

· 肠道微生态 ·

肠道菌群与儿童呼吸系统疾病关系的研究进展

施娟

【摘要】 肠道菌群是寄居在人体肠道内的微生物群落的总称,是维持机体内环境稳定的重要因素。既往研究表明,肠道菌群失调、黏膜屏障破坏、局部免疫功能失调可能参与多种疾病的发生发展。本文主要综述了肠道菌群与呼吸道变应性疾病、喘息性支气管炎及新生儿呼吸机相关性肺炎等儿童呼吸系统疾病关系的研究进展,旨在为肠道菌群治疗儿童呼吸系统疾病提供参考。

【关键词】 呼吸系统疾病; 儿童; 肠道菌群; 综述

【中图分类号】 R 725.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.08.004

施娟. 肠道菌群与儿童呼吸系统疾病关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (8): 13-16. [www.syxnf.net]

SHI J. Research progress on relationship between intestinal flora and respiratory system disease in children [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (8): 13-16.

Research Progress on Relationship between Intestinal Flora and Respiratory System Disease in Children SHI Juan

Pediatric III Ward, Huangshi Central Hospital of Edong Medical Group, Huangshi 435000, China

【Abstract】 Intestinal flora means generic terms of microbial communities resided in the human gut, which was one of principal elements in maintaining body internal environment. Previous studies showed that, alteration of intestinal flora, destruction of mucosal barrier and local immune dysfunction may play important roles in the occurrence and development dozens of diseases. This paper reviewed the genesis and development and respiratory system disease, such as respiratory allergic disease, asthmatic bronchitis and ventilator-associated pneumonia, to provide a reference for intestinal flora therapy in treating children with respiratory system disease.

【Key words】 Respiratory system disease; Child; Intestinal flora; Review

435000 湖北省黄石市, 鄂东医疗集团黄石市中心医院儿科III病区

- [22] HOFFMANN D, PALUMBO F, RAVEL J, et al. Improving regulation of microbiota transplants [J]. Science, 2017, 358(6369): 1390-1391.
- [23] CEKANAVICIUTE E, YOO B B, RUNIA T F, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114 (40): 10713-10718. DOI: 10.1073/pnas.1711235114.
- [24] SURANA N K, KASPER D L. Moving beyond microbiome-wide associations to causal microbe identification [J]. Nature, 2017, 552 (7684): 244-247. DOI: 10.1038/nature25019.
- [25] HAN B, SIVARAMAKRISHNAN P, LIN C J, et al. Microbial Genetic Composition Tunes Host Longevity [J]. Cell, 2017, 169 (7): 1249-1262. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.036.
- [26] JOHANSSON M E, PHILLIPSON M, PETERSSON J, et al. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105 (39): 15064-15069. DOI: 10.1073/pnas.0803124105.
- [27] EBEL B, LEMETAIS G, BENEY L, et al. Impact of probiotics on risk factors for cardiovascular diseases. A review [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2014, 54 (2): 175-189. DOI: 10.1080/10408398.2011.579361.
- [28] PASTORELLI L, DE SALVO C, MERCADO J R, et al. Central role of the gut epithelial barrier in the pathogenesis of chronic intestinal inflammation: lessons learned from animal models and human genetics [J]. Front Immunol, 2013, 4: 280. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00280.
- [29] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19 (8): 701-743.
- [30] LI Y, WANG L, FENG X, et al. Geographical variations in hypertension prevalence, awareness, treatment and control in China [J]. J Hypertens, 2018, 36 (1): 178-187. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001531.

