

# 肠道上皮与肠道微生物相互作用的研究现状

赵零<sup>1</sup>, 武树奇<sup>1</sup>, 许宁宁<sup>2</sup>, 陈容平<sup>\*2</sup>

1 南方医科大学, 广东 广州 510515

2 南方医科大学珠江医院内分泌代谢科, 广东 广州 510280

赵零, 武树奇, 许宁宁, 陈容平. 肠道上皮与肠道微生物相互作用的研究现状[J]. 微生物学通报, 2022, 49(8): 3508-3519

Zhao Ling, Wu Shuqi, Xu Ningning, Chen Rongping. Interaction between intestinal epithelium and microbiome[J]. Microbiology China, 2022, 49(8): 3508-3519

**摘要:** 肠道上皮是肠上皮细胞及其分泌物有机构成的黏膜界面。随着技术的进步和对肠道菌群作用的逐渐重视, 研究者对肠道上皮与肠道微生物相互作用的认识也不断深入。研究表明, 肠道上皮调节并维持肠道微生物的定殖与分布, 肠道微生物也影响肠道上皮的多种屏障功能, 二者通过一系列细胞分子机制紧密联系, 共同维持肠道稳态。此外, 其过程中产生的宿主-肠道菌群共代谢物被发现可以反映宿主的生理病理状态, 作为指标被应用于临床疾病诊断、治疗效果评估和预后推测。本文基于近年的研究, 综述了肠道上皮与肠道微生物的相互作用及其细胞分子机制, 为进一步研究和临床应用总结了理论基础, 并探讨了未来可能的研究方向。

**关键词:** 肠上皮; 肠道菌群; 宿主-微生物相互作用

## Interaction between intestinal epithelium and microbiome

ZHAO Ling<sup>1</sup>, WU Shuqi<sup>1</sup>, XU Ningning<sup>2</sup>, CHEN Rongping<sup>\*2</sup>

1 Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

2 Department of Endocrinology and Metabolism, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, Guangdong, China

**Abstract:** The intestinal epithelium is the mucosal interface consisting of intestinal epithelial cells and their secretions. Owing to the progress of technology and the increasing attention to the role of intestinal microbiome, researchers have deepened the understanding of interaction between intestinal epithelium and microbiome. The available studies have demonstrated that intestinal epithelium regulates and maintains the colonization and distribution of microbiome, while the microbiome affects multiple barrier functions of the epithelium. They interact through a series of cellular and molecular mechanisms, maintaining intestinal homeostasis together. Moreover, their co-metabolites produced in the process can

\*Corresponding author: E-mail: 62782333@163.com

Received: 2021-12-22; Accepted: 2022-03-25; Published online: 2022-05-25

reflect the physiological or pathological state of the host and be used as biomarkers for diagnosis of diseases, evaluation of therapeutic effect, and prediction of prognosis. This paper reviews the research progress in the interaction between intestinal epithelial and microbiome and the underlying cellular and molecular mechanisms, which provides a theoretical basis for further research and clinical application. Finally, we predict the possible directions of the future research.

**Keywords:** intestinal epithelium; intestinal microbiomes; host-microbiome interaction

肠道上皮是肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)及其分泌物有机构成的黏膜界面, 表面定殖了数十亿微生物。传统观点认为, 肠黏膜仅作为简单的屏障和润滑剂存在, 肠道微生物仅是营养意义上的共生生物。随着技术的进步, 人们逐渐重视肠道菌群的作用, 发现肠道生态系统在动物和人体代谢、免疫、神经调节等过程中发挥重要作用, 并提出了肠-脑轴、肠-肝轴等概念, 相关疾病如肥胖<sup>[1]</sup>、2 型糖尿病<sup>[2]</sup>、抑郁症<sup>[3]</sup>、自闭症<sup>[4]</sup>等与肠道菌群的关联也不断得到验证, 并开始应用于临床防治。

上述作用的必要条件和重要基础之一是肠道上皮和微生物的相互作用。一方面, 肠道上皮在微生物定殖与分布过程中发挥控制、调节和维持作用; 另一方面, 微生物也反作用于肠道上皮屏障功能的维护与改建。如图 1 所示, 本文综述了上述过程的相关研究成果, 为进一步研究肠道菌群的作用与应用总结了基础知识, 并对未来的研究提出了一些看法。

本文还指出, 肠道与微生物相互作用中产生的共代谢物具有重要临床指征意义, 可能成为未来精准医学个性化预防、诊断、治疗、预后的理论依据。

## 1 肠道上皮作用于肠道微生物菌群定殖分布过程

随着测序和成像技术的不断进步, 研究肠道微生物与宿主空间关系和定位原则的微生物

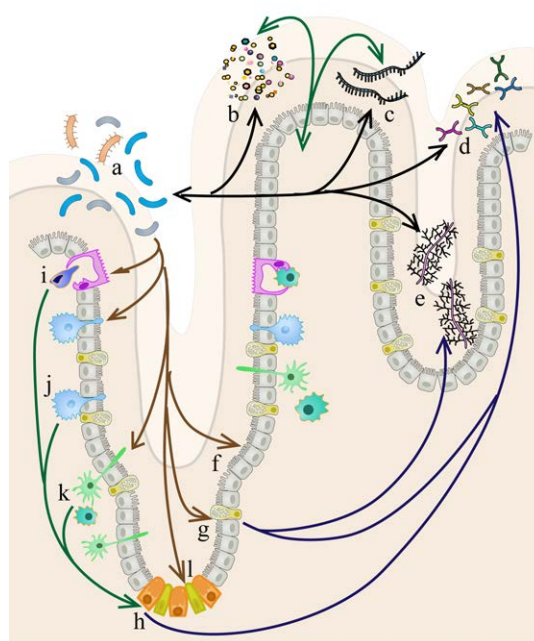


图 1 肠道上皮与肠道微生物相互作用示意图  
a: 分布于肠道不同生态位的微生物; b: 短链脂肪酸; c: 微小 RNA; d: 抗菌肽; e: 黏蛋白; f: 肠上皮细胞; g: 杯状细胞; h: 潘氏细胞; i: 微褶细胞及其内陷质膜内的树突状细胞、淋巴细胞、巨噬细胞; j: 巨噬细胞及其特殊结构; k: 树突状细胞亚群; l: 肠干细胞

Figure 1 Interaction between Intestinal epithelium and microbiomes. a: Microbiomes distributed in different ecological niches in intestine; b: Short-chain fatty acids; c: MicroRNAs; d: Antimicrobial peptides; e: Mucins; f: Intestinal epithelial cells; g: Goblet cells; h: Paneth cells; i: Microfold cells with dendritic cells, lymphocytes and macrophages within their invaginated cell membranes; j: Macrophages with special structures; k: Dendritic cell subsets; l: Intestinal stem cells.

