

肠道菌群对疾病相关影响的研究进展

王艳辉¹, 赵成玉²

¹青海大学附属医院, 青海 西宁

²青海大学附属医院老年医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

摘要

肠道菌群(intestinal flora)由数以十万亿计的肠道细菌组成, 其基因比宿主基因组多150多倍。主要为厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、瘤胃球菌科和疣菌门, 其中厚壁菌门和拟杆菌门占肠道菌群的90%。肠道菌群具有比宿主更大的遗传多样性, 是决定疾病发生、进展和治疗反应可变性的重要因素。

关键词

肠道菌群, 肠道菌群失调, 肠道菌群相关疾病

Progress in the Influence of Intestinal Flora on Disease-Related Studies

Yanhui Wang¹, Cehngyu Zhao²

¹The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Geriatric Medicine, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

The intestinal flora consists of billions of gut bacteria with more than 150 times more genes than the host genome. They are mainly Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Ruminococci and Warts, among which Firmicutes and Bacteroidetes account for 90% of the intestinal flora. The gut microbiota has greater genetic diversity than the host and is an important factor in determining the variability in disease occurrence, progression, and treatment response.

文章引用: 王艳辉, 赵成玉. 肠道菌群对疾病相关影响的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4735-4739.
DOI: 10.12677/acm.2022.125686

Keywords

Intestinal Flora, Intestinal Dysbiosis, Intestinal Flora-Related Diseases

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

健康的肠道菌群主要通过调节免疫过程、食物和维生素的消化、内稳态和微生物群来控制有利于宿主健康的功能[1]。研究发现, 肠道菌群失调与肿瘤、代谢性疾病、心血管疾病、自身免疫性疾病、炎症性肠病、神经系统疾病等密切相关[2]。本综述主要阐述肠道菌群与上述疾病之间的关系, 为上述疾病的诊断与治疗提供新的依据与靶点。

2. 肠道菌群与相关疾病

2.1. 肠道菌群与肿瘤

研究发现, 肠道菌群在肿瘤的发生、发展、治疗及预后等方面发挥着重要作用[3]。肠道中的共生菌可以通过多种机制来调节健康和致癌之间的界限, 包括调节免疫和炎症、干扰新陈代谢以及介导细胞增殖和死亡[3]。肠道菌群可能通过以下几个反面诱导肿瘤的发生发展: a) 降低肠道屏障的完整性。屏障破坏促进细菌定植和入侵、生物膜形成以及持续性炎症; b) 形成增强持久性和难治性细菌感染以及炎症的生物膜; c) 促进肿瘤相关炎症。由 NF- κ B 和 STAT3 信号介导的持续感染引起的慢性炎症有利于致癌; d) 产生促肿瘤细菌代谢物, 例如大肠杆菌素、H₂S 和多胺; e) 诱导细胞生命周期异常。细菌产物介导细胞生命周期相关的信号通路, 包括 NF- κ B, β -catenin/Wnt, RAS/MAPK; f) 由于细菌或细菌代谢物的易位, 肿瘤相关细菌在局部和远端部位介导致癌作用[3]。肠道菌群在胃癌、结直肠癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌等多种癌症的免疫治疗方面都发挥着重要作用[4]。新证据表明, 微生物通过调节宿主的局部和全身免疫反应来改变免疫疗法的功效和毒性。总之, 一方面, 肿瘤进展可能通过仍有待确定的机制影响肿瘤和肠道微生物群的组成。另一方面, 肠道微生物组也可以塑造肿瘤微生物组和肿瘤微环境, 从而调节抗肿瘤免疫反应的质量[5]。

2.2. 肠道菌群与代谢性疾病

近年来, 大量研究探索了肠道菌群对代谢性疾病的影响, 关于肠道菌群对肥胖、2 型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病等疾病的影响的研究成果颇多。肠道菌群可以通过不同的生活方式和饮食因素进行正向或负向调节。研究证实, 与瘦小鼠相比, 肥胖小鼠中厚壁菌门与拟杆菌门的比例增加, 而与瘦宿主菌群相比, 肥胖宿主菌群中参与从食物中提取能量的基因的代表性也更高[6]。整膳食结构的调整可通过调节肠道菌群, 加强肠道的屏障功能, 进而改善肥胖症状[7]。肠道菌群已被证实与 2 型糖尿病发生发展有着密切的关系, 肠道菌群失调对微生物群的多样性和稳定性具有破坏性影响, 其特征是有益菌群减少或条件性致病菌群的增多, 从而引起肠道慢性低度炎症, 导致胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发生[8]。而研究证实, 肠道菌群通过调控肠道微生物区系, 增加肠道产短链脂肪酸细菌的组成, 通过影响胆汁酸代谢, 降低肠道内毒素, 增强肠道屏障功能, 进而减轻全身炎症反应, 改善 2 型糖尿病的胰岛素抵抗[9]。研究发

