

人体与肠道微生物间的互惠共生关系

刘威, 姚文, 朱伟云

刘威, 姚文, 朱伟云, 南京农业大学动科院消化道微生物实验室 江苏省南京市 210095
国家杰出青年科学基金资助课题, No. 30025034
通讯作者: 朱伟云, 210095, 江苏省南京市, 南京农业大学动科院消化道微生物实验室. zhuweiyunnjau@hotmail.com
电话: 025-84395523 传真: 025-84395314
收稿日期: 2006-03-07 接受日期: 2006-03-20

摘要

研究宿主与肠道微生物之间相互关系的传统方法通常建立在体外(共)培养技术之上, 但现在已经证实, 绝大多数肠道微生物在目前培养技术下是体外不可培养的, 因此这种体外(共)培养技术存在着严重的缺陷. 分子生物学技术正在该领域里迅速地渗透和广泛地运用, 日益突破传统技术和方法的局限, 从而有助于我们深刻地揭示宿主与肠道微生物之间互惠共生的分子机制: 人肠道向肠道微生物提供优越的栖息和繁殖环境, 其中包括天然的厌氧条件, 丰富的营养物质, 以及适宜的温度和pH等; 肠道微生物及其代谢产物影响到人体的营养物质加工、能量平衡、免疫功能、胃肠道发育和成熟及其他多种重要的生理活动. 这种互惠共生关系可能是宿主与肠道微生物之间在长期的协同进化过程中相互选择和适应的结果.

关键词: 互惠共生; 人体; 肠道微生物; 分子机制

刘威, 姚文, 朱伟云. 人体与肠道微生物间的互惠共生关系. 世界华人消化杂志 2006;14(11):1081-1088
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1081.asp>

0 引言

人的体表和体内栖生着许多种类和数量的正常微生物, 目前仅在人肠道内就已经鉴定出500多种正常肠道微生物(以下简称肠道微生物), 其数量高达 10^{14} , 约是人体体细胞和生殖细胞之和的10多倍, 也就是说人体内细胞约有90%为微生物细胞, 其余约10%为人体细胞, 因此从某种意义上说一个完整、健康的成年人是诸多物种组成的复合体^[1]. 由于众多种类和数量的微生物栖息在人肠道内, 我们可以推测这些肠道微生物一定会通过宿主-微生物和微生物-微生物之间

关系网显著地影响人类生物学特征. 像生理学家描述人体普通器官一样, 有学者建议用“微生物器官”(microbial organ)来描述肠道微生物菌群: 他由不同种类的但彼此又相互联系, 并与宿主细胞之间不断地进行信息交流的细胞构成; 他消耗、存储和重新分布能量; 他生理性地调控重要化学物质转化; 他通过自我复制来维持和修复自身^[2]. 通常, 人们简单地用偏利共栖(commensalism), 而不是互惠共生(mutualism)来描述宿主和肠道微生物之间共生关系, 这反映出人类在这方面认识不足, 尚未意识到宿主与肠道微生物之间密切的关系, 以及肠道微生物对维持人类健康和正常菌落稳定的巨大贡献^[2-4]. 近年来分子生物学技术正在该学科领域里迅速地渗透和广泛地运用, 日益突破传统(共)培养技术和方法的局限, 在宿主-肠道微生物之间的协同进化、基因组、免疫和代谢等研究领域均取得许多重大突破, 本文就这些研究热点进行部分探讨.

1 宿主与肠道微生物在协同进化上的关系

基于16S rDNA 分析结果表明, 成人肠道包括三界细胞形态的生命: 细菌, 古菌和真核生物. 人肠道生态系统中的细菌在数量和密度上均占有绝对优势, 也是目前研究主要对象之一, 但其他不占优势的肠道微生物也会对宿主和菌群产生重要的影响. 例如人后肠中的甲烷菌, 他是肠道内古菌的典型代表, 位于多糖加工代谢链中最后一环, 可以利用上游微生物发酵产物 CO_2 和 H_2 合生 CH_4 , 通过降低肠道内氢分压来加快上游微生物发酵速率, 因此对维持肠道内环境的稳定性和菌落的多样性具有重要意义^[5-6]. 此外, 非细胞形态的噬菌体等也是肠道生态系统中不可忽视的要素, 例如感染*Escherichia coli*, *Salmonella* spp, *Bacteroides*的噬菌体可能对人肠道中菌群的多样性和结构产生很大的影响^[7].

肠道微生物的多样性可能是宿主和肠道微生物之间强烈选择和协同进化的结果^[8]. 宿主

■背景资料

肠道微生物及其基因组是人体重要的组成部分, 它们向人体提供某些没有必要在人体自身上进化出的生理功能和遗传特性. 当前的基因组革命正逐步从分子水平上深刻地揭示出肠道与肠道微生物通过彼此间协同进化形成互惠共生的共生复合体, 维持了肠道微生态系统长期稳定和动态平衡.