地理学取得显著进展<sup>[5]</sup>。荧光原位杂交、凝集素染色和成像应用于生物组织活检的技术得到革新<sup>[6]</sup>。清晰定量的三维重建视图能较好地显示肠道不同部位的原生肠道菌群,这一方法还使得研究者在原以为无菌的小肠隐窝中发现了微生物菌群<sup>[7]</sup>。类似的技术进步使得对肠道微生物菌群定殖分布结果与过程的研究不断深入。

肠道微生物分布具有明显的趋势性和区域性,而肠道上皮在肠道微生物菌群选择性定殖与分布的过程中发挥控制、调节和维持的重要作用。这一观点在动物实验中已得到证明。随着出生后小肠黏膜的发育,幼鼠对 *Escherichia coli* K1 感染的抵抗能力随年龄增长而增强,而且具有区域选择易感性<sup>[8]</sup>。哺乳动物肠道黏膜中结构化的环境使细菌定殖在噬菌体无法到达的区域,这也是肠道噬菌体和细菌长期稳定共存的主要原因<sup>[9]</sup>。

### 1.1 肠道上皮解剖结构控制肠道微生物定殖分布

肠道上皮解剖结构的区域异质性控制肠道微生物的定殖分布。肠道为肠道微生物提供丰富的选择性生态位,最终表现为肠道微生物在肠道的 3 个轴上发生趋势性或区域性的分布。肠道纵轴受食物传输利用、宿主分泌等影响,可分为具有不同功能和结构的区隔;组织管腔轴存在营养可利用性、氧、宿主上皮保护反应等梯度;隐窝-绒毛轴各部位肠上皮细胞(增殖干细胞、吸收肠细胞和分泌细胞)分布不均匀<sup>[10]</sup>。由于上述原因,在由肠道近端至远端、由肠道上皮细胞至管腔 2 个方向上,肠道微生物密度呈现梯度增加的趋势<sup>[11]</sup>;性质不同的肠道微生物在肠腔、结肠黏液层和结肠隐窝等不同位置形成离散的群落<sup>[12]</sup>。肠道上皮解剖结构控制下的肠道微生物分布特征具有一定的应用前景,如

有研究表明,化疗诱导回肠隐窝细胞凋亡后,回肠肠道菌群状态或可用于免疫监测及预后<sup>[13]</sup>。

宿主相关微生物生态系统也因此具有复杂性,加深对肠道生物地理学的认识有助于更好地研究肠道生态系统的结构与功能。高通量测序揭示,健康个体肠腔内微生物菌群(intestinal microorganisms, LM)和黏膜相关微生物菌群(mucosa-associated microbiota, MAM)分属于不同生态系统,二者在微生物组成上存在显著差异,具有不同的代谢和免疫功能<sup>[14]</sup>。对恒河猴等模式生物进行粪便、管腔和黏膜 16S rRNA 基因测序研究同样证明了 LM 和 MAM 区系的差异;另外,可利用差异相关,借助粪便中的幽门螺杆菌(*Helicobacter*)、粪杆菌(*Helicobacter*)和乳酸菌(*Lactobacillus*)水平高度量化预测它们在肠道其他部位的丰度,这为粪便取样转化研究提供了支持<sup>[15]</sup>。

### 1.2 肠道上皮分泌物调节肠道微生物定殖分布

肠道上皮分泌的黏液直接接触微生物,在所述解剖结构控制的基础上,通过影响相应生态位的性质来调节微生物的定殖分布。结肠中孔隙较小的内层黏液被内源性蛋白酶转化形成边界不明确、具有较大空隙、易溶于混乱性氯胍盐的外层黏液,并在某些条件下可以为特定微生物提供代谢原料和能量,从而形成不同生态位,起到筛选不同优势微生物定殖分布的作用<sup>[11]</sup>。特别地,结肠外层黏液独特的生态位使其微生物组成主要由肠腔中细菌的种类、增殖和代谢资源利用差异引起的功能竞争决定<sup>[16]</sup>。

黏液的重要组成成分黏蛋白(mucin, MUC)同样直接调节微生物的定殖分布过程。黏蛋白 mucin-2 (MUC2)与共生菌群协作维持健康的肠上皮屏障功能和微生物菌群组成<sup>[17]</sup>。黏蛋白 mucin-5AC (MUC5AC)减少细菌对结肠内层黏

液的破坏,从而减少细菌与肠上皮的接触和转移<sup>[18]</sup>。另外,运用转基因技术使小鼠分泌富含半胱氨酸结构域的黏蛋白能增强肠黏膜屏障,有希望成为抗肠道感染的无创策略<sup>[19]</sup>。

其他因素可以通过调节黏蛋白的分泌间接调节微生物定殖分布。杯状细胞(goblet cell, GC)感知和响应胃肠道受到有害刺激的危险信号,在胞内囊泡 SNARE 蛋白 VAMP8 的协调下,分泌产生和储存的 MUC2,这一反应在肠道上皮与微生物抗原接触增加时表现出轻微促炎状态,但随着致病性的增加倾向于耐受<sup>[20]</sup>。肠道  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换物亚型 NHE8 的丢失导致黏蛋白尤其 MUC2 的生成减少,引起小鼠肠道生态失调<sup>[21]</sup>。敲除小鼠肠上皮细胞自噬受损相关蛋白质 Atg5 基因后,宿主细胞转录因子 RORC 和 TBX21 表达上调,MUC2 相关免疫应答提高,微生物菌群多样性降低,炎症控制相关细菌数量减少而促炎细菌和潜在病原体数量增加<sup>[22]</sup>。

