

肠道菌群——“人体的第二器官”

大多数时候，人被视作一个独立、统一、完全的个体。然而，生物学和医学研究却发现人体的消化道、口腔、鼻腔和皮肤等处遍布微生物，它们种类繁多、数量巨大，例如：人体肠道里约有1000种微生物，口腔里有超过600种，母乳里也有上百种微生物，它们是一类与人体在生物学上截然不同，而又有紧密联系的生物群体。其中数量最多、对人类健康影响最大的就是肠道菌群。

人体肠道内的微生物以细菌为主构成了一个极为复杂的集体，统称肠道菌群。据推测，一个正常成人肠道内的细菌总重量可达1~1.5千克，包含的细菌数量可多达 10^{14} 个^[1]，而一个成年人自身的细胞数量约为 10^{13} 个。也就是说，居住在我们肠道内的细菌数量，是人体细胞总数的10倍！这些细菌包含大约300万个基因，是人类基因数量的100倍以上^[2]，其中包含大量与代谢、免疫、信号转导相关的基因，可以和人的代谢、免疫和信号转导系统相互影响。因此，人体的肠道菌群又被称为“第二器官”，它们的基因组又被称为“第二基因组”。人类基因与肠道菌群，一个是“先天”决定，一个是“后天”影响，对于人体来说，维持肠道菌群处于正常的平衡之中，是保证机体健康的重要一环。若菌群种类及数量发生紊乱，则可能带来很多潜在的健康问题。

检测意义

对于慢性疾病的高危或患病人群

肠道菌群检测可提示肠道菌群与疾病的相关性，为疾病调理干预提供检测证据，为疾病的防治提供新的诊疗途径。并为受检者提供有针对性的调理方案，给予个性化健康建议，有助于症状的缓解与疾病的防治。

对于未患病，但具有亚健康症状的人群

肠道菌群检测可以解密受检者的肠道微生态环境，找到症状的“微观”原因，给出个性化的健康建议，帮助其缓解症状，改善健康状况，并且能提示受检者某些慢性疾病的发生风险。

对于身体无病症的健康人群

健康的身体是由内而外的，通过分析受检者肠道微生态的健康状况，可及时找出潜在的健康隐患，配合个性化的健康建议，由内而外的维护受检者的身体健康。

肠道菌群的组成与功能

肠道菌群的组成非常复杂，功能也十分多样化。以前，人们对于肠道微生物菌群的了解主要来源于传统培养方法、显微镜检以及对细菌分离物的发酵和生化特点进行测定。但绝大多数肠道菌群无法通过培养方法检出，因此不能完全准确地反映菌群的种类与数量。近年来，荧光定量技术具有方便快捷、能够检测微量基因，对DNA拷贝数定量灵敏度高、特异性和可靠性更强，在肠道微生物群落研究中的广泛应用，人和动物肠道中定植的微生物群落的组成与功能逐步得到揭示。

肠道微生物种类繁多，其中80%~90%由厚壁菌门（如梭菌属、肠球菌属、乳杆菌属、瘤胃球菌属）和拟杆菌门（如拟杆菌属和普氏菌属）两个门组成，其次为放线菌门（如双歧杆菌属）和变形菌门（如螺杆菌属和埃希菌属）^[3]。

肠道菌群在维持人体健康中的作用远远超出人们的想象。它们中只有极少部分对人类有害，而绝大部分很温顺，一些则对人类好处多多，如为宿主提供其自身不具备的酶和生化代谢通路，帮助消化人类无法利用的植物纤维，合成维生素，吸收矿物质，抑制致病微生物等。此外，肠道菌群也可以通过调控宿主基因的表达，参与各种各样的宿主功能，包括物质的代谢、免疫系统的发育与成熟及组织器官的发育等。肠道菌群通过与人体和外界环境三者的相互作用，影响人体的营养、免疫、精神和代谢等诸多方面^[4]。