■ 研发前沿

基于16S rDNA分析技术,研究肠道微生物在不同地区和人种中分布状况,揭示肠道微生物的多态性;在分类的基础上,选择某些具有重要功能的代表性菌株进行基因组测序,充实现有的数据库,有利于从基因组、转录组、代谢组等水平上深入地研究宿主与肠道微生物间的关系。

主要通过两个手段—肠道切应力和肠道免疫应答—对肠道微生物菌群进行选择。肠道运动和食物流动产生切应力,可以将肠道内容物排出体外,对肠道各种微生物进行选择;肠道微生物通过采取一系列策略,黏附在食物颗粒、脱落的上皮细胞及肠道表面上,抵御一定强度的切应力,从而应对肠道切应力的选择作用。对正常微生物而言,他们在与宿主协同进化过程中进化出一套适应宿主切应力选择的特殊机制,肠道产生的切应力不但不会降低其黏附作用,反而会提高其黏附效率^[9]。宿主对肠道微生物进行选择的另一手段是肠道免疫应答,肠道通过建立一系列抗原识别、捕获、传递和加工处理等免疫应答机制,有效地将异物抗原排出体外,对肠道各种微生物进行选择;肠道微生物同样采取一定的策略(下述),才得以逃避肠道免疫应答。肠道微生物通过特定的策略,对付了肠道两种主要的选择作用,在宿主肠道内建立起生态位并固定下来,最终形成了稳定的肠道微生物菌群。肠道微生物这种适应能力归因于这些肠道微生物进化出多种改变自身基因组的“工具”(如质粒,转座酶,整合酶和转座子的同源序列等),这些基因转运和突变机制赋予肠道微生物“全能性”,以抵御肠道切应力和对付肠道免疫应答的选择作用,使其免遭从肠道内淘汰出去。在宿主对肠道微生物进行选择的同时,肠道微生物并不总是处于被动地位,也在不断地对宿主进行选择。肠道微生物的选择作用体现在两个层次上:首先,从肠道微生物角度上看,肠道微生物新陈代谢方式(如生长速度和底物利用方式)影响到整个肠道微生物菌群在竞争环境中的适合度;其次,从宿主角度上看,肠道微生物影响到宿主的适合度。如果这种选择作用对宿主有利,就会增加宿主数量,随之带来了自己生存环境的扩大,反之亦然。协同进化的结果带来了宿主获益和肠道微生物菌群多样性,其中生态系统中物种的多样性通常被认为是该生态系统正处于最佳稳定状态的一个标志,因为物种多样性可以向系统提供应付外界应激的弹性和缓冲力^[10]。

尽管我们目前对宿主与肠道微生物之间如何协同进化的过程不太清楚,学者们还是找到了许多相关的直接或间接证据。人类基因组和肠道微生物基因组提供了最具有说服力的证据,人类基因组编码223种与细菌蛋白高度同源

的蛋白^[3,11],暗示这些基因是直接来自细菌基因中水平转运过去的,但是目前人肠道微生物基因组尚未完全破译出来,限制了这方面进一步的研究。尽管肠道微生物在亚种和株的水平上体现出多样性,例如目前就已鉴定出7000多株肠道细菌,但在更高分类级别上却相对稀疏,仅有55门已知细菌中的8门存在于人肠道中,而且尚有5门数量为之甚少。肠道微生物在亚种和株水平上体现出多样性与在门水平上体现的稀疏性形成鲜明对比,说明这些微生物之间存在相对高度的亲缘关系,间接地说明了宿主仅仅强烈地选择那些对宿主健康有利的少数物种。例如cytophaga-flavobacterium-bacteroides(CFB)是广泛地分布于哺乳动物肠道内的一门优势菌,基因库调查结果显示出这门肠道细菌在不同宿主体内的差异很大,揭示了CFB-哺乳动物之间的共生关系发生已经很久远和不同的CFB亚群一旦适应各自宿主,便经历加速进化过程,最终形成了现在差异性很大的亚群。尽管人类在研究宿主和肠道微生物之间协同进化关系上已经取得了很大的成绩,但仍需进一步考证现有的证据和探索其他的证据,并借鉴其他宿主-微生物之间协同进化的研究模型^[12-13],以获得更确凿的证据和更合理的推论,进一步揭示宿主与肠道微生物在进化过程中怎样有机地结合在一起,形成现存互惠共生的复合体。

2 宿主与肠道微生物在基因组上的关系

人肠道内种类繁多的正常微生物菌群向人们展示了肠道微生物基因组(microbial genome)的多样性和复杂性。尽管单株肠道微生物基因组通常小于人类基因组,但正常微生物在种类和数量上均占有绝对的优势,因此一个健康成年人肠道内正常微生物基因组数量通常是人类基因组的100多倍。微生物基因组的测序工作不仅有助于从基因结构、基因表达与调控及遗传与变异等方面揭示生命本质^[14-16],而且有助于我们研究宿主与肠道微生物之间互惠共生关系的分子机制^[17]。2003年, Xu *et al*^[18]首次完成了一种肠道菌*Bacteroides thetaiotaomicron*基因组的测序工作,在这个科研领域具有里程碑的意义,为我们在基因组水平上研究宿主与肠道微生物之间的互惠共生关系提供了极大的便利。结构基因组学预测*B. thetaiotaomicron*基因组共计编码蛋白质4779种,其中2782种(58%)为目前已知功能蛋

白的同源物, 848种(18%)为无功能蛋白的同源物, 1149种(24%)为目前数据库中尚未收录的蛋白质. 功能基因组学分析结果表明, 这些已知功能蛋白划分成如下四大功能区: 多糖摄取和降解(如细胞表面碳水化合物结合蛋白, 糖苷水解酶)、荚膜多糖合成(如糖苷转移酶)、环境感知和信号传导、DNA变异(如转座酶). 上述的功能蛋白分区化反映出肠道微生物为适应宿主而采取的高度进化策略: (1)获取食物多糖; (2)感知肠道的环境; (3)改变宿主和自身基因表达, 以建立与宿主之间互惠互利的关系. 比较基因组学通过与人类基因组比较分析, 发现了宿主与肠道微生物之间更有趣的互惠共生关系. 例如菌株 *B. thetaiotaomicron* ATCC 29 184仅有的6.3-Mb基因组编码出163种利用淀粉的蛋白, 226种糖苷水解酶和15种多糖裂解酶; 而人类2.85-Gb基因组仅编码98种已知或预测具有水解糖苷的酶, 缺乏降解植物纤维中常见成分如木聚糖、果胶、阿拉伯糖等相关酶类. 人类基因组和微生物基因组之间比较, 一方面充分地揭示了 *B. thetaiotaomicron* 具有惊人的利用人类非可消化性食物多糖能力的分子机制, 另一方面深刻地揭示出这些肠道微生物群落及其基因组赋予人类一些没有必要在人类自身上进化出的遗传和代谢功能, 从而弥补人类某些生物学缺陷. 因此, 肠道微生物基因组的研究具有重要价值, 可以帮助我们破解宿主与肠道微生物之间互惠共生关系的分子机制.