黏液中也有大量不依赖于 MUC 的调节因子。肠上皮糖基化的改变可能中断免疫细胞与肠上皮细胞的相互作用,使肠道从调节环境转向炎症环境<sup>[23]</sup>。肠道持续分泌的黏液溶解结合 IEC 和 Paneth 细胞分泌的抗菌肽,形成具有抗菌扩散梯度的肠道表面清洁剂<sup>[11]</sup>。IEC 表达的另一一些蛋白如 Nlrp1 参与微生物筛选,敲除 *Nlrp1* 基因的小鼠黏膜表现出抗菌防御反应及上皮细胞代谢的增强<sup>[24]</sup>。分泌型 IgA 类抗体(secretory IgA, SIgA)除参与抗原特异性免疫防御外,还聚合免疫球蛋白受体(polymeric immunoglobulin receptor, pIgR),与肠道细菌联合作用,锚定在结肠黏液外层共同免疫病原体<sup>[25]</sup>,而且通过形成空间分离保证微生物菌群代谢活动<sup>[26]</sup>。最新研究表明,SIgA 的来源及结构形式可以决定微生物的反应性,SIgA-pIgR-微生物平衡的破坏可增加肠道感染性、过敏性和炎症性疾病的风

险,甚至引起循环系统的异常<sup>[27]</sup>。

### 1.3 肠道上皮通过免疫监测和防御维持肠道微生物菌群稳态

肠道上皮的监测和防御功能对于维持肠道稳态相当重要。人类肠腔内的大量微生物中常有入侵机体或分泌有毒物质的病原微生物,真核生物宿主有多种监测和响应共生微生物菌群变化的机制<sup>[28]</sup>。

#### 1.3.1 树突状细胞(dendritic cell, DC)

DC 检测肠道微生物菌群的经典方式是通过调节紧密连接蛋白(tight junction, TJ)触发免疫反应<sup>[29]</sup>。GC 可向 DC 呈递抗原协助 DC 发挥作用<sup>[30]</sup>。新的研究表明,DC 的功能还与其环境特异性代谢表型高度相关,受多种内在和外在因素调节<sup>[31]</sup>。如结肠与回肠中 DC 的特性和功能不同,结肠 DC 的调节特性可能源于对结肠中细菌负荷更大的进化适应<sup>[32]</sup>。

DC 的不同亚群在免疫反应中各自发挥特殊作用。浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid DC, pDC)在多个水平上参与了维持结肠屏障和调节结肠细菌等功能<sup>[33]</sup>。其数量和功能随年龄的变化可能是衰老状态胃肠道病原体反应不充分的基础<sup>[34]</sup>。pDC 在发育和功能上都与传统抗原呈递树突状细胞(conventional DC, cDC)不同,能够表达干扰素(interferon, IFN)并在病原体来源的核酸刺激下分化为 cDC,从而协同先天和适应性免疫<sup>[35]</sup>。

#### 1.3.2 微褶细胞(microfold cells, M 细胞)

M 细胞是重要的抗原呈递细胞,但同时也可能作为病原体绕过上皮屏障建立全身感染的门户<sup>[36]</sup>。人类回肠远端黏液层薄、抗菌肽少,M 细胞的短微绒毛短小稀疏,因此腔内抗原得以直接接触 M 细胞表面受体,并被识别、吞噬和取样;而且派氏集合淋巴结(Peyer's patch, PP)缺乏淋巴管引流,更倾向于采用以 M 细胞依赖的

穿胞作用为代表的腔内抗原采样机制<sup>[36]</sup>。M 细胞随即将抗原递送给基底外侧深度内陷的质膜微域中的树突状细胞<sup>[37]</sup>、巨噬细胞和 B 细胞<sup>[38-39]</sup>, 从而触发抗原特异性 SIgA 产生等, 诱导免疫应答。

### 1.3.3 远端结肠巨噬细胞群(macrophage, M $\phi$ )

远端结肠隐窝开口周围分布有 M $\phi$ , 其无法穿过紧密的远端结肠上皮屏障直接吞噬肠腔内容物, 而是通过形成球囊样膜突起(“balloon-like” protrusion, BLP)插入上皮细胞周围以内体囊泡取样, 检测到真菌代谢毒素后, M $\phi$  可能通过抑制水通道蛋白或其他方式使上皮细胞停止吸收液体<sup>[40-41]</sup>。

## 2 微生物作用影响肠道上皮屏障功能

微生物及其代谢产物作用于肠道上皮, 能够改变肠道黏液层、上皮细胞层结构与组成, 或作用于宿主生化免疫过程, 对肠道上皮屏障功能产生影响。

一方面, 微生物可以加强肠道上皮的屏障功能。结肠微生物菌群被发现能够与 Muc2 合作介导宿主对溶组织内阿米巴的多层先天性宿主防御<sup>[42]</sup>。益生菌如野生蓝莓果实菌群中分离的阿卡迪菌(*Acadiensis*)可以增强小肠中杯状细胞数量、IgA 阳性细胞数量和抗炎细胞因子 IL-10 浓度<sup>[43]</sup>。因此, 研究者提出了以微生物为基础的新治疗方法, 如通过激活而非抑制免疫缓解溃疡性结肠炎<sup>[44]</sup>。另一方面, 微生物能够破坏肠道上皮屏障, 这也是致病菌入侵机体的重要途径。如某些病原体可以利用毒性因子操纵宿主的筛选系统, 从而构建新的优势营养生态位<sup>[45]</sup>。

值得注意的是, 近年来研究者结合表观基因组学、转录组学、代谢组学及宏基因组学, 较好地阐明了肠道微生物代谢产物对宿主的影

响, 尤其短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)在其中发挥重要作用<sup>[46]</sup>。

### 2.1 黏液层结构与组成

肠道黏液层适当结构的成熟和发展, 尤其是结肠黏液层内外两层结构的形成及其边界与空隙大小等特征的产生等, 依赖于特定肠道菌群<sup>[11]</sup>。

肠道黏液层中的 MUC 是肠道微生物改变黏液层的重要作用位点之一。肠道菌群调控 MUC 的表达和分泌。肠道菌群代谢产生的丁酸盐可改变分泌 MUC 的 GC 数量并改变 MUC 基因表达量<sup>[47]</sup>, 有研究表明其可提高结肠 MUC 表达量<sup>[48]</sup>。肠道微生物代谢芳香族氨基酸产生的代谢产物吲哚-3-丙酸(indolepropionic acid, IPA)能够增加肠道中的 MUC2 和 MUC4, 同时也增加 GC 的分泌产物三叶肽因子-3 (trefoil factor 3, TFF3)和抵抗素样分子  $\beta$  (resistin-like molecule beta, RELM $\beta$ )<sup>[49]</sup>。食物相关的霉菌毒素脱氧雪腐镰刀菌醇(deoxynivalenol, DON)能够通过 PKR 和 MAP 激酶依赖的 RELM $\beta$  进一步影响 GC 表达和 MUC 产生<sup>[50]</sup>。枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*) RZ001 可激活肠分泌细胞分化所必需的转录因子 Atoh1 表达, 从而上调细胞中 MUC2 的表达<sup>[51]</sup>。

