

人体微生物群落失衡与衰老的关系及研究进展

李俊颖^{1,2}, 张曦木^{1,2*}

¹重庆医科大学附属口腔医院牙周科, 重庆

²口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年12月23日; 录用日期: 2025年1月14日; 发布日期: 2025年1月24日

摘要

人体微生物群落的平衡对健康至关重要, 其失衡与衰老存在密切关联。衰老过程常伴随微生物群落组成与功能的改变, 引发机体慢性炎症, 进而影响免疫系统, 加速衰老及相关系统性疾病的发生发展。近年来, 借助先进的分子生物学技术, 该领域研究不断深入, 益生菌、益生元及粪菌移植等干预措施也展现出一定潜力。然而, 在精准干预策略、长期效果评估及安全性保障等方面仍面临挑战, 后续需开展更多研究, 助力健康老龄化目标的实现。

关键词

人体微生物群, 衰老, 微生物组, 系统性疾病

The Relationship between Human Microbial Community Imbalance and Aging and Its Research Progress

Junying Li^{1,2}, Ximu Zhang^{1,2*}

¹Department of Periodontology, Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Chongqing Key Laboratory of Oral Disease, Chongqing

Received: Dec. 23rd, 2024; accepted: Jan. 14th, 2025; published: Jan. 24th, 2025

Abstract

The equilibrium of the human microbiota community plays a pivotal role in maintaining health, and its perturbation exhibits a profound correlation with the aging process. The aging process is often accompanied by changes in the composition and function of the microbiota, triggering chronic

*通讯作者。

文章引用: 李俊颖, 张曦木. 人体微生物群落失衡与衰老的关系及研究进展[J]. 生物医学, 2025, 15(1): 207-213.
DOI: 10.12677/hjbm.2025.151024

inflammation in the body, which in turn affects the immune system and accelerates the occurrence and development of aging and related systemic diseases. In recent years, with the help of advanced molecular biology techniques, research in this field has been continuously deepening, and intervention measures such as probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplantation have also shown certain potential. However, challenges still remain in terms of precise intervention strategies, long-term effect evaluation, and safety assurance. More research needs to be carried out in the future to contribute to the achievement of the goal of healthy aging.

Keywords

Human Microbiota, Aging, Microbiome, Systemic Diseases

Copyright © 2025 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. 前言

人体微生物群是指栖息在人体各解剖部位的微生物群落, 他们始终处于动态平衡的状态。微生物家族有数以万计的成员, 包括细菌、古细菌、真菌、藻类、病毒及噬菌体等[1]。而微生物组的定义不仅包括微生物群落, 还涉及微生物产生的整个分子谱, 例如它们的结构成分、代谢产物和共存宿主产生的分子产物[2]。微生物群落遍布全身, 他们与机体的生命活动有着密不可分的联系, 例如机体衰老。衰老是指在年龄增长的过程中, 人体结构和功能出现不可避免的退化, 并伴随生理功能减退的过程。目前人口老龄化问题已经成为全球最大的公共卫生问题, 预计到 2050 年, 中国将会有 26.9%人口年龄超过 65 岁[3]。在这篇综述中, 我们探讨了人体微生物的主要组成和对衰老的影响, 并强调了潜在的干预措施。

2. 人体微生物群落的组成和分布

2.1. 肠道微生物群落

众所周知, 人类的肠道中存在数百种不同的细菌物种, 这些细菌物种需要相互共存并与宿主相互作用。厚壁菌门(Firmicutes)和拟杆菌门(Bacteroidetes)是哺乳动物肠道中最主要的两个门。健康的肠道微生物群中这两个门的比例组成几乎相等[4], 影响它们之间平衡的微生物种群的变化与一些疾病状态有关, 包括肥胖、炎症和病原体感染[5]等。同时肠道微生物群中也存在其他微生物种类, 如变形菌门(Proteobacteria)、放线菌门(Actinobacteria)和酵母等生物[6]。肠道细菌对于调节胃肠道的功能是至关重要的。这些共生菌在处理短链脂肪酸(SCFAs)、胆汁酸、氨基酸等营养物质和代谢产物中起着关键作用[7]。其中一些细菌提高了宿主能量的收集和代谢效率[8], 另一些还通过维持肠上皮的完整性来发挥防止细菌入侵的重要免疫功能[9]。肠道菌群失调被发现是许多疾病的促进因素, 包括炎症性肠病(IBD)、胰腺癌、肥胖、过敏和自闭症等[10]。