人类基因组工程(human genome project, HGP)的完成是人类历史上一次重大的事件^[19-20]. 人类基因组破解有助于人类认识环境因素和遗传物质通过互作, 共同影响人类健康和致人患病. 但是一个完整的人体由人体部分(*Homo sapiens*)和正常微生物两部分组成, 因此完整的人类基因组(metagenome, 宏基因组)既包括当前已经破解出的人类基因组部分, 还应包括正常微生物基因组部分. 诺贝尔奖殊荣获得者 Joshua Lederberge 曾经建议用一个术语-微生物组(microbiome)定义人体内正常微生物基因组的集合, 以区别于人类自身的基因组部分, 因为这些微生物组是嵌入在人类宏基因组中不可或缺的部分, 他们向人类提供许多在人体细胞中尚未进化出或没有必要进化的功能. 但由于微生物种类繁多, 微生物基因组数量非常庞大, 远远多于人类基因组数量, 因此人类宏基因组

工程还有一段很长的路要走.

3 宿主与肠道微生物在免疫学上的关系

对宿主与肠道微生物在免疫学上的研究起始于一个有趣的现象: 肠道免疫系统能够对病原微生物产生免疫应答, 却对食物和肠道微生物产生免疫耐受, 即通常所说的免疫学矛盾(immunology paradox)^[21]. 前肠中抗原主要来自于食物, 而回肠和结肠中抗原不仅来自于食物, 还增加了复杂的肠道微生物. 这些食物和肠道微生物与普通抗原一样, 在体外试验中均能引起免疫应答, 在体内却通常产生免疫惰性. 至今人们尚未完全揭示出肠道免疫系统对食物和肠道微生物产生免疫耐受的机制, 但下面几个方面的研究有助于加深对这一机制的认识.

首先, 肠道屏障向肠道免疫系统提供一道天然防线. 每个肠上皮细胞与其相邻的细胞通过紧密连接将肠道表面密封起来, 并且肠道分泌细胞分泌许多先天性防御物质如 α -防卫素、T细胞非依赖性SIgA和黏液素等到肠道的表面形成黏液层^[22-24], 由这两者共同组成了肠道屏障. 这道屏障向肠道提供了一道天然的物理防线, 可以有效地阻止绝大多数肠道微生物越过肠壁和侵入肠道免疫系统. 尽管肠道屏障有效地阻碍了绝大多数抗原的入侵, 但是并不能够阻止全部抗原的入侵, 例如现已在人血浆中发现完整的食物蛋白质颗粒以及在中肠淋巴结发现了少量肠道微生物^[25], 但这些越过肠道屏障的抗原通常会被巨噬细胞内吞和消灭掉, 并不会显著地激发促炎因子^[26].

其次, 宿主区室化表达与肠道免疫识别相关的抗原受体. 基因表达通常是受到调控的, 在不同组织和/或同一组织不同位置的基因表达存在着一定差异, 与肠道内抗原识别相关受体的表达也不例外. TLR(toll-like receptor, TLR)是一个在先天免疫中发挥着重要作用的受体家族, 能够识别微生物抗原, 引发肠道免疫应答, 常常会引发免疫性肠炎. TLR5是这个受体家族一个成员, 通过与细菌(包括病原菌和正常肠道菌)鞭毛素特异结合, 引发肠道免疫应答^[27-28]. 免疫定位技术发现这些TLR5仅分布在肠上皮细胞的基底面, 在游离面尚未发现这种受体^[29]. 由于只有病原菌能够分泌毒素, 可以改变肠壁的通透性, 才使得病原菌鞭毛素得以越过肠道, 并与TLR5发生特异性结合, 并作为外源信号激活转录因子

■创新盘点

本文根据最新和最具有权威的研究报道, 将一些全新的概念引入国内肠道微生物研究, 比如微生物器官, 人体宏基因组, 分子拟态以及微生物代谢组等, 并且能够在这些报道基础上进行归纳和总结, 将宿主与肠道微生物复杂的共生关系分成四个专题进行探讨, 以期与国内学者和医疗人员共同分享研究成果.