现非酒精性脂肪性肝病患者肠道微生物优势菌群发生改变并且微生物组成丰度及多样性降低, 相对于健康人群非酒精性脂肪性肝病患者肠道中拟厚壁菌、变形杆菌水平显著增加。越来越多的证据也表明, 肠道菌群与非酒精性脂肪性肝病发病机制之间存在着复杂的联系, 肠道菌群可通过改变肠道通透性、生成毒性代谢产物等机制促进非酒精性脂肪性肝病的发生[10]。而肠道菌群组成与非酒精性脂肪性肝病分期有一定相关性, 拟杆菌和埃希菌丰度增加与非酒精性脂肪性肝病晚期纤维化密切相关, 厚壁菌在轻、中度非酒精性脂肪性肝病组丰度更高, 变形菌在晚期肝纤维化组丰度更高[10]。随着对代谢性疾病的深入研究, 肠道菌群在代谢性疾病中发挥的作用越来越多的引起人们的重视, 以肠道菌群为靶点的代谢性疾病的诊断防治研究也将取得长足进展。

2.3. 肠道菌群与心血管疾病

研究结果表明, 肠道菌群会对心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)产生一定影响, 当饮食习惯、环境因素、肠道感染或其他因素导致成年人肠道中微生物的种类和数量发生变化时, 会造成肠道营养不良, 引起炎症和代谢异常, 从而促进 CVD 的发生发展[11]。其主要机制包括: a) 三甲胺-N-氧化物刺激人体的炎症反应同时可以增加细胞内钙离子(Ca^{2+})的释放, 促进血小板的高反应性, 并增加血栓形成的风险; b) 细菌代谢物中的 SCFA 可以通过作用于中枢调节系统影响人体血压调节; c) 植物雌激素在肠道菌群的分解代谢作用下, 能够产生活性小分子, 使得脂质过氧化从而增加心血管疾病的风险; d) 肠道菌群对胆汁酸的代谢可以调节血脂水平, 从而影响动脉粥样硬化的发展; e) 苯乙酰谷氨酰胺可以增强血小板对各种激动剂和细胞内钙释放的刺激性反应从而导致心血管疾病[11]。一项动物实验结果显示, 自发性高血压大鼠肠道菌群丰富度和多样性降低、厚壁菌门与拟杆菌门比值升高均与高血压发生有关[12]。在冠心病患者中也发现肠道菌群的差异性分布, 通过高通量测序手段分析 29 例冠心病住院患者和 35 例健康志愿者的肠道菌群发现, 冠心病患者拟杆菌门所占比例低于健康志愿者, 厚壁菌门所占比例高于健康志愿者[13]。此外肠道菌群可通过调节高血压、高血糖、高血脂等冠心病危险因素的增加冠心病的发生风险。而长期慢性心力衰竭所伴随的血流动力学的改变如心输出量减少、内脏循环充血和肠道低灌注, 能够改变肠道通透性及肠道菌群组成, 导致肠道微循环障碍, 增加循环内毒素水平, 加剧心力衰竭宿主的炎症反应[14]。