2.2. 口腔微生物群落

口腔微生物被认为是人类第二大微生物群落[11]。口腔可进一步分为唾液、舌、牙面、牙龈、颊黏膜、腭和龈下/龈上菌斑等多种微生物生境, 由于 pH 变化、基因突变或细菌之间的相互作用等因素, 这些微生物在组成和活性上可能表现出实质性和快速的变化[12]。7 个位点的微生物组成规模差异较小, 具有整体相似性。口腔微生物群由超过 700 种细菌、真菌、病毒及原生动物组成, 其中只有大约 60%的细菌种

类被分类[11][13]。由于消化过程始于食物在口腔中的唾液分解, 微生物组的作用开始于此[14]。口腔中主要细菌属包括链球菌属(*Streptococcus*)、颗粒链菌属(*Granulicatella*)、放线菌属(*Actinomyces*)、棒状杆菌属(*Corynebacterium*)、罗氏菌属(*Rothia*)、韦荣球菌属(*Veillonella*)、梭形杆菌属(*Fusobacterium*)、普氏菌属(*Prevotella*)、卟啉单胞菌属(*Porphyromonas*)、嗜二氧化碳噬细胞菌属、奈瑟菌属(*Neisseria*)、嗜血杆菌属(*Haemophilus*)、密螺旋体属(*Treponema*)、埃肯菌素、纤毛菌属、乳酸杆菌属(*Lactobacillus*)、消化链球菌属(*Peptostreptococcus*)、葡萄球菌属(*Staphylococcus*)、真杆菌属(*Eubacterium*)和丙酸杆菌属(*Propionibacterium*) [15]。口腔微生物组组成的完整性与维持口腔和全身的身体健康直接相关。据估计, 48%的人口患有牙周病和/或生活在导致这种状况的危险因素中, 如吸烟、糖尿病、年龄、压力和口腔卫生差等[16]。不良的口腔健康(未经治疗的牙体牙周病), 不当的口腔护理与生命后期疾病发展的风险增加之间存在明确的联系。

2.3. 皮肤微生物群落

皮肤是人体最大的器官, 是包括细菌和真菌在内的多种微生物的宿主。同时皮肤微生物组也是一个矛盾的概念, 皮肤既保护机体免受病原体的入侵, 又是数以百万计的微生物的宿主。值得一提的是, 微生物组的组成会根据皮肤的状态变化[14]。Grice 等发现皮脂腺部位(油性)有大量的丙酸杆菌和葡萄球菌物种, 而潮湿部位处也多有短小棒状杆菌定殖, 相反的是, β 变形菌纲和黄杆菌纲多在干燥(干性)的皮肤部位[17], 皮肤的微生物组在整个生命过程中不断进化。皮肤的微生物群在出生时通过皮肤上的初始细菌定植而形成, 在从青春期到成年期的发育变化中, 微生物组进一步发生改变[18]。值得注意的是, 由于女性有性激素变化大、皮肤薄及出汗少的特点, 通常女性比男性具有更多的微生物多样性[17][19]。

3. 微生物与衰老相关疾病

3.1. 心血管疾病

心血管疾病(CVDs)是全球范围内发病率和死亡率最高的疾病, 包括冠心病、脑血管病、外周动脉疾病等。已知的危险因素包括动脉粥样硬化、高血压、肥胖、糖尿病、血脂异常和精神疾病, 越来越多的证据表明, 微生物群在维持心血管健康方面发挥着必不可少的作用, 许多研究包括微生物群移植、依赖途径和下游代谢物都表明, 微生物群可能通过多种代谢途径影响宿主代谢 CVDs, 其失调可能是导致 CVDs 的重要危险因素之一[20]。

3.1.1. 口腔微生物

通过口腔微生物群失调启动和传播的牙周病已被证明与 CVDs 的风险增加有关。1993 年, De Stefano 等报道, 牙周炎患者与牙周健康人群相比, 患 CVDs 的风险增加了 25%, 表明口腔微生物群与 CVDs 之间存在相关性[21]。在口腔和动脉粥样硬化斑块中均发现了多种相似细菌种型, 这提示我们口腔微生物群与动脉粥样硬化之间存在关联。Schenkein 等提出了牙周炎与动脉粥样硬化联系的两种主要机制[22]: 第一种是一些微生物可以侵入粥样斑块内的内皮细胞和吞噬细胞, 引起病变的致病性改变或加快进展; 第二种则是微生物由牙周病变部位释放炎症介质到体循环中, 如 C 反应蛋白(CRP)、纤维蛋白原和金属蛋白酶等, 加速疾病进展。Lise 等人的一项队列研究报道, 抗牙周病病原体 *T. forsythia* 的抗体水平与 CVD 死亡风险的增加呈负相关。事实上, 其他研究也将牙周炎与几种心血管危险因素联系起来。如一项随机对照试验(RCT)表明, 强化牙周治疗可降低全身炎症指标(IL-6 和 CRP), 降低收缩压和改善血脂谱[21]。