肠道菌群还能够调控黏蛋白的修饰过程。肠道菌群可影响糖基转移酶的水平, 从而影响 MUC2 和跨膜 MUC 的糖基化, 并激活 meprin $\beta$  酶使小肠释放黏液<sup>[11]</sup>。

此外, 还存在间接影响肠道黏液层屏障作用的例子。嗜热链球菌(*Streptococcus thermophilus*)是一种结合黏液能力较弱的亚优势菌, 不能直接诱导整体的黏液产生, 但可以通过在消化道产生乳酸进而增强部分产生黏液的通路<sup>[52]</sup>。

值得注意的是, 特定菌种参与上述过程的效果往往比较复杂, 存在相互协同和拮抗的多

个作用途径。嗜黏杆菌(*Akkermansia muciniphila*)可降解黏液, 但补充该细菌可以增加 GC 的数量和抗菌肽的分泌量, 强化肠道屏障<sup>[11]</sup>。肠毒素性大肠杆菌(enterotoxigenic *Escherichia coli*, ETEC)的一个主要效应分子不耐热肠毒素(heat-labile enterotoxin, LT)可能刺激黏蛋白 MUC2 的产生和黏液形成, 但同时增强双伴黏连蛋白 EtpA 与跨膜聚糖、MUC 的相互作用, 最终破坏黏液屏障, 导致细菌定殖和毒素传递<sup>[53]</sup>。

## 2.2 上皮细胞层结构与组成

肠道微生物可以直接作用于肠上皮细胞层。肠致病性大肠杆菌(enteropathogenic *Escherichia coli*, EPEC)和肠出血性大肠杆菌(enterohemorrhagic *Escherichia coli*, EHEC)在致病过程中, 可能通过 EspF 等效应因子诱导改变肠道上皮细胞的极性、手性和轴不对称性, 从而改变肠道上皮通透性<sup>[54]</sup>。IPA 可提高上皮间电阻并降低细胞旁通透性, 从而增强上皮细胞层的屏障功能<sup>[49]</sup>。双歧杆菌源乙酸酯能够通过改变结肠上皮细胞的基因表达谱, 保护细胞在感染介导下存活<sup>[46]</sup>。肠道菌群代谢产生的丁酸盐能促进 TJ 蛋白表达<sup>[48]</sup>。*B. subtilis* RZ001 激活转录因子 Atoh1 表达, 同时还上调 TJ 蛋白表达<sup>[51]</sup>。*Escherichia coli* K-12 可以降低重要的 TJ 基因表达并改变相关蛋白的分布, 从而增加肠道上皮通透性, 破坏其屏障功能<sup>[55]</sup>。特定菌种参与上述过程的机制与结果同样存在复杂性。如副干酪乳杆菌(*Lactobacillus paracasei*)的 2 个亚种(BGNJ1-64 和 BGSJ2-8)表达聚集促进因子(aggregation promoting factor, AggIb)与细胞外基质结合, 具有很强的聚集能力, 但其在小鼠体内的存活和转运似乎与这一能力相关性不大<sup>[56]</sup>。

肠道微生物可通过表观遗传途径影响肠上皮干细胞增殖, 进而影响肠上皮细胞层修复。丁酸可以刺激 GPR41 和 GPR109A、抑制不同

细胞类型的组蛋白球乙酰化酶(histone globule acetylase, HGAC)并增加细胞周期负调控因子的启动子活性, 从而抑制干细胞的增殖, 进一步减少炎症、稳定肠道屏障功能; 成熟结肠细胞丁酸氧化除产生能量、维持厌氧状态外, 还可限制丁酸进入隐窝以防止干细胞抑制<sup>[57]</sup>。大肠杆菌等共生细菌通过植酸代谢和肌醇磷酸盐(inositol phosphate 3, InsP3)激活组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase 3, HDAC3), 中和丁酸等对肠干细胞增殖活性的抑制, 从而促进上皮修复<sup>[58]</sup>。此外, 胆汁酸(bile acid, BA)促进肠道干细胞更新并激活其中的 TGR5 以促进肠上皮再生<sup>[59]</sup>。实验室型衍生乳酸以 GPR81 依赖的方式增加肠道干细胞中有丝分裂细胞百分比<sup>[60]</sup>。

## 2.3 生化免疫途径

肠道微生物及其产物可直接调节肠道上皮的生化免疫途径。部分微生物释放的产物可激活宿主细胞模式识别受体, 促进前述 SIgA-pIgR-微生物平衡的产生和维持<sup>[26]</sup>。微生物代谢产生的 SCFA 通过肠道上皮 GPR43 激活 mTOR 和 STAT3, 促进 IEC 表达抗菌肽如 RegIII $\gamma$ 、 $\beta$ -防御素等<sup>[61]</sup>; 同时触发上皮信号影响 toll 样受体 TLR4 表达并抑制 AKT 和 NF- $\kappa$ B p65 信号通路, 改善肠上皮免疫功能<sup>[62]</sup>; 而且 SCFA 还被证实, 在回肠、结肠不同条件下表现出对微生物生命活动和毒性的不同影响<sup>[63]</sup>。肠道内琥珀酸水平升高可能诱导结肠产生超氧化物损伤黏膜, 其特异性表面受体琥珀酸受体 SUCNR1 在此过程中激活免疫细胞、增强炎症反应<sup>[64]</sup>。

微生物菌群还可利用自身或宿主表达分泌的微小 RNA (microRNA, miRNA)影响宿主免疫功能。无菌小鼠和微生物定殖小鼠的肠道样本中 miRNA 表达谱不同且与肠道相关疾病有关, 如厚壁菌门、拟杆菌门和变形菌门的存在使多种 miRNA 在肿瘤组织中的表达水平不同;