■应用要点

肠道菌群失调常常诱发多种肠道疾病, 比如肠炎、腹泻、肿瘤等, 这些疾病在世界范围内, 严重地危害了人类的健康。抗生素曾经作为治疗肠道疾病的有效药物, 但现在暴露出抗药性残留和转移等弊端; 人们正研究益生菌(probiotics)作用机制, 试图利用益生菌代替抗生素, 通过恢复肠道菌群平衡而恢复人体健康。

NF- κ B, 最终导致下游促炎基因表达, 引发免疫性肠炎。

再次, 肠道微生物的分子拟态(molecular mimicry)。肠道微生物不仅水解植物多糖, 而且某些肠道微生物能够水解宿主细胞表面的多种多糖, 包括硫酸软骨素、黏液素、肝素等, 并且可以利用这些宿主多糖作为原料, 模拟宿主细胞表面结构而合成自身的荚膜多糖。L-岩藻糖是在这个方面研究比较多的一种结构单糖, 他参与构建宿主细胞表面糖蛋白和肠道微生物荚膜多糖, 构成细胞表面抗原。一方面肠道微生物诱导肠上皮细胞利用L-岩藻糖合成细胞表面的糖蛋白和糖脂, 产生特殊的肠上皮细胞抗原; 另一个方面肠道微生物黏附到宿主肠上皮细胞上, 分泌相关的糖苷水解酶水解出L-岩藻糖, 以宿主的L-岩藻糖为原料, 模拟宿主细胞表面糖蛋白和糖脂的抗原特征, 将自己荚膜表面修饰出以L-岩藻糖残基为主的糖蛋白和糖脂。肠道微生物进化出来的降解和利用宿主多糖的适应能力可以主动地改造宿主和自身的表面抗原性质, 最终宿主和肠道微生物间协同作用使得两者表面抗原高度同质化, 以逃避宿主免疫细胞的识别, 从而宿主肠道免疫系统对这些肠道微生物产生免疫耐受^[21,30]。

关于肠道免疫系统对肠道微生物免疫耐受, 上述的理论或假说均作出了部分合理解释, 但详细的作用机制仍需进一步的研究。尽管宿主需要复杂的机制对肠道微生物产生免疫耐受, 但肠道微生物又是维持和发挥人肠道正常免疫功能所必需的, 特别对新生儿尤为重要, 因为这些肠道微生物促进早期肠道的发育成熟, 帮助肠道建立起完善的免疫功能。例如无菌老鼠在肠道发育期血管的生成受阻, 肠腺发育不完全; 无菌老鼠口服卵清蛋白不能产生T辅助细胞介导的免疫应答, 但接种常规饲养动物断奶前肠内容物之后, 这些老鼠则能够产生免疫应答^[31]。因此, 肠道微生物在肠道发育和成熟过程中发挥重要的作用, 是肠道建立起正常的免疫功能所必需的。

4 宿主与肠道微生物在代谢上的关系

宿主与肠道微生物之间的代谢关系是人类研究比较早的内容, 目前对这方面知识了解得相对比较清楚, 但两者之间的代谢关系却又是最为错综复杂的关系, 因为彼此之间的代谢关系涉及宿主和肠道微生物生命整个过程和各个方面。

最新的研究结果表明: 人肠道为肠道微生物提供优越的栖息和繁殖环境; 肠道微生物及其基因组赋予人类没有必要在自身上进化的代谢特性, 弥补人类某些生物学不足。

宿主满足了肠道微生物生长和繁殖所需要的各种生理条件, 包括氧气天然的隔绝, 充足的营养物质, 以及适宜的温度和pH值等。绝大多数生活在肠道内的微生物是专性或兼性厌氧微生物, 他们的生长和繁殖需要自然界中很少见的厌氧环境, 肠道生理特性可以为专性和兼性厌氧微生物创造出所需的厌氧环境。少量随食物颗粒混进肠道的氧气在肠道上部就很快被肠道内的好氧菌和兼性菌所耗尽, 加之肠壁对氧气的不透性, 从而形成了后肠天然的厌氧环境, 满足了后肠专性或兼性厌氧微生物发酵所需的厌氧要求。宿主营养物质的供应也会显著地影响肠道微生物的代谢方式。例如*B. thetaiotaomicron*在肠道食物充足时常常富集在食物颗粒, 充分利用肠道内容物中糖源, 而当食物性多糖供应不足时, 便转向宿主的黏膜和肠上皮细胞, 利用宿主细胞表面糖蛋白和糖脂上面辍合多糖^[32]。另一个宿主的营养物质供应影响肠道微生物代谢的例证来自于碳代谢物抑制现象^[33]: 能量利用效率高的物质(如葡萄糖和蔗糖等)通常会抑制肠道微生物利用其他的能源物质如纤维素、几丁质、木聚糖、淀粉、乳酸等。这种抑制现象在自然界中普遍存在, 可能是由于葡萄糖抑制了一些关键酶的表达或活性而造成的。宿主多糖供应的多样性与肠道微生物利用宿主多糖的可控性保障该系统(宿主和肠道微生物)能够根据食物的变化来调整代谢方式和进行能量重新分布, 最大可能地保证肠道内正常菌群在食物变动中不发生本质的变化, 从而有利于维持肠道生态系统的稳定性。此外, 恒定的温度和接近中性pH也为肠道微生物的生长和繁殖提供了必要的生理条件。总之, 人体向肠道微生物, 特别是专性厌氧微生物, 提供了适宜的生存环境, 满足了其生长和繁殖所需的条件。

同样, 肠道微生物及其代谢产物对宿主的能量平衡和生理活动也产生重要的影响。肠道微生物能够降解和发酵非可消化碳水化合物, 补救出部分能量, 可以再次被宿主吸收和利用, 扩大了宿主可利用原料的范围和提高了能量利用效率。研究发现常规饲养和无菌动物在饲喂相同食物条件下, 尽管常规饲养动物消耗饲料少, 但积蓄的体脂却比无菌动物多40%; 这些成