3.1.2. 肠道微生物

肠道被认为是体内最大的内分泌器官, 肠道微生物群可以影响心血管系统并促进 CVDs 的发生。肠

道微生物参与胆碱、磷脂酰胆碱和肉碱的代谢, 最终产生氧化三甲胺(TMAO)。TMAO 不仅可以调节胆固醇平衡和胆汁酸水平, 还与早期动脉粥样硬化和 CVDs 的高长期死亡风险有关[23]。机制上, TMAO 可以激活内皮细胞和平滑肌细胞中的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和 NF- κ B 信号通路[24]。另一种炎症介质脂多糖(LPS)又称内毒素, 是革兰氏阴性菌的组成成分, 主要分布于肠道和口腔。最近的研究表明, LPS 可通过激活 TLR4 通路诱导血管氧化应激, 导致内皮功能障碍和血管炎症。

3.2. 糖尿病等代谢疾病

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一组以血糖异常为特征的代谢性疾病。DM 可分为 1 型糖尿病(T1DM)和 2 型糖尿病(T2DM)。微生物群与 DM 之间的关系已被广泛研究, 菌群失调与 DM 发病之间的相关性已得到很好的证实。

T1DM 被定义为一种由胰岛慢性炎症引起的自身免疫性疾病。研究表明, 微生物群主要通过调节免疫反应参与 T1DM 的发生。由于微生物群参与了慢性炎症的启动, 其失调可能导致 T1DM。Higuchi 等报道 T1DM 患者血浆 IL-6 水平显著高于健康对照组, 且与瘤胃球菌属丰度相关。Leiva-Gea 等也报道 T1DM 患者促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高, 抗炎细胞因子 IL-10、IL-13 水平降低[25]。

大量研究证实, T2DM 患者肠道菌群组成发生改变[26], Larsen 等报道, 与对照组相比, T2DM 患者厚壁菌门和梭状芽胞杆菌丰度显著降低[27]。Almugadam 等的研究表明, T2DM 患者中产 SCFA 细菌和罗斯氏菌的丰度显著降低。同时抗糖尿病药物能够提高肠道菌群的多样性和丰富度, 并通过有益菌丰富肠道生态系统[28]。肠道菌群促进 T2DM 的潜在分子机制可能包括调节炎症、葡萄糖代谢和改善肠道通透性。一般来说, T2DM 与促炎分子水平升高有关。多项研究表明, T2DM 患者外周循环中 LPS 水平升高[29]。

3.3. 癌症

癌症是一种以生长失控的异常细胞快速增殖为特征的疾病, 几乎可以发生在身体的所有区域。目前, 癌症是全球范围内导致死亡的主要原因。癌症的发生是由于细胞基因突变引发的异常生长或代谢活动, 虽然癌症的发生是一个多因素的过程, 但已经确定烟草、细菌、病毒、肥胖、酒精和辐射是癌症的主要危险因素[30]。虽然微生物在癌症中的作用长期被忽视, 但随着 1994 年幽门螺杆菌在胃癌发生中作用的发现, 人们的关注焦点发生了很大的转变[31]。令人惊讶的是, 最近研究表明, 微生物在致癌过程中起着重要的作用, 主要有以下机制: 1) 影响宿主细胞的增殖和死亡, 2) 改变免疫系统的活性, 3) 影响宿主的代谢。

4. 干预措施及潜在应用

4.1. 粪便菌群移植

粪便移植(FMT)是一种通过将健康供体的粪便移植到受体供体的方式来治疗微生态紊乱的方法[32], 其目的是将与疾病相关的微生物组重组为一个更健康的版本, 以提供积极的健康影响[1]。在小鼠和人类体内给予广谱抗生素后, 自体 FMT 能够在数天内使失活的微生物群快速而完全地恢复, 是最有效的干预手段[33]。在将其广泛应用于临床之前, 有一些方面是必须考虑和研究的。选择合适的供体是 FMT 成功的关键因素之一。虽然自体 FMT 可能提供优越的相容性, 但它并不总是可行的, 因此健康的供体是必要的。在 FMT 前, 需要对供体的肠道微生物组进行详细的筛选, 去除潜在的致病物种, 以确保 FMT 的安全性。在供者选择之外, 受者的遗传、饮食、生活方式也可能对 FMT 的维持产生影响[34]。

