量上调^[31]。2013年《Science》报道,特殊缺陷型雌鼠患I型糖尿病的概率为85%,而雄鼠仅为25%;但无菌环境下,两者的患病概率无显著差别。若将雄鼠的肠道菌群转移至雌性幼鼠,可导致雌鼠血液中睾酮素含量上升,抑制胰岛炎症和自身抗体产生,从而降低了I型糖尿病发病率;说明性激素和肠道菌群均为该病发生发展过程中的重要因素^[32]。

3 肠道菌群与膳食因子互作

对肠道菌群与膳食因子互作关系研究的不断深

入,更多膳食因子的益生机制得到进一步的完善。肠道菌群已成为阐释益生菌、益生元、微量元素、多酚化合物等膳食因子影响宿主生理功能的新着眼点。

已有大量研究证实了益生菌调节宿主健康的功能,但其具体作用机制一直很难得到全面的解释。2014年《Cell Reports》杂志的一项研究发现益生菌剂 VSL#3 在肠道定殖后可通过调控肠道微生物,限制有效的 Fxr 配体,抑制肝肠循环中 Fxr-Fgf15 途径并上调 Cyp7a1 和 Cyp8b1 的表达,从而提高胆汁酸的解离,实现对宿主胆汁酸代谢的调控^[33]。另外,由传统发酵剂及动物双歧杆菌发酵的酸奶可有效促进肠道中短链脂肪酸的产生;喂食该酸奶降低了肠易激综合征(IBS)小鼠肠道中潜在致病菌沃氏嗜胆菌的丰度,并进一步改善 IBS 小鼠症状;喂食该酸奶可同时改善肠道稳态,调节肠道微生物对营养物质的代谢^[34]。同时,2014年一项发表于《Nature Medicine》的报道表明,肠道微生物可代谢膳食纤维,产生短链脂肪酸,抑制肺部及呼吸道的过敏反应。其具体机制为肠道菌群代谢产生的短链脂肪酸可影响骨髓造血系统,促进巨噬细胞和树突细胞前体的产生,从而影响肺部的免疫应激^[35]。

2014年《Nature》杂志关注了人工甜味剂对健康的影响,发现小鼠通过饮用水摄入人工甜味剂 11 周后,出现了葡萄糖耐受不良和代谢紊乱,其中糖精的作用最明显。而抗生素处理后,小鼠葡萄糖耐受不良消失;若将食用甜味剂志愿者的肠道菌群导入无菌小鼠,无菌鼠出现葡萄糖耐受不良。这些结果均说明肠道菌群在人工甜味剂对健康造成的负面影响中扮演了重要角色^[36]。2015年再次有报道发现乳化剂也可能通过影响肠道菌群而影响宿主健康:乳化剂破坏了小鼠肠道上皮黏液层,使菌群与肠上皮细胞之间的距离缩短了 50%,部分菌甚至直接接触肠细胞。同时导致肠道菌群组成变化,引起代谢失调和炎症(0.1%的羧甲基纤维素钠即导致体重和血糖的增加,0.5%导致明显的低度炎症和肥胖)。上述症状在无菌鼠中并未出现,说明乳化剂通过影响菌群组成或菌群代谢而发生作用^[37]。

对于其他膳食因子,抗性淀粉可被肠道菌群发酵而生成短链脂肪酸,可降低结肠癌促进 miRNA 分子 miR-17-92 的水平。人体实验表明,持续一个月摄入红肉可导致结肠中 miR-17-92 水平上升 30%,而同时摄入红肉和抗性淀粉可使 miR-17-92 水平维

持在基准水平^[38]。动物模型表明,白藜芦醇可恢复高脂饮食导致的肠道菌群失调,包括提升拟杆菌门-厚壁菌门比值,抑制粪肠球菌生长以及促进乳杆菌和双歧杆菌的生长。同时喂食白藜芦醇可下调小鼠脂肪酸合成及脂肪生成相关基因 *Lpl*, *Scd1*, *Ppar-γ*, *Acc1* 及 *Fas* 的表达情况^[39]。咖啡多酚可恢复肥胖小鼠的肠道菌群失调,包括提升拟杆菌门-厚壁菌门比值,抑制肥胖相关梭菌属的生长。同时咖啡多酚提升大鼠血液中短链脂肪酸含量,恢复胰岛素抵抗,降低糖尿病发病风险^[40]。另外还有 2014 年《Nature》杂志的报道表明,高脂饮食小鼠肠道微生物与正常小鼠显著不同,肠道癌症发病率也显著升高。将高脂组小鼠肠道菌群转移至正常小鼠后,导致后者肠癌发病率升高;而抗生素处理高脂组小鼠的肠道菌群后,肠癌发病率下降。这都说明肠道菌群参与了高脂饮食诱导的肠道癌症发病过程^[41]。