年无菌动物在饲喂常规饲养动物结肠内容物之后, 其体脂很快恢复到了常规饲养动物的体脂水平, 并且发现饲喂结肠内容物无菌动物体脂增加方式源自于脂肪细胞的肥大, 而不是脂肪细胞的过度分裂增生^[34]. 上面的研究可以部分地回答了看似矛盾的现象: 肠道微生物自身的生长和繁殖需要消耗大量来自食物中的能量, 却最终减少了宿主能量需求. 因此肠道微生物是影响宿主能量摄入、分布和消耗的重要因素之一. 肠道微生物对宿主代谢功能和健康同样会产生重要影响, 受关注程度最高当属膳食纤维对某些营养代谢性疾病的延缓和控制. 自第二次世界大战以来, 生活水平在西方发达国家中逐步地提高, 饮食不合理和缺乏锻炼导致的肥胖症已成为社会一大公害, 心血管疾病和结肠直肠癌在西方社会里已经成为位居前列的两大杀手. 这些危机引起营养学家们对低消化率的膳食纤维关注, 因为这些膳食纤维不仅在小肠中作为抗营养物质, 能够降低肠道对葡萄糖和脂类物质的消化和吸收, 对心血管有益^[35], 而且可以在后肠中作为微生物的发酵底物, 产生对人体有益的短链脂肪酸, 特别是丁酸^[36-42], 向宿主结肠上皮细胞提供比葡萄糖更优化的碳源和能源, 促进肠上皮细胞的生长, 加速受损肠黏膜的修复, 生理性地调控肠上皮细胞基因表达, 有效地抑制肠炎和结肠直肠癌的发生. 最新版的Dietary Guideline for Americans 2005在报告中再次强调了膳食纤维和全谷类食物的重要性, 并且给出新的建议, 建议每人每天水果和蔬菜的摄入量几乎是上一版(2000年)摄入量的2倍^[43]. 之所以如此大幅度地增加饮食中膳食纤维的摄入量, 归因于这些膳食纤维可以作为功能食品, 具有独特的抗营养作用和作为肠道微生物丰富而又廉价的发酵原料, 在维持宿主健康和预防疾病上发挥着重要的作用.

总之, 宿主和肠道微生物在长期的协同进化过程中形成了相互协作关系, 二者共同组成肠道微生态系统, 保障了该系统最大限度地从有限的食物中获取最大可能的营养价值, 维护了系统长期稳定和动态平衡^[44].

尽管人类对宿主-肠道微生物之间关系的研究已经取得了卓有成效的成绩, 但我们现在仍未完全研究清楚宿主-肠道微生物之间错综复杂的关系. 与其他复杂的生态系统一样, 绝大多数肠道微生物体外不易或不能培养的客观事实阻

碍了我们对宿主与肠道微生物之间关系的研究; 当前学术界的研究主要集中在病原菌和具有商业利润的古菌上^[45], 常常忽略掉与人类健康息息相关的正常肠道微生物, 成为这个研究领域又一大桎梏. 实际上宿主与肠道微生物之间关系的研究很具有挑战性, 需要诸多学科的专家和学者共同努力, 迫切需要解决以下几个主要方面的问题: 首先, 基于16S rDNA序列分析技术之上, 阐明肠道微生物在不同种族和不同地区人口中的分布状况^[46], 充实现有数据库, 为研究宿主和肠道微生物之间关系提供宝贵的资料. 其次, 扩大肠道微生物基因组的测序工作. 这项工程将是人类基因组工程的延续, 微生物基因组的测序和研究有利于在基因组水平上确定肠道微生物在不同人群中的多态性, 有助于揭示其进化历史怎样与基因组有机地结合在一起. 再次, 我们仍需要获得更直接的关于肠道微生物代谢产物如何影响宿主生理的知识. 这是一件极其繁重的任务, 需要新技术来更精确地检测肠道微生物在特定条件下的代谢产物, 比如在特定的营养条件下, 检测单一和几种已知菌株分别(共)培养在恒化器或更精妙的肠道模拟器或悉生动物体内的代谢产物, 这些结果可以促进形成关于肠道微生物代谢组(metabolome)的假说. 目前关于微生态系统在分子水平上的资料还很少, 人肠道微生物基因组的研究需要从这些天然和复杂的肠道微生物群落中获得关于基因组、转录组(transcriptome)和代谢组的第一手资料, 最终形成微生物代谢组学说.

最后, 我们的研究也要像宿主肠道内的微生物一样, 需要借鉴和应用来自其他领域和学科中的新观念和新技术, 和其他的学科共同进步, 从而有助于提升人类在这个领域现有知识水平.

5 参考文献

- 1 Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977; 31: 107-133
- 2 Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915-1920
- 3 Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292: 1115-1118
- 4 Hooper LV, Bry L, Falk PG, Gordon JI. Host-microbial symbiosis in the mammalian intestine: exploring an internal ecosystem. *Bioessays* 1998; 20: 336-343
- 5 Strocchi A, Furne J, Ellis C, Levitt MD. Methanogens outcompete sulphate reducing bacteria for H₂

■名词解释

正常肠道微生物菌群(normal intestinal microflora): 通常定义为健康成年人肠道内稳定栖生的微生物集合体, 大约由30属500多种微生物组成, 但正常菌群的种类、数量和分布受到年龄、人种、膳食结构、生活习惯等因素影响, 因此正常微生物又体现出时空的复杂性.