4.2. 益生菌、益生元及合生元的应用

益生菌是活的细菌和酵母,可以在酸奶和奶酪等发酵食品中发现或以丸子形式存在[14]。益生菌中的活菌通常属于乳杆菌属(*Lactobacillus*)。乳酸杆菌(*Lactobacillus* spp)是一种革兰氏阳性厌氧菌,可代谢碳水化合物,与肠道中更多的有害细菌竞争,被归类为“好细菌”。外源性补充益生菌的替代方法是给予益生元,这些益生元是不可消化的底物,可以被宿主-微生物组的成员利用[35]。益生元是一类常见的低聚糖,可以刺激微生物组内已经存在的一种或多种细菌的生长。由于益生元可以选择性地增加可利用它们的微生物的丰度,这些底物可以用于重塑微生物组,使其从疾病状态过渡到相对健康的状态。

4.3. 饮食和生活方式对微生物与衰老的调节

生活方式,特别是饮食,已被证明是调节微生物群的关键因素之一。例如,只有动物产品的高脂饮食会深刻地改变微生物群的组成。具体来说,高脂饮食的动物模型表现出拟杆菌门水平的降低,变形菌门和厚壁菌门水平的增加[36],在另一项高脂饮食动物的研究中也观察到了变形菌门(嗜胆菌属)丰度的增加[37]。相反,由全谷物、坚果、蔬菜、水果和只有某些动物产品(鱼类和家禽)组成的地中海饮食在宿主中表现出有益的结果。在饮食的人类干预研究中,食用地中海饮食已被证明可以显著降低植物神经系统的失调、以及精神疾病、癌症和心血管疾病的发生[38],地中海饮食也可降低抑郁风险[39]。而药物,尤其是抗生素,会直接影响肠道微生物群。除了抗生素以外,越来越多的研究也表明非抗生素药物可以改变肠道菌群组成,以及神经生理和行为[40]。

5. 结论与展望

通过人类微生物组计划(Human Microbiome Project, HMP),人体中不同的微生物群落已经通过16SrRNA 基因测序进行了全面的表征,了解微生物组的分类复杂性。同时,宏基因组和全基因组的测序提供了对微生物组存在的途径及其功能的见解[41]。然而,这些数据集并没有关注微生物群落之间的相互作用,微生物组如何与宿主相互作用,宿主如何响应其常驻微生物组。对这些相互作用的透彻理解对于确定微生物组在疾病发展中的因果作用是必要的,这将最终导致通过微生物组工程的新疗法[42]。

参考文献

- [1] Aggarwal, N., Kitano, S., Puah, G.R.Y., Kittelmann, S., Hwang, I.Y. and Chang, M.W. (2022) Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Chemical Reviews*, **123**, 31-72. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00431>
- [2] Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M.C., Charles, T., *et al.* (2020) Microbiome Definition Re-Visited: Old Concepts and New Challenges. *Microbiome*, **8**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
- [3] Fang, E.F., Scheibye-Knudsen, M., Jahn, H.J., Li, J., Ling, L., Guo, H., *et al.* (2015) A Research Agenda for Aging in China in the 21st Century. *Ageing Research Reviews*, **24**, 197-205. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.08.003>
- [4] Manos, J. (2022) The Human Microbiome in Disease and Pathology. *APMIS*, **130**, 690-705. <https://doi.org/10.1111/apm.13225>
- [5] Bivar Xavier, K. (2018) Bacterial Interspecies Quorum Sensing in the Mammalian Gut Microbiota. *Comptes Rendus. Biologies*, **341**, 297-299. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2018.03.006>
- [6] Cani, P.D. (2018) Human Gut Microbiome: Hopes, Threats and Promises. *Gut*, **67**, 1716-1725. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316723>
- [7] Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G.A.D., Gasbarrini, A., *et al.* (2019) What Is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, **7**, Article No. 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- [8] Gill, S.R., Pop, M., DeBoy, R.T., Eckburg, P.B., Turnbaugh, P.J., Samuel, B.S., *et al.* (2006) Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. *Science*, **312**, 1355-1359. <https://doi.org/10.1126/science.1124234>