4 结 语

通过对近几年肠道菌群研究热点的解读,不难发现肠道微生物已为解析各项外界因素影响宿主生理功能的作用途径提供了新的钥匙。相信随着肠道微生物研究方法和手段的不断发展,肠道菌群有可能成为多种疾病预测诊断的新的标志物。同时,对肠道菌群结构和功能的深入解析可以为疾病的发病机制以及膳食因子的保健机理提供新的着眼点。

参考文献:

- [1] Saulnier D M, Riehle K, Mistretta T A, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1782 - 1791.
- [2] Gevers D, Kugathasan S, Denson L A, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease [J]. *Cell Host & Microbe*, 2014, 15(3): 382 - 392.
- [3] Mazmanian S K, Round J L, Kasper D L. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease [J]. *Nature*, 2008, 453(7195): 620 - 625.
- [4] Ahn J, Sinha R, Pei Zhiheng, et al. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer [J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2013, 105(24): 1907 - 1911.
- [5] 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.
- [6] Tang W H, Wang Zeneng, Fan Yiying, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014, 64(18): 1908 – 1914.
- [7] 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 of the United States of America*, 2013, 110(11): 4410 – 4415.
- [8] Trama A M, Moody M A, Alam S M, et al. HIV-1 envelope gp 41 antibodies can originate from terminal ileum B cells that share cross-reactivity with commensal bacteria [J]. *Cell Host & Microbe*, 2014, 16(2): 215 – 226.
- [9] Scher J U, Szesnak A, Longman R S, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis[J]. *Elife*, 2013, 2[2015-06-08]. <http://elifesciences.org/content/2/e01202.full>.
- [10] Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansiamuciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(22): 9066 – 9071.
- [11] Fei Na, Zhao Liping. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germ-free mice[J]. *The ISME Journal*, 2013, 7(4): 880 – 884.
- [12] Qin Junjie, Li Yingrui, Cai Zhiming, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 55 – 60.
- [13] Karlsson F H, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control[J]. *Nature*, 2013, 498(7452): 99 – 103.
- [14] Robinson C J, Bohannan B J, Young V B. From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities [J]. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2010, 74(3): 453 – 476.
- [15] Hsiao E Y, McBride S W, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders [J]. *Cell*, 2013, 155(7): 1451 – 1463.
- [16] Scheperjans F, Aho V, Pereira P A, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype[J]. *Movement Disorders*, 2015, 30(3): 350 – 358.
- [17] Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis [J]. *Nature*, 2014, 513(7516): 59 – 64.
- [18] Vaziri N D, Wong J, Pahl M, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora[J]. *Kidney International*, 2013, 83(2): 308 – 315.
- [19] Zheng X, Zhao A, Xie G, et al. Melamine-induced renal toxicity is mediated by the gut microbiota [J]. *Science Translational Medicine*, 2013, 172(5): 122.
- [20] Thaiss C A, Zeevi D, Levy M, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis [J]. *Cell*, 2014, 159(3): 514 – 529.
- [21] Zhang C, Li S, Yang L, et al. Structural modulation of gut microbiota in life-long calorie-restricted mice [J/OL]. *Nature Communications*, 2013, 4[2015-06-08]. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms3163>.
- [22] Clarke S F, Murphy E F, O'sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity [J]. *Gut*, 2014, 63(12): 1913 – 1920.
- [23] Schnorr S L, Candela M, Rampelli S, et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers [J/OL]. *Nature Communications*, 2014, 5[2015-06-08]. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms4654>.
- [24] Jakobsson H E, Abrahamsson T R, Jenmalm M C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section [J]. *Gut*, 2014, 63(4): 559 – 566.
- [25] Koren O, Goodrich J K, Cullender T C, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy [J]. *Cell*, 2012, 150(3): 470 – 480.
- [26] Goodrich J K, Waters J L, Poole A C, et al. Human genetics shape the gut microbiome [J]. *Cell*, 2014, 159(4): 789 – 799.
- [27] Ma Jun, Prince A L, Bader D, et al. High-fat maternal diet during pregnancy persistently alters the offspring microbiome in a primate model [J/OL]. *Nature Communications*, 2014, 5[2015-06-08]. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms4889>.
- [28] Subramanian S, Huq S, Yatsunenko T, et al. Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children [J]. *Nature*, 2014, 510(755): 417 – 421.
- [29] Pérez-Cobas A E, Gosalbes M J, Friedrichs A, et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach [J]. *Gut*, 2013, 62(11): 1591 –