■同行评价

宿主与肠道微生物之间的相互关系对人类的健康、临床消化系统疾病防治等方面具有重要的意义。本文从进化、基因组、免疫以及代谢方面对人体与肠道微生物之间相互关系进行了深入浅出的综述。因此,对医学基础研究、预防保健以及临床工作均有参考和指导意义。文章文笔流畅、逻辑准确、文字精炼以及引用的文献比较新,是一篇比较新颖的文章。

- in the human colon. *Gut* 1994; 35: 1098-1101
- 6 Strocchi A, Furne JK, Ellis CJ, Levitt MD. Competition for hydrogen by human faecal bacteria: evidence for the predominance of methane producing bacteria. *Gut* 1991; 32: 1498-1501
 - 7 Breitbart M, Hewson I, Felts B, Mahaffy JM, Nulton J, Salamon P, Rohwer F. Metagenomic analyses of an uncultured viral community from human feces. *J Bacteriol* 2003; 185: 6220-6223
 - 8 Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124: 837-848
 - 9 Isberg RR, Barnes P. Dancing with the host: flow-dependent bacterial adhesion. *Cell* 2002; 110: 1-4
 - 10 Rainey PB, Rainey K. Evolution of cooperation and conflict in experimental bacterial populations. *Nature* 2003; 425: 72-74
 - 11 Weaver RF. Molecular biology. 2nded. New York: *the Mc-Hill companies*, 2002: 784-797
 - 12 Currie CR, Poulsen M, Mendenhall J, Boomsma JJ, Billen J. Coevolved crypts and exocrine glands support mutualistic bacteria in fungus-growing ants. *Science* 2006; 311: 81-83
 - 13 Hong SH, Kim JS, Lee SY, In YH, Choi SS, Rih JK, Kim CH, Jeong H, Hur CG, Kim JJ. The genome sequence of the capnophilic rumen bacterium *Mannheimia succiniciproducens*. *Nat Biotechnol* 2004; 22: 1275-1281
 - 14 Rescot LM, Harley JP, Klein DA. Microbiology. 5thed. New York: *The McGraw-Hill companies*, 2002: 344-356
 - 15 贾文祥主编. 医学微生物学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 159-169
 - 16 龙北国主编. 高级医学微生物学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1-6
 - 17 Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-bacterial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291: 881-884
 - 18 Xu J, Bjursell MK, Himrod J, Deng S, Carmichael LK, Chiang HC, Hooper LV, Gordon JI. A genomic view of the human-*Bacteroides thetaiotaomicron* symbiosis. *Science* 2003; 299: 2074-2076
 - 19 Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, Devon K, Dewar K, Doyle M, FitzHugh W, Funke R, Gage D, Harris K, Heaford A, Howland J, Kann L, Lehoczky J, LeVine R, McEwan P, McKernan K, Meldrim J, Mesirov JP, Miranda C, Morris W, Naylor J, Raymond C, Rosetti M, Santos R, Sheridan A, Sougnez C, Stange-Thomann N, Stojanovic N, Subramanian A, Wyman D, Rogers J, Sulston J, Ainscough R, Beck S, Bentley D, Burton J, Clee C, Carter N, Coulson A, Deadman R, Deloukas P, Dunham A, Dunham I, Durbin R, French L, Grafham D, Gregory S, Hubbard T, Humphray S, Hunt A, Jones M, Lloyd C, McMurray A, Matthews L, Mercer S, Milne S, Mullikin JC, Mungall A, Plumb R, Ross M, Shownkeen R, Sims S, Waterston RH, Wilson RK, Hillier LW, McPherson JD, Marra MA, Mardis ER, Fulton LA, Chinwalla AT, Pepin KH, Gish WR, Chisoe SL, Wendl MC, Delehaunty KD, Miner TL, Delehaunty A, Kramer JB, Cook LL, Fulton RS, Johnson DL, Minx PJ, Clifton SW, Hawkins T, Branscomb E, Predki P, Richardson P, Wenning S, Slezak T, Doggett N, Cheng JF, Olsen A, Lucas S, Elkin C, Uberbacher E, Frazier M, Gibbs RA, Muzny DM, Scherer SE, Bouck JB, Sodergren EJ, Worley KC, Rives CM, Gorrell JH, Metzker ML, Naylor SL, Kucherlapati RS, Nelson DL, Weinstock GM, Sakaki Y, Fujiyama A, Hattori M, Yada T, Toyoda A, Itoh T, Kawagoe C, Watanabe H, Totoki Y, Taylor T, Weissenbach J, Heilig R, Saurin W, Artiguenave F, Brottier P, Bruls T, Pelletier E, Robert C, Wincker P, Smith DR, Doucette-Stamm L, Rubenfield M, Weinstock K, Lee HM, Dubois J, Rosenthal A, Platzer M, Nyakatura G, Taudien S, Rump A, Yang H, Yu J, Wang J, Huang G, Gu J, Hood L, Rowen L, Madan A, Qin S, Davis RW, Federspiel NA, Abola AP, Proctor MJ, Myers RM, Schmutz J, Dickson M, Grimwood J, Cox DR, Olson MV, Kaul R, Raymond C, Shimizu N, Kawasaki K, Minoshima S, Evans GA, Athanasiou M, Schultz R, Roe BA, Chen F, Pan H, Ramser J, Lehrach H, Reinhardt R, McCombie WR, de la Bastide M, Dedhia N, Blocker H, Hornischer K, Nordsiek G, Agarwala R, Aravind L, Bailey JA, Bateman A, Batzoglou S, Birney E, Bork P, Brown DG, Burge CB, Cerutti L, Chen HC, Church D, Clamp M, Copley RR, Doerks T, Eddy SR, Eichler EE, Furey TS, Galagan J, Gilbert JG, Harmon C, Hayashizaki Y, Haussler D, Hermjakob H, Hokamp K, Jang W, Johnson LS, Jones TA, Kasif S, Kasprzyk A, Kennedy S, Kent WJ, Kitts P, Koonin EV, Korf I, Kulp D, Lancet D, Lowe TM, McLysaght A, Mikkelsen T, Moran JV, Mulder N, Pollara VJ, Ponting CP, Schuler G, Schultz J, Slater G, Smit AF, Stupka E, Szustakowski J, Thierry-Mieg D, Thierry-Mieg J, Wagner L, Wallis J, Wheeler R, Williams A, Wolf YI, Wolfe KH, Yang SP, Yeh RF, Collins F, Guyer MS, Peterson J, Felsenfeld A, Wetterstrand KA, Patrinos A, Morgan MJ, de Jong P, Catanese JJ, Osoegawa K, Shizuya H, Choi S, Chen YJ. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921
 - 20 Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, Smith HO, Yandell M, Evans CA, Holt RA, Gocayne JD, Amanatides P, Ballew RM, Huson DH, Wortman JR, Zhang Q, Kodira CD, Zheng XH, Chen L, Skupski M, Subramanian G, Thomas PD, Zhang J, Gabor Miklos GL, Nelson C, Broder S, Clark AG, Nadeau J, McKusick VA, Zinder N, Levine AJ, Roberts RJ, Simon M, Slayman C, Hunkapiller M, Bolanos R, Delcher A, Dew I, Fasulo D, Flanigan M, Florea L, Halpern A, Hannenhalli S, Kravitz S, Levy S, Mobarry C, Reinert K, Remington K, Abu-Threideh J, Beasley E, Biddick K, Bonazzi V, Brandon R, Cargill M, Chandramouliswaran I, Charlab R, Chaturvedi K, Deng Z, Di Francesco V, Dunn P, Eilbeck K, Evangelista C, Gabrielian AE, Gan W, Ge W, Gong F, Gu Z, Guan P, Heiman TJ, Higgins ME, Ji RR, Ke Z, Ketchum KA, Lai Z, Lei Y, Li Z, Li J, Liang Y, Lin X, Lu F, Merkulov GV, Milshina N, Moore HM, Naik AK, Narayan VA, Neelam B, Nusskern D, Rusch DB, Salzberg S, Shao W, Shue B, Sun J, Wang Z, Wang A, Wang X, Wang J, Wei M, Wides R, Xiao C, Yan C, Yao A, Ye J, Zhan M, Zhang W, Zhang H, Zhao Q, Zheng L, Zhong F, Zhong W, Zhu S, Zhao S, Gilbert D, Baumhueter S, Spier G, Carter C, Cravchik A, Woodage T, Ali F, An H,