- [9] Khosravi, A. and Mazmanian, S.K. (2013) Disruption of the Gut Microbiome as a Risk Factor for Microbial Infections. *Current Opinion in Microbiology*, **16**, 221-227. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.03.009>
- [10] Cresci, G.A. and Bawden, E. (2015) Gut Microbiome. *Nutrition in Clinical Practice*, **30**, 734-746. <https://doi.org/10.1177/0884533615609899>
- [11] Deo, P. and Deshmukh, R. (2019) Oral Microbiome: Unveiling the Fundamentals. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, **23**, 122-128. https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_304_18
- [12] Segata, N., Haake, S.K., Mannon, P., Lemon, K.P., Waldron, L., Gevers, D., *et al.* (2012) Composition of the Adult Digestive Tract Bacterial Microbiome Based on Seven Mouth Surfaces, Tonsils, Throat and Stool Samples. *Genome Biology*, **13**, R42. <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-6-r42>
- [13] Nayfach, S., Páez-Espino, D., Call, L., Low, S.J., Sberro, H., Ivanova, N.N., *et al.* (2021) Metagenomic Compendium of 189,680 DNA Viruses from the Human Gut Microbiome. *Nature Microbiology*, **6**, 960-970. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00928-6>
- [14] Sexton, R.E., Uddin, M.H., Bannoura, S., Khan, H.Y., Mzannar, Y., Li, Y., *et al.* (2022) Connecting the Human Microbiome and Pancreatic Cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, **41**, 317-331. <https://doi.org/10.1007/s10555-022-10022-w>
- [15] Aas, J.A., Paster, B.J., Stokes, L.N., Olsen, I. and Dewhirst, F.E. (2005) Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *Journal of Clinical Microbiology*, **43**, 5721-5732. <https://doi.org/10.1128/jcm.43.11.5721-5732.2005>
- [16] Genco, R.J. and Borgnakke, W.S. (2013) Risk Factors for Periodontal Disease. *Periodontology* 2000, **62**, 59-94. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00457.x>
- [17] Grice, E.A., Kong, H.H., Conlan, S., Deming, C.B., Davis, J., Young, A.C., *et al.* (2009) Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science*, **324**, 1190-1192. <https://doi.org/10.1126/science.1171700>
- [18] Luna, P.C. (2020) Skin Microbiome as Years Go by. *American Journal of Clinical Dermatology*, **21**, 12-17. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00549-5>
- [19] Boxberger, M., Cenizo, V., Cassir, N. and La Scola, B. (2021) Challenges in Exploring and Manipulating the Human Skin Microbiome. *Microbiome*, **9**, Article No. 125. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01062-5>
- [20] Sanchez-Rodriguez, E., Egea-Zorrilla, A., Plaza-Díaz, J., Aragón-Vela, J., Muñoz-Quezada, S., Tercedor-Sánchez, L., *et al.* (2020) The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, **12**, Article No. 605. <https://doi.org/10.3390/nu12030605>
- [21] Hou, K., Wu, Z., Chen, X., Wang, J., Zhang, D., Xiao, C., *et al.* (2022) Microbiota in Health and Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
- [22] Schenkein, H.A., Papapanou, P.N., Genco, R. and Sanz, M. (2020) Mechanisms Underlying the Association between Periodontitis and Atherosclerotic Disease. *Periodontology* 2000, **83**, 90-106. <https://doi.org/10.1111/prd.12304>
- [23] Roncal, C., Martínez-Aguilar, E., Orbe, J., Ravassa, S., Fernandez-Montero, A., Saenz-Pipaon, G., *et al.* (2019) Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) Predicts Cardiovascular Mortality in Peripheral Artery Disease. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 15580. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52082-z>
- [24] Zeisel, S.H. and Warrier, M. (2017) Trimethylamine *n*-Oxide, the Microbiome, and Heart and Kidney Disease. *Annual Review of Nutrition*, **37**, 157-181. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064732>
- [25] Leiva-Gea, I., Sánchez-Alcoholado, L., Martín-Tejedor, B., Castellano-Castillo, D., Moreno-Indias, I., Urda-Cardona, A., *et al.* (2018) Gut Microbiota Differs in Composition and Functionality between Children with Type 1 Diabetes and MODY2 and Healthy Control Subjects: A Case-Control Study. *Diabetes Care*, **41**, 2385-2395. <https://doi.org/10.2337/dc18-0253>
- [26] Hou, K., Zhang, S., Wu, Z., *et al.* (2022) Reconstruction of Intestinal Microecology of Type 2 Diabetes by Fecal Microbiota Transplantation: Why and How. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, **22**, 315-325.
- [27] Larsen, N., Vogensen, F.K., van den Berg, F.W.J., Nielsen, D.S., Andreasen, A.S., Pedersen, B.K., *et al.* (2010) Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLOS ONE*, **5**, e9085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>
- [28] Almugadam, B.S., Liu, Y., Chen, S., Wang, C., Shao, C., Ren, B., *et al.* (2020) Alterations of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Individuals and the Confounding Effect of Antidiabetic Agents. *Journal of Diabetes Research*, **2020**, Article ID: 7253978. <https://doi.org/10.1155/2020/7253978>
- [29] Gomes, J.M.G., Costa, J.d.A. and Alfenas, R.d.C.G. (2017) Metabolic Endotoxemia and Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Metabolism*, **68**, 133-144. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.009>
- [30] Golemis, E.A., Scheet, P., Beck, T.N., Scolnick, E.M., Hunter, D.J., Hawk, E., *et al.* (2018) Molecular Mechanisms of the Preventable Causes of Cancer in the United States. *Genes & Development*, **32**, 868-902. <https://doi.org/10.1101/gad.314849.118>