肠道菌群与疾病关系

1876年前后，德国细菌学家罗伯特·科赫提出了特定的细菌会引起特定的疾病的观点，制定了确认传染病致病因素的科赫法则，在微生物与人类传染性疾病之间建立了联系。而大量新的研究表明，基本所有非传染性慢性病的发生、发展过程中都伴随着肠道菌群的失调，包括定植部位、菌群数量、种类改变和生物学特性上的异常变化等。人体70%以上的粘膜免疫发生在肠道，通过复杂的免疫机制，肠道和肠道菌群与全身各部位及器官发生紧密联系^[5]。肠道菌群在糖尿病、肠易激综合征、肥胖及免疫失调等疾病的发生、发展中的作用已被充分认识，并且菌群干预已被应用于这些疾病的预防与治疗。

肠道菌群失调与糖尿病

糖尿病是一种常见的多病因的代谢性疾病，据2010年统计，我国18岁及以上成年人的糖尿病患病率为9.7%，糖尿病患者人数高达9700万^[6]。糖尿病是一种终身慢性病，其最大危害是引发患者眼底病变、神经病变及肾脏病变等诸多并发症，患者生存质量普遍偏低，致残率、致死率高。

近年来，越来越多的证据表明肠道菌群与糖尿病尤其是2型糖尿病的发生、发展有着直接的关系。2型糖尿病患者肠道内柔嫩梭菌属、罗氏菌属中的丁酸盐产生菌含量降低，具有保护作用的双歧杆菌含量也大幅减少，梭菌属、大肠杆菌属等条件致病菌含量明显升高，患者呈现中度肠道菌群失调^[7]。大量的干预研究也显示，益生菌和益生元制剂在2型糖尿病的防治中具有重要意义，合理补充益生菌，可以有效改善宿主肠道内的微生态紊乱，预防或者一定程度上缓解糖尿病症状。

肠道菌群失调与肥胖

近年来，肥胖已成为世界范围内影响公众健康的一大隐患。2010年全球约340万人死于肥胖^[8]。随着经济发展，中国肥胖问题日益严重，中国超重和肥胖人数仅位列美国之后，处于全球第二。肥胖会带来糖尿病、高血压等慢性病，并且目前的研究也发现肥胖能够明显提高某些癌症的患病风险。据美国《健康事务》杂志估计，2008年因肥胖所造成的经济损失已经占到国民生产总值的4%至8%。如何控制肥胖已成为国际面临的重大公共卫生问题。近年来，肠道菌群与代谢性疾病的研究为肥胖问题的解决提供了新思路。

2004年美国华盛顿大学的Gordon研究组发表了第一篇关于肠道菌群影响脂肪存储的论文，其后越来越多的研究表明，肠道菌群失调与肥胖及相关代谢性疾病密切相关^[9]。2013年，该实验室科学家研究发现：把胖瘦不一样的双胞胎姐妹的肠道菌群转移到小鼠肠道里，然后把它们分开饲养，投喂一样的健康食物，转移了胖姐姐菌群的小鼠变胖，而转移了瘦妹妹菌群的小鼠相对较瘦^[10]。这充分说明肠道菌群是除了能量摄入和消耗之外，能影响体重的另一重要因素。实际上我们的饮食习惯也在一定程度上影响着肠道菌群的组成，例如长期进食高脂、高糖食物，可造成肠道菌群中肥胖相关菌群比例增加，益生菌比例下降，从而使得从食物中摄取的能量更容易转化为脂肪累积于皮下，如此形成一个恶性循环。诸多干预性研究结果表明，通过饮食针对性调节肠道菌群对于遗传性及单纯性肥胖患者均有显著疗效。通过现代科学手段对肠道微生物的种类和数量进行检测，是评估肥胖风险、制定个性化的预防及干预措施的有效途径。

肠道菌群失调与肠易激综合征（IBS）

肠易激综合征（Irritable bowel syndrome, IBS）是一种以腹痛或腹部不适为特征而无器质性病变的常见功能性肠病，伴随着排便习惯改变（便秘、腹泻）的症状。在欧美国家成人患病率为10%~20%，我国为10%左右。患者以中青年居多，老年人初次发病者少见，男女比例约1:2^[11]。根据 IBS 患者的排便特点和粪便的性状可分为腹泻型、便秘型和混合型，我国患者以腹泻型为主。腹泻型IBS患者常排便较急，粪便呈糊状或稀水样；便秘型IBS患者常有排便困难，粪便干结，呈羊粪状或细杆状，表面可附黏液；部分患者腹泻与便秘交替发生，属于混合型。IBS患者常伴有腹胀和排便不净感，部分患者同时有消化不良症状和失眠、焦虑、头昏、头痛、抑郁等精神症状^[11]。