- Awe A, Baldwin D, Baden H, Barnstead M, Barrow I, Beeson K, Busam D, Carver A, Center A, Cheng ML, Curry L, Danaher S, Davenport L, Desilets R, Dietz S, Dodson K, Doup L, Ferriera S, Garg N, Gluecksmann A, Hart B, Haynes J, Haynes C, Heiner C, Hladun S, Hostin D, Houck J, Howland T, Ibegwam C, Johnson J, Kalush F, Kline L, Koduru S, Love A, Mann F, May D, McCawley S, McIntosh T, McMullen I, Moy M, Moy L, Murphy B, Nelson K, Pfannkoch C, Pratts E, Puri V, Qureshi H, Reardon M, Rodriguez R, Rogers YH, Romblad D, Ruhfel B, Scott R, Sitter C, Smallwood M, Stewart E, Strong R, Suh E, Thomas R, Tint NN, Tse S, Vech C, Wang G, Wetter J, Williams S, Williams M, Windsor S, Winn-Deen E, Wolfe K, Zaveri J, Zaveri K, Abril JF, Guigo R, Campbell MJ, Sjolander KV, Karlak B, Kejariwal A, Mi H, Lazareva B, Hatton T, Narechania A, Diemer K, Muruganujan A, Guo N, Sato S, Bafna V, Istrail S, Lippert R, Schwartz R, Walenz B, Yooshep S, Allen D, Basu A, Baxendale J, Blick L, Caminha M, Carnes-Stine J, Caulk P, Chiang YH, Coyne M, Dahlke C, Mays A, Dombroski M, Donnelly M, Ely D, Esparham S, Fosler C, Gire H, Glanowski S, Glasser K, Glodek A, Gorokhov M, Graham K, Gropman B, Harris M, Heil J, Henderson S, Hoover J, Jennings D, Jordan C, Jordan J, Kasha J, Kagan L, Kraft C, Levitsky A, Lewis M, Liu X, Lopez J, Ma D, Majoros W, McDaniel J, Murphy S, Newman M, Nguyen T, Nguyen N, Nodell M, Pan S, Peck J, Peterson M, Rowe W, Sanders R, Scott J, Simpson M, Smith T, Sprague A, Stockwell T, Turner R, Venter E, Wang M, Wen M, Wu D, Wu M, Xia A, Zandieh A, Zhu X. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-1351
- 21 Coyne MJ, Reinap B, Lee MM, Comstock LE. Human symbionts use a host-like pathway for surface fucosylation. *Science* 2005; 307: 1778-1781
- 22 Ayabe T, Satchell DP, Wilson CL, Parks WC, Selsted ME, Ouellette AJ. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat Immunol* 2000; 1: 113-118
- 23 Macpherson AJ, Gatto D, Sainsbury E, Harriman GR, Hengartner H, Zinkernagel RM. A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria. *Science* 2000; 288: 2222-2226
- 24 Kojima K, Musch MW, Ren H, Boone DL, Hendrickson BA, Ma A, Chang EB. Enteric flora and lymphocyte-derived cytokines determine expression of heat shock proteins in mouse colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2003; 124: 1395-1407
- 25 Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends Microbiol* 1995; 3: 149-154
- 26 Macdonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science* 2005; 307: 1920-1925
- 27 Akira S, Hemmi H. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. *Immunol Lett* 2003; 85: 85-95
- 28 Underhill DM, Ozinsky A. Toll-like receptors: key mediators of microbe detection. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 103-110
- 29 Gewirtz AT, Navas TA, Lyons S, Paul J, Godowski PJ, Madara JL. Cutting Edge: bacterial flagellin activates basolaterally expressed TLR-5 to induce epithelial proinflammatory gene expression. *J Immunol* 2001; 167: 1882-1885
- 30 Krinos CM, Coyne MJ, Weinacht KG, Tzianabos AO, Kasper DL, Comstock LE. Extensive surface diversity of a commensal microorganism by multiple DNA inversions. *Nature* 2001; 414: 555-558
- 31 Lynn B, Per FG, Tore M, Gordon JI. A model of host-microbial interaction in an open mammalian ecosystem. *Science* 1996; 273: 1380-1383
- 32 Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, Chen CH, Westover BP, Weatherford J, Buhler JD, Gordon JI. Glycan foraging *in vivo* by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science* 2005; 307: 1955-1959
- 33 Rodriguez S, Santamaria RI, Fernandez-Abalos JM, Diaz M. Identification of the sequences involved in the glucose-repressed transcription of the *Streptomyces halstedii* JM8 xysA promoter. *Gene* 2005; 351: 1-9
- 34 Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723
- 35 Scheppach W, Luehrs H, Menzel T. Beneficial health effects of low-digestible carbohydrate consumption. *Br J Nutr* 2001; 85 (Suppl 1): S23-S30
- 36 Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, Stewart CS, Flint HJ. The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiol Lett* 2002; 217: 133-139
- 37 Brouns F, Kettlitz B, Arrigoni E. Resistant starch and "the butyrate revolution". *Trends Food Sci & Technol* 2002; 13: 251-261
- 38 Jacobasch G, Schmiedl D, Kruschewski M, Schmehl K. Dietary resistant starch and chronic inflammatory bowel diseases. *Int J Colorectal Dis* 1999; 14: 201-211
- 39 Della Ragione F, Criniti V, Della Pietra V, Borriello A, Oliva A, Indaco S, Yamamoto T, Zappia V. Genes modulated by histone acetylation as new effectors of butyrate activity. *FEBS Lett* 2001; 499: 199-204
- 40 Uncan SH, Louis P, Flint JH. Lactate-utilizing bacteria, isolated from human feces, that produce butyrate as a major fermentation product. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 5810-5817
- 41 Li H, Myeroff L, Smiraglia D, Romero MF, Pretlow TP, Kasturi L, Lutterbaugh J, Rerko RM, Casey G, Issa JP, Willis J, Willson JK, Plass C, Markowitz SD. SLC5A8, a sodium transporter, is a tumor suppressor gene silenced by methylation in human colon aberrant crypt foci and cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8412-8417
- 42 Gupta N, Martin PM, Prasad PD, Ganapathy V. SLC5A8(SMCT1)-mediated transport of butyrate forms the basis for the tumor suppressive function of the transporter. *Life Sci* 2006; 78: 2419-2425
- 43 U. S. Department of Health and Human Services, U. S. Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans 2005. Available from: URT: <http://www.healthierus.gov/dietaryguidelines/>
- 44 Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr*