肠道菌群可释放外膜泡(outer membrane vesicles, OMV),后者在肠腔内扩散并参与肠道上皮的一系列免疫反应,可能与炎症、癌症等免疫相关疾病有关联<sup>[65]</sup>。肠道菌群还可通过影响环状RNA (circular RNA, circRNA)的表达来调节相应的 miRNA 水平,以 IL-11 依赖的方式抑制参与上皮-间质转化和肿瘤干细胞化的基因,上述 circRNA/miRNA 网络与癌症转移有关<sup>[66]</sup>。

### 3 宿主-肠道菌群共同作用产生共代谢物

肠道上皮和微生物通过上述复杂的相互作用形成有机关联的整体,可以看作一个微生态系统,对宿主的代谢、免疫等功能活动有重大意义。在肠道上皮与微生物的共同作用中形成的宿主-肠道菌群共代谢物具有独特价值,可以反映肠道微生态甚至宿主整体的生理病理状态,目前已有相关研究表明其有能力在疾病诊断与治疗效果评估、疾病与治疗预后发展的全过程中发挥生物标志物的作用,进一步研究可能带来新治疗策略、精准治疗和预防医学的发展。因此,在粪便宏基因组学和代谢组学的协助下,可以进一步构想宿主-肠道菌群共代谢物成为未来检测宿主健康的指标之一。

#### 3.1 疾病诊断与治疗效果评估

宿主-肠道菌群共代谢物可以作为疾病风险的标志物。这些物质与发病机制的因果关系尚未完全明晰,但相关性已经得到了验证。目前研究表明,较高的粪便短链脂肪酸水平与肠道通透性改变、过度肥胖、高血压和心脏代谢疾病危险因素相关<sup>[67]</sup>。琥珀酸、富马酸、苹果酸、丙酸和己二酸的浓度在超重个体粪便中显著增加,琥珀酸浓度与体重呈正相关,苹果酸与循环总胆固醇、低密度脂蛋白、胆固醇、白细胞介素-1 $\beta$  呈

正相关<sup>[68]</sup>。肠道微生物菌群和宿主肝脏的代谢产生三甲胺 N-氧化物(trimethylamine-N-oxide, TMAO)加重动脉粥样硬化及继发性胆囊酸去氧胆酸,可诱发非酒精性脂肪性肝炎相关肝细胞癌<sup>[46]</sup>。TMAO 及其前体的血液浓度与主要不良心血管事件或死亡之间具有相关性<sup>[69]</sup>。

监测宿主-肠道菌群共代谢物还能够用于评估治疗前后疾病进程的变化。短链脂肪酸在未治疗的高血压患者粪便中含量显著升高,而在血浆中含量显著降低<sup>[70]</sup>。减肥手术前后宿主-肠道菌群共代谢物也会发生变化<sup>[71]</sup>。

#### 3.2 疾病与治疗预后发展

宿主-肠道菌群共代谢物还能够被用于疾病和治疗的预后。肝硬化患者肠道微生物组的改变与肝硬化并发症、终末期肝病模型、Child-Pugh 评分相关,还对生存率具有良好稳定的预测能力<sup>[72]</sup>。心衰心脏移植后早期需要更高剂量他克莫司的患者,其肠道微生物多样性高而炎症和氧化应激的程度低,可能的机制是特定微生物类群生产具有潜在抗炎特性的短链脂肪酸<sup>[73]</sup>。miRNA 可能参与肿瘤的发展、进展及对治疗的反应,还可能与 I 型糖尿病等疾病相关<sup>[66]</sup>。

### 4 总结与展望

本文综述了肠道上皮与微生物的紧密联系。一方面,宿主为微生物提供了独特的定殖环境和营养条件,另一方面,宿主也借助微生物代谢物完善自身的结构与功能。二者通过一系列错综复杂的细胞分子相互作用,构成了庞大而精细的肠道微生态环境,进一步多途径、多因素地协调肠道代谢、免疫等功能活动,最终影响或改变机体局部或整体的生理病理状态。同时,宿主-肠道菌群共代谢物可以独立作为疾病诊疗和预后的



临床标志物, 具有直接的应用价值。

研究肠道上皮与微生物的相互作用是进一步研究其如何调节宿主状态的基础, 有助于在分子尺度上深入分析疾病及其治疗的详细机制。其中值得关注的是, 疾病之间往往具有错综复杂的相互关系。如中国南方地区超重和肥胖 II 型糖尿病患者中, 多重代谢紊乱与非酒精性脂肪肝患病率显著相关<sup>[74]</sup>。这与肠道菌群对宿主影响的特点相对应, 进一步研究有助于阐明特定疾病相关性的内在机制。

目前, 随着人们对肠道菌群的重视程度大大提升, 实验室和临床上已经开始采用益生菌<sup>[75-76]</sup>、粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT)、人工组合菌群移植 (selective microbiota transplantation, SMT)<sup>[77]</sup>等方式研究和治疗相关疾病。但肠道菌群组成复杂、分离困难、健康微生物组难以定义等问题亟待解决, 相关进展主要侧重于菌种或特定代谢物与宿主宏观体征的相关性, 未能完全阐明菌种甚至分子、基因在疾病发生发展中作用的详细机制, 相关的微生物协同与拮抗、免疫应答等过程也仍需进一步研究。因此, 若要将肠道菌群规范化、精准化地用于临床疾病诊疗和药物开发, 需要借助粪便宏基因组学和代谢组学等方法, 系统、深入地研究肠道与微生物的相互作用, 以期加深对肠道微生态环境的新陈代谢、免疫防御等生理病理活动的理解, 把握菌种甚至分子与适应症的因果机制。

另外, 除肠道上皮外, 还有肠道固有层及肠道神经丛等局部结构也可能在宿主-肠道菌群相互作用中起重要的调控作用, 也可能是这一相互作用的重要作用位点, 本文未详细探讨, 有待进一步研究和整理。