2.4. 肠道菌群与自身免疫性疾病

自身免疫性疾病是机体免疫系统对自身组织细胞发生免疫应答, 导致细胞破坏或组织损伤所引起的疾病。其确切的发病机制目前尚不明确, 肠道菌群作为人体最大的“免疫器官”, 参与维持免疫功能正常。随着对人体肠道菌群研究的深入, 越来越多的结果表明肠道菌群在自身免疫反应过程中起到重要作用[15]。研究证实, 特定的肠道菌群可通过特定的分子模式诱导产生多种炎性细胞及炎性因子从而调节肠黏膜屏障的完整性, 影响黏膜免疫功能, 引起免疫性炎症。相关临床研究提示, 干酪乳杆菌可以显著降低类风湿性关节炎患者血清 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-6 和 IL-12 等促炎细胞因子, 并同时提高 IL-10 等抗炎因子的水平, 副干酪乳杆菌可以显著降低类风湿性关节炎的活动性, 证明了乳酸杆菌可以有效缓解类风湿性关节炎的病情[16]。研究发现, 肠道菌群失调是自身免疫性甲状腺疾病发病的重要环境因素, 不同肠道菌群对疾病发生发展起到不同的作用, 耶尔森菌、幽门螺杆菌、乳酸杆菌和双歧杆菌的菌体蛋白可以通过分子模拟机制与甲状腺抗原发生交叉反应从而诱发自身免疫性甲状腺疾病。在 Graves 病患者中类杆菌属数量升高、柔嫩梭菌属数量降低; 在桥本甲状腺炎患者中肠道菌群丰富性和多样性更高, 其中厚壁菌门更丰富, 而类杆菌门较少[17]。多发性硬化是以中枢神经系统白质炎性脱髓鞘病变为主要特点的自身免疫性疾病。肠道菌群通过影响 Treg/Th17 的平衡, 增加血脑屏障的通透性, 增加肠道屏障通透性等机制诱导多发性硬

化的发生与发展[18]。在较早研究中观察到多发性硬化患者肠道菌群的变化,与正常对照相比,多发性硬化患者有21个菌群种类发生了变化,这种变化随着时间推移保持相对稳定,在此21种菌群中,19种菌群减少,其中14种属于梭状芽孢菌属,另外5种属于拟杆菌属、普氏菌属和萨特菌属[19]。以上研究证实,肠道菌群对自身免疫性疾病的发生发展起着重要作用,虽然其具体机制尚未完全阐明。

2.5. 肠道菌群与炎症性肠病

炎症性肠病是一种胃肠道的慢性免疫相关性炎症性疾病,包括克罗恩病和溃疡性结肠炎两个亚型,目前发病机制尚不十分明确,与遗传因素、机体免疫失调、环境因素(如饮食)和肠道菌群等因素均密切相关。炎症性肠病患者肠道菌群宏基因组学研究发现,与健康人群相比,炎症性肠病患者粪便微生物多样性发生改变,微生物组的功能在氨基酸、神经递质和维生素的合成、矿物质吸收调节和复杂碳水化合物的降解方面与健康人群也具有明显差异[20]。研究发现,克罗恩病患者的简单碳水化合物代谢途径、乙醛酸和二羧酸代谢途径及苯甲酸盐降解途径增加,抗坏血酸和谷胱甘肽代谢增加;溃疡性结肠炎患者与糖酵解和糖异生有关的代谢途径及丙酮酸的代谢途径增加[21]。

2.6. 肠道菌群与神经系统疾病

肠道菌群在生命早期的神经系统生长发育过程中,通过调节脑源性神经营养因子、突触素和突触后密度蛋白等对大脑结极的塑造产生作用,影响成年时的情绪、行为和感觉,在神经系统疾病的发生发展中发挥至关重要作用[22]。研究发现,肠道菌群通过:改变肠黏膜、血脑屏障功能,刺激神经免疫炎症反应,直接刺激迷走神经、肠道神经系统和脊神经,刺激神经内分泌-下丘脑-垂体-肾上腺轴,调节肠道菌群代谢产物的方式影响自闭症谱系障碍、帕金森病、癫痫、吉兰巴雷综合征、阿尔茨海默病、精神分裂症、抑郁症、慢性疲劳综合征、亨廷顿病、脑卒中等神经系统疾病的发生发展[22]。

3. 结论

综上所述,肠道菌群与肿瘤、代谢性疾病、心血管疾病、自身免疫性疾病、炎症性肠病、神经系统疾病等多种疾病的发生发展有密切关系,不同疾病中存在不同的优势菌群,可能为上述疾病的诊断提供新的标志物,为上述疾病的治疗提供新的靶点。

