

肠道菌群-代谢物-宿主作用机制研究策略

1. 肠道菌群研究策略

研究结构：组成和结构分析

转录组分析（基于微生物种群结构）：技术成熟度低，复杂度高

宏蛋白质组学，代谢组学

研究方向：肠道菌群和疾病的关系、如何影响宿主、种群结构是否变化、代谢物水平是否发生变化，及以上方面间的关系（肠道菌群与疾病之间的相关性）

关键菌群、关键代谢物对靶器官分子水平的影响

案例 1: Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice

肠道菌群与神经系统疾病存在相关性（已证明）。若未证明，需进行正常人与患者的菌群结构差异分析

菌群移植：患者与正常人菌群移植至无菌小鼠，证明肠道微生物与疾病的相关性

若存在相关性，小鼠应表现出疾病相关的行为特征

宏基因组：对移植小鼠和未移植小鼠的菌群结构进行分析（粪便样本），筛选关键菌株

脑转录组分析：关键菌株影响何种基因的表达

代谢组学：检测血清和肠道内容物样本，筛选关键代谢物

关键代谢物功能验证：人工增加/减少其含量，证明关键代谢物的作用

菌群分析——靶器官分析——代谢物检测——关键代谢物功能验证（宏基因组——代谢组——转录组）

案例 2: Alterations of Gut Microbiota Contribute to the Progression of Unruptured Intracranial Aneurysms

菌群分析：人群队列肠道菌群组成和功能差异分析（多个队列，两个队列可以交叉验证）

患病人群与正常人群存在差异：脂肪酸与氨基酸代谢不同

利用菌群作 biomarker：概率高于 0.7，较好

代谢物检测：血清中的脂肪酸与氨基酸（菌群分析中的差异）

人群队列肠道微生物种类与血清代谢物相关性分析

粪便移植：证明肠道菌群对 UIA 具有影响关系（外界干预）

转录组分析：分析靶器官转录表达谱的变化分析

关键代谢物与关键菌的识别：血清差异代谢物功能——关键菌功能

案例 3: Intestinal Flora Modulates Blood Pressure by Regulating the Synthesis of Intestinal-Derived Corticosterone in High Salt-Induced Hypertension

因果性分析：肠道菌群失调与高盐诱导的高血压的关系

菌群组成分析：高盐饮食对肠道菌群组成、功能的影响

菌群代谢谱分析：高盐饮食对肠道菌群代谢谱的影响

关键菌筛选：菌-代谢物-临床指标相关性分析

功能验证：关键菌抑制高盐饮食诱导的肠源性皮质酮的产生

代谢物功能验证：qRT-PCR+临床验证

案例 4: Gut Microbiota Mediates Intermittent-Fasting Alleviation of Diabetes-Induced Cognitive Impairment

因果性分析：间歇性饮食对小鼠生化指标的影响（体重、胰岛素耐受、认知障碍）

转录组分析：间歇性饮食对线粒体功能相关基因表达的影响

粪便分析：菌群结构、功能的变化

代谢组分析：间歇性饮食对肠道菌群相关代谢物的影响

功能验证：肠道微生物在介导糖尿病认知缺陷与 IF 干预中的作用

关键代谢物能否改善认知功能、提高胰岛素敏感性、线粒体生物合成功能

范式:

影响因素识别: 饮食、药物、环境、遗传

结果: 微生物的组分改变——不同代谢物——循环系统——靶器官响应机制

菌群/菌群代谢物功能验证

检测:

组织/器官/样本的响应: 转录/蛋白/代谢

粪便/内容物样本: 宏基因组、宏蛋白质组、代谢组

体液样本 (血浆、血清): 代谢组

2. 肠道菌群研究技术

肠道菌群: 宏基因组 (数据丰富)、16S (价格低)、宏蛋白/功能微生物组学 (菌群功能与活性组成)

Metaproteomics: Much More than Measuring Gene Expression in Microbial Communities

The Integrative Human Microbiome Project

代谢物: 粪便或血液循环系统中内容物

代谢组学技术: 非靶向 (新菌群相关代谢物挖掘)、靶向 (已知代谢物研究)



靶器官: 转录组、蛋白组、代谢组