总而言之, 对肠道与肠道微生物相互作用的进一步研究将有助于在多种疾病的预测、诊

断和治疗全过程中获得具有较高参考价值的提示, 甚至开展个体化靶向精准治疗。

## REFERENCES

- [1] 张娴, 陈容平, 陈宏. 基于高通量测序技术分析肠道菌群与肥胖的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(23): 4577-4583  
Zhang X, Chen RP, Chen H. Research advances in the relationship between gut microbiota and obesity by the application of high-throughput sequencing technologies[J]. Medical Recapitulate, 2017, 23(23): 4577-4583 (in Chinese)
- [2] Gurung M, Li ZP, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology[J]. EBioMedicine, 2020, 51: 102590
- [3] 张艺, 许宁宁, 彭子翀, 陈容平. 粪菌移植通过微生物-肠-脑轴改善抑郁症的研究进展[J]. 微生物学通报, 2022, 49(2): 756-768  
Zhang Y, Xu NN, Peng ZC, Chen RP. Fecal microbiota transplantation to improve depression by modulating microbiota-gut-brain axis: a review[J]. Microbiology China, 2022, 49(2): 756-768 (in Chinese)
- [4] Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB, Mencaroni E, Esposito S. Autism spectrum disorders and the gut microbiota[J]. Nutrients, 2019, 11(3): 521
- [5] Tropini C, Earle KA, Huang KC, Sonnenburg JL. The gut microbiome: connecting spatial organization to function[J]. Cell Host & Microbe, 2017, 21(4): 433-442
- [6] Ng KM, Tropini C. Visualization of gut microbiota-host interactions via fluorescence *in situ* hybridization, lectin staining, and imaging[J]. Journal of Visualized Experiments: JoVE, 2021(173): e62646
- [7] Wang W, Zhang N, Du YH, Gao J, Li M, Lin LY, Czajkowsky DM, Li XW, Yang CY, Shao ZF. Three-dimensional quantitative imaging of native microbiota distribution in the gut[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2021, 60(6): 3055-3061
- [8] Birchenough GMH, Dalgakiran F, Witcomb LA, Johansson MEV, McCarthy AJ, Hansson GC, Taylor PW. Postnatal development of the small intestinal mucosa drives age-dependent, regio-selective susceptibility to *Escherichia coli* K1 infection[J]. Scientific Reports, 2017, 7: 83
- [9] Lourenço M, Chaffrignon L, Lamy-Besnier Q, Pédrón T, Campagne P, Eberl C, Bérard M, Stecher B,



- Debarbieux L, De Sordi L. The spatial heterogeneity of the gut limits predation and fosters coexistence of bacteria and bacteriophages[J]. *Cell Host & Microbe*, 2020, 28(3): 390-401.e5
- [10] Sommer F, Bäckhed F. Know your neighbor: microbiota and host epithelial cells interact locally to control intestinal function and physiology[J]. *BioEssays*, 2016, 38(5): 455-464
- [11] Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners?[J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2232-2243
- [12] Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2016, 14(1): 20-32
- [13] Roberti MP, Yonekura S, Duong CPM, Picard M, Ferrere G, Tidjani Alou M, Rauber C, Iebba V, Lehmann CHK, Amon L, et al. Chemotherapy-induced ileal crypt apoptosis and the ileal microbiome shape immunosurveillance and prognosis of proximal colon cancer[J]. *Nature Medicine*, 2020, 26(6): 919-931
- [14] Ringel Y, Maharshak N, Ringel-Kulka T, Wolber EA, Sartor RB, Carroll IM. High throughput sequencing reveals distinct microbial populations within the mucosal and luminal niches in healthy individuals[J]. *Gut Microbes*, 2015, 6(3): 173-181
- [15] Yasuda K, Oh K, Ren BY, Tickle TL, Franzosa EA, Wachtman LM, Miller AD, Westmoreland SV, Mansfield KG, Vallender EJ, et al. Biogeography of the intestinal mucosal and luminal microbiome in the rhesus macaque[J]. *Cell Host & Microbe*, 2015, 17(3): 385-391
- [16] Li H, Limenitakis JP, Fuhrer T, Geuking MB, Lawson MA, Wyss M, Brugiroux S, Keller I, Macpherson JA, Rupp S, et al. The outer mucus layer hosts a distinct intestinal microbial niche[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 8292
- [17] Leon-Coria A, Kumar M, Workentine M, Moreau F, Surette M, Chadee K. Muc2 mucin and nonmucin microbiota confer distinct innate host defense in disease susceptibility and colonic injury[J]. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2021, 11(1): 77-98
- [18] Olli KE, Rapp C, O'Connell L, Collins CB, McNamee EN, Jensen O, Jedlicka P, Allison KC, Goldberg MS, Gerich ME, et al. Muc5ac expression protects the colonic barrier in experimental colitis[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2020, 26(9): 1353-1367
- [19] Gouyer V, Dubuquoy L, Robbe-Masselot C, Neut C, Singer E, Plet S, Geboes K, Desreumaux P, Gottrand F, Desseyn JL. Delivery of a mucin domain enriched in cysteine residues strengthens the intestinal mucous barrier[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 9577
- [20] Cornick S, Kumar M, Moreau F, Gaisano H, Chadee K. VAMP8-mediated MUC<sub>2</sub> mucin exocytosis from colonic goblet cells maintains innate intestinal homeostasis[J]. *Nature Communications*, 2019, 10: 4306
- [21] Bernardazzi C, Xu H, Tong H, Laubitz D, Figliuolo Da Paz V, Curiel L, Ghishan FK. An indisputable role of NHE8 in mucosal protection[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2020, 319(4): G421-G431
- [22] Yang LY, Liu C, Zhao WJ, He C, Ding JM, Dai RH, Xu K, Xiao L, Luo LX, Liu SY, et al. Impaired autophagy in intestinal epithelial cells alters gut microbiota and host immune responses[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2018, 84(18): e00880-e00818
- [23] Kudelka MR, Stowell SR, Cummings RD, Neish AS. Intestinal epithelial glycosylation in homeostasis and gut microbiota interactions in IBD[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2020, 17(10): 597-617
- [24] Leber A, Hontecillas R, Tubau-Juni N, Zoccoli-Rodriguez V, Abedi V, Bassaganya-Riera J. NLRX1 modulates immunometabolic mechanisms controlling the host-gut microbiota interactions during inflammatory bowel disease[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 363
- [25] Rogier EW, Frantz AL, Bruno MEC, Kaetzel CS. Secretory IgA is concentrated in the outer layer of colonic mucus along with gut bacteria[J]. *Pathogens: Basel, Switzerland*, 2014, 3(2): 390-403
- [26] Kaetzel CS. Cooperativity among secretory IgA, the polymeric immunoglobulin receptor, and the gut microbiota promotes host-microbial mutualism[J]. *Immunology Letters*, 2014, 162(2): 10-21
- [27] Abokor AA, McDaniel GH, Golonka RM, Campbell C, Brahmandam S, Yeoh BS, Joe B, Vijay-Kumar M, Saha P. Immunoglobulin A, an active liaison for host-microbiota homeostasis[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(10): 2117
- [28] Neish AS. Preimmune recognition and response to microbial metabolites[J]. *Physiology*, 2021, 36(2): 94-101
- [29] Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, Granucci F, Kraehenbuhl JP, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells express tight

- junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria[J]. *Nature Immunology*, 2001, 2(4): 361-367
- [30] McDole JR, Wheeler LW, McDonald KG, Wang B, Konjufca V, Knoop KA, Newberry RD, Miller MJ. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103<sup>+</sup> dendritic cells in the small intestine[J]. *Nature*, 2012, 483(7389): 345-349
- [31] Møller SH, Wang L, Ho PC. Metabolic programming in dendritic cells tailors immune responses and homeostasis[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2022, 19(3): 370-383
- [32] Mann ER, Bernardo D, English NR, Landy J, Al-Hassi HO, Peake STC, Man R, Elliott TR, Spranger H, Lee GH, et al. Compartment-specific immunity in the human gut: properties and functions of dendritic cells in the colon versus the ileum[J]. *Gut*, 2016, 65(2): 256-270
- [33] Rahman T, Brown AS, Hartland EL, Van Driel IR, Fung KY. Plasmacytoid dendritic cells provide protection against bacterial-induced colitis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 608
- [34] Hoffman RA, Huang SL, Chalasani G, Vallejo AN. Disparate recruitment and retention of plasmacytoid dendritic cells to the small intestinal mucosa between young and aged mice[J]. *Aging and Disease*, 2021, 12(5): 1183
- [35] Lombardi VC, Khaiboullina SF. Plasmacytoid dendritic cells of the gut: relevance to immunity and pathology[J]. *Clinical Immunology*, 2014, 153(1): 165-177
- [36] Kobayashi N, Takahashi D, Takano S, Kimura S, Hase K. The roles of Peyer's patches and microfold cells in the gut immune system: relevance to autoimmune diseases[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 2345
- [37] Schulz O, Pabst O. Antigen sampling in the small intestine[J]. *Trends in Immunology*, 2013, 34(4): 155-161
- [38] Komban RJ, Strömberg A, Biram A, Cervin J, Lebrero-Fernández C, Mabbott N, Yrlid U, Shulman Z, Bemark M, Lycke N. Activated Peyer's patch B cells sample antigen directly from M cells in the subepithelial dome[J]. *Nature Communications*, 2019, 10: 2423
- [39] Reboldi A, Arnon TI, Rodda LB, Atakilit A, Sheppard D, Cyster JG. IgA production requires B cell interaction with subepithelial dendritic cells in Peyer's patches[J]. *Science*, 2016, 352(6287): aaf4822
- [40] Chikina AS, Nadalin F, Maurin M, San-Roman M, Thomas-Bonafos T, Li X, Lameiras S, Baulande S, Henri S, Malissen B, et al. Macrophages maintain epithelium integrity by limiting fungal product absorption[J]. *Cell*, 2020, 183(2): 411-428.e16
- [41] Mowat AM, Bain CC. Guardians of the epithelium: macrophages protect against toxic fungal derivatives[J]. *Mucosal Immunology*, 2021, 14(3): 542-543
- [42] Leon-Coria A, Kumar M, Moreau F, Chadee K. Defining cooperative roles for colonic microbiota and Muc2 mucin in mediating innate host defense against *Entamoeba histolytica*[J]. *PLoS Pathogens*, 2018, 14(11): e1007466
- [43] Yahfoufi N, Alsadi N, Mallet JF, Kulshreshtha G, Hincke M, Ismail N, Matar C. Immunomodulation and intestinal *Morpho*-functional aspects of a novel gram-negative bacterium *Rouxiiella badensis* subsp. *acadiensis*[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 569119
- [44] Sham HP, Bazett M, Bosiljcic M, Yang H, Luk B, Law HT, Morampudi V, Yu HB, Pankovich J, Sutcliffe S, et al. Immune stimulation using a gut microbe-based immunotherapy reduces disease pathology and improves barrier function in ulcerative colitis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 2211
- [45] Tsois RM, Bäumlér AJ. Gastrointestinal host-pathogen interaction in the age of microbiome research[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2020, 53: 78-89
- [46] Ohno H. The impact of metabolites derived from the gut microbiota on immune regulation and diseases[J]. *International Immunology*, 2020, 32(10): 629-636
- [47] Jung TH, Park JH, Jeon WM, Han KS. Butyrate modulates bacterial adherence on LS174T human colorectal cells by stimulating mucin secretion and MAPK signaling pathway[J]. *Nutrition Research and Practice*, 2015, 9(4): 343-349
- [48] Gonzalez A, Krieg R, Massey HD, Carl D, Ghosh S, Gehr TWB, Ghosh SS. Sodium butyrate ameliorates insulin resistance and renal failure in CKD rats by modulating intestinal permeability and mucin expression[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2018, 34(5): 783-794
- [49] Li JJ, Zhang L, Wu T, Li YF, Zhou XJ, Ruan Z. Indole-3-propionic acid improved the intestinal barrier by enhancing epithelial barrier and mucus barrier[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021, 69(5): 1487-1495
- [50] Pinton P, Graziani F, Pujol A, Nicoletti C, Paris O, Ernouf P, Di Pasquale E, Perrier J, Oswald IP, Maresca