- 2002; 22: 283-307
- 45 Nelson KE, Paulsen IT, Heidelberg JF, Fraser CM. Status of genome projects for nonpathogenic bacteria and archaea. *Nature Biotechnol* 2000; 18: 1049-1054
- 46 Hold GL, Pryde SE, Russell VJ, Furrie E, Flint HJ. Assessment of microbial diversity in human colonic samples by 16S rDNA sequence analysis. *FEMS Microbiol Ecol* 2002; 39: 33-39

电编 韩江燕 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2006年第十二届华北区消化学术会议征文通知

本刊讯 为了进一步推动华北地区(北京、天津、河北、山西和内蒙)的消化学术交流与发展、帮助广大消化专业工作者全面了解国内外消化基础和临床研究进展,提高消化疾病诊治和研究水平.第十二届华北地区消化学术会议,将于2006-10-27/29在河北省石家庄举办.会议由北京、天津、河北、山西和内蒙医学会消化病学分会联合主办,河北省医学会消化病学分会承办.本次会议将就近年来国内外消化领域的研究进展、诊断和治疗方面的新技术、新方法进行广泛的学术交流,大会将邀请国内著名消化病学专家作专题学术报告.欢迎消化界各位专家和同仁积极投稿参会,参会者可获得国家级 I 类继续教育学分.会务费: 500元(含餐费及资料费),交通住宿费自理.

1 征文内容

- (1)消化系统疾病流行病学、发病机制、诊断和治疗的研究进展;
- (2)消化系统肿瘤的发病机制、诊断和治疗以及预防的进展;
- (3)消化内镜的应用现状及内镜下诊断和治疗的表演;
- (4)慢性肝病及肝癌近年来的发病情况治疗研究进展;
- (5)当前医源性疾病在消化疾病方面的表现与现状;
- (6)消化疾病在当前临床研究中热点、难点,需要解决的问题.

2 征文要求

来稿要求是未在国内刊物上公开发表的论文,800字摘要一份,摘要应包括:目的、材料和方法、结果和结论4个部分.来稿一律使用A4纸打印、WORD格式,并附软盘或发电子邮件至: huabeixiaohua@yahoo.com.cn.

截稿日期: 2006-08-30,以当地邮戳为准.请务必在信封右上角注明“华北区消化会议”字样.

会议地址: 河北医科大学第二医院图书馆楼三楼会议室

联系人: 河北省医学会学术会务部(邮政编码050011) 徐辉 电话: 0311-85988457

河北医科大学第二医院(邮政编码050000)蒋树林 电话: 0311-87222301; 0311-87222951