参考文献

- [1] Bakhshimoghaddam, F. and Alizadeh, M. (2021) Contribution of Gut Microbiota to Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathways of Mechanisms. *Clinical Nutrition ESPEN*, **44**, 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.05.012>
- [2] Schupack, D.A., Mars, R.A.T., Voelker, D.H., et al. (2022) The Promise of the Gut Microbiome as Part of Individualized Treatment Strategies. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **19**, 7-25. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00499-1>
- [3] Zhu, R., Lang, T., Yan, W., et al. (2021) Gut Microbiota: Influence on Carcinogenesis and Modulation Strategies by Drug Delivery Systems to Improve Cancer Therapy. *Advanced Science*, **8**, Article ID: 2003542. <https://doi.org/10.1002/advs.202003542>
- [4] Picardo, S.L., Coburn, B. and Hansen, A.R. (2019) The Microbiome and Cancer for Clinicians. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **141**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.06.004>
- [5] Matson, V., Chervin, C.S. and Gajewski, T.F. (2021) Cancer and the Microbiome-Influence of the Commensal Microbiota on Cancer, Immune Responses, and Immunotherapy. *Gastroenterology*, **160**, 600-613. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.041>
- [6] Cuevas-Sierra, A., Ramos-Lopez, O., Riezu-Boj, J.I., et al. (2019) Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Advances in Nutrition*, **10**, S17-S30. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy078>
- [7] 王萍, 王颖, 万红, 段飞, 刘元炜, 陈玲, 郭盼盼, 燕树勋. 肠道菌群在代谢综合征发病机制中的作用[J]. 中国糖

- 尿病杂志, 2020, 28(2): 147-149.
- [8] Ma, Q., Li, Y., Li, P., *et al.* (2019) Research Progress in the Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Intestinal Flora. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **117**, Article ID: 109138. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109138>
- [9] 梁磊, 念馨. 肠道菌群: 未来 2 型糖尿病治疗的新靶点[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(3): 261-265.
- [10] 辜雪莲, 李俊峰, 毛小荣. 肠道菌群在非酒精性脂肪性肝病中的研究进展[J]. 肝脏, 2021, 26(12): 1418-1420. <https://doi.org/10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2021.12.033>
- [11] 熊晟均, 尹世章, 邓宛书, 赵元慧, 邢立莹, 孙英贤, 郭潇繁. 肠道菌群相关代谢产物与心血管疾病的关系研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(2): 168-172.
- [12] Pluznick, J.L. (2016) Gut Microbiota in Renal Physiology: Focus on Short-Chain Fatty Acids and Their Receptors. *Kidney International*, **90**, 1191-1198. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.06.033>
- [13] Cui, L., Zhao, T., Hu, H., *et al.* (2017) Association Study of Gut Flora in Coronary Heart Disease through High-Throughput Sequencing. *BioMed Research International*, **2017**, Article ID: 3796359. <https://doi.org/10.1155/2017/3796359>
- [14] Kain, V., Van Der Pol, W., Mariappan, N., *et al.* (2019) Obesogenic Diet in Aging Mice Disrupts Gut Microbe Composition and Alters Neutrophil: Lymphocyte Ratio, Leading to Inflamed Milieu in Acute Heart Failure. *The FASEB Journal*, **33**, 6456-6469. <https://doi.org/10.1096/fj.201802477R>
- [15] 郭凤宜, 杨潇, 高天舒. 肠道菌群在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2021, 44(1): 91-96.
- [16] Vaghef-Mehrabany, E., Alipour, B., Homayouni-Rad, A., *et al.* (2014) Probiotic Supplementation Improves Inflammatory Status in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrition*, **30**, 430-435. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.09.007>
- [17] 赵慧, 梁梅花. 肠道菌群对自身免疫性甲状腺疾病发病影响的研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(8): 105-108.
- [18] 陶京瑞, 顿玲露, 卢昌均, 周哲屹. 多发性硬化与肠道菌群关系的研究进展[J]. 广西医学, 2021, 43(21): 2601-2604.
- [19] Miyake, S., Kim, S., Suda, W., *et al.* (2015) Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PLoS ONE*, **10**, e0137429. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137429>
- [20] 陶燕, 李茂涓, 缪应雷. 基于炎症性肠病肠道菌群多组学特征的治疗策略[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(9): 1174-1178.
- [21] Sankarasubramanian, J., Ahmad, R., Avuthu, N., *et al.* (2020) Gut Microbiota and Metabolic Specificity in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article ID: 606298. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.606298>
- [22] 汤倩倩, 曹丽华. 肠道菌群与神经系统疾病[J]. 生物工程学报, 2021, 37(11): 3757-3780. <https://doi.org/10.13345/j.cjb.210253>