-
- [31] (1994) Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans No. 61, 1-241.
 - [32] Li, J.J., Zhu, M., Kashyap, P.C., Chia, N., Tran, N.H., McWilliams, R.R., *et al.* (2021) The Role of Microbiome in Pancreatic Cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, **40**, 777-789. <https://doi.org/10.1007/s10555-021-09982-2>
 - [33] Suez, J., Zmora, N., Zilberman-Schapira, G., Mor, U., Dori-Bachash, M., Bashiardes, S., *et al.* (2018) Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell*, **174**, 1406-1423.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.047>
 - [34] Hanssen, N.M.J., de Vos, W.M. and Nieuwdorp, M. (2021) Fecal Microbiota Transplantation in Human Metabolic Diseases: From a Murky Past to a Bright Future? *Cell Metabolism*, **33**, 1098-1110. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.005>
 - [35] Sanders, M.E., Merenstein, D.J., Reid, G., Gibson, G.R. and Rastall, R.A. (2019) Probiotics and Prebiotics in Intestinal Health and Disease: From Biology to the Clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 605-616. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>
 - [36] Hildebrandt, M.A., Hoffmann, C., Sherrill-Mix, S.A., Keilbaugh, S.A., Hamady, M., Chen, Y., *et al.* (2009) High-Fat Diet Determines the Composition of the Murine Gut Microbiome Independently of Obesity. *Gastroenterology*, **137**, 1716-1724.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.042>
 - [37] Devkota, S., Wang, Y., Musch, M.W., Leone, V., Fehlner-Peach, H., Nadimpalli, A., *et al.* (2012) Dietary-Fat-Induced Taurocholic Acid Promotes Pathobiont Expansion and Colitis in IL10^{-/-} Mice. *Nature*, **487**, 104-108. <https://doi.org/10.1038/nature11225>
 - [38] Karstens, A.J., Tussing-Humphreys, L., Zhan, L., Rajendran, N., Cohen, J., Dion, C., *et al.* (2019) Associations of the Mediterranean Diet with Cognitive and Neuroimaging Phenotypes of Dementia in Healthy Older Adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **109**, 361-368. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy275>
 - [39] Bayes, J., Schloss, J. and Sibbritt, D. (2022) The Effect of a Mediterranean Diet on the Symptoms of Depression in Young Males (the “AMMEND: A Mediterranean Diet in MEN with Depression” Study): A Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **116**, 572-580. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac106>
 - [40] Clarke, G., Sandhu, K.V., Griffin, B.T., Dinan, T.G., Cryan, J.F., Hyland, N.P., *et al.* (2019) Gut Reactions: Breaking down Xenobiotic-Microbiome Interactions. *Pharmacological Reviews*, **71**, 198-224. <https://doi.org/10.1124/pr.118.015768>
 - [41] Lloyd-Price, J., Mahurkar, A., Rahnavard, G., Crabtree, J., Orvis, J., Hall, A.B., *et al.* (2017) Strains, Functions and Dynamics in the Expanded Human Microbiome Project. *Nature*, **550**, 61-66. <https://doi.org/10.1038/nature23889>
 - [42] Integrative HMP (IHMP) Research Network Consortium (2014) The Integrative Human Microbiome Project: Dynamic Analysis of Microbiome-Host Omics Profiles during Periods of Human Health and Disease. *Cell Host & Microbe*, **16**, 276-289.