- M. Deoxynivalenol inhibits the expression by goblet cells of intestinal mucins through a PKR and MAP kinase dependent repression of the resistin-like molecule B[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2015, 59(6): 1076-1087
- [51] Li YR, Zhang TX, Guo CC, Geng M, Gai SL, Qi W, Li ZY, Song YJ, Luo XG, Zhang TC, et al. *Bacillus subtilis* RZ001 improves intestinal integrity and alleviates colitis by inhibiting the Notch signalling pathway and activating ATOH-1[J]. *Pathogens and Disease*, 2020, 78(2): ftaa016
- [52] Fernandez N, Wrzosek L, Radziwill-Bienkowska JM, Ringot-Destrez B, Duviau MP, Noordine ML, Laroute V, Robert V, Cherbuy C, Daveran-Mingot ML, et al. Characterization of mucus-related properties of *Streptococcus thermophilus*: from adhesion to induction[J]. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9: 980
- [53] Kumar P, Kuhlmann FM, Bhullar K, Yang H, Vallance BA, Xia LJ, Luo QW, Fleckenstein JM. Dynamic interactions of a conserved enterotoxigenic *Escherichia coli* adhesin with intestinal mucins govern epithelium engagement and toxin delivery[J]. *Infection and Immunity*, 2016, 84(12): 3608-3617
- [54] Woodward SE, Krekhno Z, Finlay BB. Here, there, and everywhere: how pathogenic *Escherichia coli* sense and respond to gastrointestinal biogeography[J]. *Cellular Microbiology*, 2019, 21(11): e13107
- [55] Bhat MI, Sowmya K, Kapila S, Kapila R. *Escherichia coli* K12: an evolving opportunistic commensal gut microbe distorts barrier integrity in human intestinal cells[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2019, 133: 103545
- [56] Miljkovic M, Thomas M, Serror P, Rigottier-Gois L, Kojic M. Binding activity to intestinal cells and transient colonization in mice of two *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* strains with high aggregation potential[J]. *World Journal of Microbiology & Biotechnology*, 2019, 35(6): 85
- [57] Gasaly N, Hermoso MA, Gotteland M. Butyrate and the fine-tuning of colonic homeostasis: implication for inflammatory bowel diseases[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(6): 3061
- [58] Wu SE, Hashimoto-Hill S, Woo V, Eshleman EM, Whitt J, Engleman L, Karns R, Denson LA, Haslam DB, Alenghat T. Microbiota-derived metabolite promotes HDAC3 activity in the gut[J]. *Nature*, 2020, 586(7827): 108-112
- [59] Sorrentino G, Perino A, Yildiz E, El Alam G, Bou Sleiman M, Gioiello A, Pellicciari R, Schoonjans K. Bile acids signal via TGR5 to activate intestinal stem cells and epithelial regeneration[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(3): 956-968.e8
- [60] Lee YS, Kim TY, Kim Y, Lee SH, Kim S, Kang SW, Yang JY, Baek IJ, Sung YH, Park YY, et al. Microbiota-derived lactate accelerates intestinal stem-cell-mediated epithelial development[J]. *Cell Host & Microbe*, 2018, 24(6): 833-846.e6
- [61] Zhao Y, Chen F, Wu W, Sun M, Bilotta AJ, Yao S, Xiao Y, Huang X, Eaves-Pyles TD, Golovko G, et al. GPR43 mediates microbiota metabolite SCFA regulation of antimicrobial peptide expression in intestinal epithelial cells via activation of mTOR and STAT3[J]. *Mucosal Immunology*, 2018, 11(3): 752-762
- [62] Roy SK, Meng QH, Sadowitz BD, Kollisch-Singule M, Yepuri N, Satalin J, Gatto LA, Nieman GF, Cooney RN, Clark D. Enteral administration of bacteria fermented formula in newborn piglets: a high fidelity model for necrotizing enterocolitis (NEC)[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0201172
- [63] Zhang SY, Dogan B, Guo C, Herlekar D, Stewart K, Scherl EJ, Simpson KW. Short chain fatty acids modulate the growth and virulence of pathosymbiont *Escherichia coli* and host response[J]. *Antibiotics*: Basel, Switzerland, 2020, 9(8): 462
- [64] Connors J, Dawe N, Van Limbergen J. The role of succinate in the regulation of intestinal inflammation[J]. *Nutrients*, 2018, 11(1): 25
- [65] Behrouzi A, Ashrafi F, Mazaheri H, Lari A, Nouri M, Riazi Rad F, Hoseini Tavassol Z, Siadat SD. The importance of interaction between microRNAs and gut microbiota in several pathways[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2020, 144: 104200
- [66] Zhu ZX, Huang JG, Li X, Xing J, Chen Q, Liu RL, Hua F, Qiu ZM, Song YL, Bai CX, et al. Gut microbiota regulate tumor metastasis via circRNA/miRNA networks[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1788891
- [67] De La Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Álvarez-Quintero R, Velásquez-Mejía EP, Sierra JA, Corrales-Agudelo V, Carmona JA, Abad JM, Escobar JS. Higher fecal short-chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiometabolic disease risk factors[J]. *Nutrients*, 2018, 11(1): 51
- [68] Wan Y, Yuan JH, Li J, Li H, Yin KH, Wang FL, Li D. Overweight and underweight status are linked to specific gut microbiota and intestinal tricarboxylic acid cycle intermediates[J]. *Clinical Nutrition*, 2020, 39(10): 3518-3528

- 3189-3198
- [69] Heianza Y, Ma WJ, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2017, 6(7): e004947
- [70] Calderón-Pérez L, Gosalbes MJ, Yuste S, Valls RM, Pedret A, Llauroadó E, Jimenez-Hernandez N, Artacho A, Pla-Pagà L, Companys J, et al. Gut metagenomic and short chain fatty acids signature in hypertension: a cross-sectional study[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10: 6436
- [71] Yu DX, Shu XO, Howard EF, Long JR, English WJ, Flynn CR. Fecal metagenomics and metabolomics reveal gut microbial changes after bariatric surgery[J]. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 2020, 16(11): 1772-1782
- [72] Solé C, Guilly S, Da Silva K, Llopis M, Le-Chatelier E, Huelin P, Carol M, Moreira R, Fabrellas N, De Prada G, et al. Alterations in gut microbiome in cirrhosis as assessed by quantitative metagenomics: relationship with acute-on-chronic liver failure and prognosis[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 206-218.e13
- [73] Jennings DL, Bohn B, Zuver A, Onat D, Gaine M, Royzman E, Hupf J, Brunjes D, Latif F, Restaino S, et al. Gut microbial diversity, inflammation, and oxidative stress are associated with tacrolimus dosing requirements early after heart transplantation[J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0233646
- [74] Yi M, Chen RP, Yang R, Chen H. Increased prevalence and risk of non-alcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients with type 2 diabetes in South China[J]. *Diabetic Medicine*, 2017, 34(4): 505-513
- [75] Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, Kwon J, Kim H, Cho JH, Kim HB, Lee JH. Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases[J]. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2019, 29(9): 1335-1340
- [76] Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(5): 716-729
- [77] 张发明, 张婷. 从粪菌移植到菌群移植[J]. *科学通报*, 2019, 64(3): 285-290  
Zhang FM, Zhang T. From fecal microbiota transplantation to microbiota transplantation[J]. *Chinese Science Bulletin*, 2019, 64(3): 285-290 (in Chinese)