- 1601.
- [30] Shogan B D, Belogortseva N, Luong P M, et al. Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak [J]. *Science Translational Medicine*, 2015, 7:268.
- [31] Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice [J]. *Science Translational Medicine*, 2014, 6(263): 158.
- [32] Markle J G, Frank D N, Mortin-Toth S, et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity[J]. *Science*, 2013, 339(6123): 1084 – 1088.
- [33] Degirolamo C, Rainaldi S, Bovenga F, et al. Microbiota modification with probiotics induces hepatic bile acid synthesis via downregulation of the Fxr-Fgf15 axis in mice[J]. *Cell Reports*, 2014, 7(1): 12 – 18.
- [34] Veiga P, Pons N, Agrawal A, et al. Changes of the human gut microbiome induced by a fermented milk product [J/OL]. *Scientific Reports*, 2014, 4[2015-06-08]. <http://dx.doi.org/10.1038/srep06328>.
- [35] Trompette A, Gollwitzer E S, Yadava K A, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis[J]. *Nature Medicine*, 2014, 20(2): 159 – 166.
- [36] Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota [J]. *Nature*, 2014, 514(7521): 181 – 186.
- [37] Chassaing B, Koren O, Goodrich J K, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome[J]. *Nature*, 2015, 519(7541): 92 – 96.
- [38] Humphreys K J, Conlon M A, Young G P, et al. Dietary manipulation of oncogenic microRNA expression in human rectal mucosa: a randomized trial [J]. *Cancer Prevention Research*, 2014, 7(8): 786 – 795.
- [39] Qiao Yi, Sun Jin, Xia Shufang, et al. Effects of resveratrol on gut microbiota and fat storage in a mouse model with high-fat-induced obesity [J]. *Food & Function*, 2014, 5(6): 1241 – 1249.
- [40] Cowan T E, Palmnäs M S, Yang J, et al. Chronic coffee consumption in the diet-induced obese rat; impact on gut microbiota and serum metabolomics [J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2014, 25(4): 489 – 495.
- [41] Schulz M D, Atay Ç, Heringer J, et al. High-fat-diet-mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity [J]. *Nature*, 2014, 514(7523): 508 – 512.

Gut Microbiota—A New Concern on Health Regulation

CHEN Wei

(*School of Food Science and Technology/State Key Laboratory of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China*)

Abstract: With the development of “Human Microbiome Project” and “Metagenomics of the Human Intestinal Tract”, great attention has been paid on human gut microbiota. With the increasing knowledge of the composition and function of gut microbiota, we found that gut microbiota play an important role on human health, and can be regarded as “the forgotten organ”. The recent researches have showed that diseases such as Parkinson’s disease, breast cancer, HIV, hepatic cirrhosis, renal disorder, arthroplogosis, diabetes are related to the dysfunction of gut microbiota. Several studies also revealed the effects of sweetening agents, emulsifying agents and diet on health by concerning the role of gut microbiota. Moreover, gut microbiota have become a new point of view for the investigation on the beneficial mechanism of dietary factors including probiotics, prebiotics, essential elements, and polyphenols. With the development of related researches, gut microbiota may become the biomarkers for the prediction and diagnosis of diseases. The pathogenesis and protective mechanisms of diseases and healthy food respectively can also be better explained by evaluating the effects of gut microbiota on human health.

Key words: gut microbiota; probiotics; health regulation; disease; dietary factors

(责任编辑:李 宁)