按照罗马III的诊断标准，缺乏可解释症状的形态学和生化异常，病程在6个月以上且近3个月来持续存在腹部不适或腹痛，并伴有下列特点中至少2项，即可初步诊断为 IBS：

症状在排便后改善；

症状发生伴随排便次数改变；

症状发生伴随粪便性状改变。

IBS的病因和发病机制尚不清楚，目前认为可能是肠道菌群紊乱、胃肠道动力异常、内脏高敏感、精神心理障碍和遗传因素等多因素共同作用的结果。研究表明 IBS 患者的肠道中存在益生菌含量降低、菌群多样性减少及菌群组成改变等诸多变化。而乳酸杆菌、双歧杆菌等肠道微生态制剂可通过纠正肠道菌群失调，调节肠道粘膜屏障功能，诱导肠上皮细胞表达阿片受体和大麻素受体等多种机制缓解 IBS 患者腹痛、消化道不适及焦虑、失眠、头昏等症状^[12]。

肠道菌群失调与免疫力低下

人体肠道内存在数量庞大、结构复杂的肠道菌群，而肠壁内存在为数众多、功能强大的淋巴细胞，二者以肠 粘膜为界，相互作用，相互制约，处于动态平衡中。肠道菌群在促进免疫系统发育，维持正常免疫功能，协同拮抗病原菌入侵方面发挥着重要作用。

胎儿的肠道几乎是无菌的。婴儿出生后各种细菌迅速在肠道粘膜组织定植，并对免疫系统进行训练和教育。肠道细菌及其代谢产物包含了大量的免疫刺激性物质，如抗原和毒素等，而肠道免疫屏障能对来自粘膜表面的各种抗原做出正确反应，对无害抗原如食物及正常菌群的抗原表现为免疫耐受，以保证食物的消化吸收及微生态的稳定；同时对病原体则产生免疫清除和免疫排斥。宿主和肠道共生菌的和谐关系以及肠道菌群对免疫的作用是数以百万年共同进化的结果。肠道菌群的定植对宿主有长期影响：一方面能促进宿主对周围环境的耐受，另一方面也能影响宿主的过敏和哮喘等疾病的发生。生活方式、卫生习惯、饮食和药物等都会影响肠道微生态，破坏肠道微生态会导致宿主免疫力低下，容易发生感冒、发烧、过敏等常见疾病。

参考文献

- [1] Hooper LV, Gordon JI. Commensal host–bacterial relationships in the gut. *Science*, 2001, 292(5519):1115–8.
- [2] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing . *Nature*, 2010, 464 (7285):59–65.
- [3] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora . *Science*, 2005, 308 (5728): 1635–1638.
- [4] Lankens D, Brinkman BM, Raes J. Heterogeneity of the gut microbiome in mice: guidelines for optimizing experimental design. *FEMS Microbiology Reviews*, 2016, 40(1):117–32.
- [5] Goldzmid RS, Trinchieri G. The price of immunity. *Nature Immunology*, 2012, 13(10):932–8.
- [6] 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心. 中国慢性病及其危险因素监测报告 (2010) [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 50–65.
- [7] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome–wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 2012 , 490(7418):55–60.
- [8] Lu J, Bi Y, Ning G. Curbing the obesity epidemic in China. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, S2213–8587 (16)30007–9.
- [9] Backhed F, Ding , Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *PNAS*, 2004, 101(44): 15718–15723.
- [10] Walker AW, Parkhill J .Microbiology. Fighting obesity with bacteria. *Science*, 2013,341(6150):1069–70.
- [11] 葛均波, 徐永健. 内科学 (2013) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [12] Eisenstein M. Microbiome: Bacterial broadband. *Nature*, 2016, 533(7603):S104–6.