(收稿日期: 2018-03-16; 修回日期: 2018-07-20)

(本文编辑: 谢武英)

呼吸系统疾病是一种常见病、多发病,主要病变为气管、支气管、肺部及胸腔,是儿童高发疾病之一。呼吸道免疫反应相对独立,属于黏膜免疫反应范畴,而肠道是机体最大的免疫器官。近年来随着支气管镜及高通量测序等基因组学技术应用,人们对肠道菌群的认识越来越多^[1]。CHARLSON等^[2]学者采用定量聚合酶链反应(Q-PCR)、DNA条形码及454测序技术分析整个呼吸道垂直层面(上、下呼吸道)微生物分布特点及多样性,结果发现人类上、下呼吸道菌群具有高度同源性,无特异性微生物。笔者检索相关文献,旨在综述肠道菌群与儿童呼吸系统疾病的关系,为肠道菌群治疗儿童呼吸系统疾病提供参考。

1 肠道菌群的分类

肠道作为人体最大的免疫器官,除帮助人体消化吸收外,还是维持正常免疫功能的重要防御屏障,可帮助宿主完成多种生理生化功能。人类肠道中的菌群生态系统复杂多样,种类超过1000种,数量达到 10×10^{14} 个,已超过人体自身细胞数量的10倍,且99%为厌氧菌,这也是肠道易受厌氧菌感染的主要原因之一。肠道包括多个场所,且各个场所内环境有所差别,故导致各个场所内菌群种类及数量分布不均匀。目前,肠道微生物大致可分为以下3类:(1)与人体互利共生的生理性细菌,也是正常情况下肠道的优势菌群,主要包括双歧杆菌、乳酸杆菌、类杆菌等专性厌氧菌,主要作用为调节免疫、营养肠道、肠道屏障等,平均每个宿主体内约有160种优势菌种;(2)寄居于肠道的条件致病菌,即具有潜在致病性的肠道非优势菌群,主要包括肠杆菌、肠球菌等兼性需氧菌,其在机体抵抗力低下、过度使用广谱抗生素等情况下大量繁殖,进而引发消化系统疾病;(3)正常情况下非长期定植于肠道的病原菌,大多数为过路菌且数量较少,一旦数量超过参考范围则极易导致疾病。虽然人体肠道菌群主要种类相似,但儿童与成年人的肠道微生态是有所差异的^[3]。

2 肠道菌群的正常生理功能

肠道被视为人体的“第二大脑”,肠道菌群被视为人类的“第二基因组”,其具有人体自身不具备的代谢功能。肠道菌群可参与多种有益于宿主的反应,如分解膳食纤维产生短链脂肪酸、外源性食物的无害化、促进人体上皮细胞生长分化、维持肠上皮完整、合成营养物质和维生素、促进各种离子吸收、参与内分泌调节及介导免疫反应等,其中合成代谢作用及免疫防御作用是目前的研究热点。

2.1 合成代谢作用 作为人体最庞大、复杂的生态系统,肠道微生态及其代谢产物不仅调节人体健康,且在膳食和宿主之间发挥着重要的桥梁作用。肠道微生物的正常生理菌群如双歧杆菌、乳杆菌及某些条件致病菌群如大肠杆菌等均能在肠道中合成多种维生素,包括维生素B₁(硫胺素)、维生素B₂(核黄素)、维生素B₆(吡哆醇)、维生素B₉(叶酸)、维生素H(生物素)和维生素K(凝血维生素)等。既往研究表明,不同年龄、体质量、性别及国籍的人群肠道微生物大致分为拟杆菌属(bacteroides)、普氏菌属(Prevotella)及瘤胃球菌属(ruminococcus)3种类型^[4]。欧洲分子生物学实验室发现,拟杆菌属擅长分解碳水化合物,在长期以蛋白质

和脂肪为主要膳食的人群肠道微生物中占据主导地位;普氏菌属擅长分解肠道黏液,在以碳水化合物、纤维素、植物性饮食为主要膳食的人群肠道微生物中占据主导地位;而瘤胃球菌属主要具有促进糖类吸收等作用^[5]。肠道多种特异微生物可在远端小肠发酵未消化的碳水化合物,产生短链脂肪酸酯、丙酸和丁酸,进而参与肝脏能量代谢、糖代谢、脂肪合成等生理过程^[6]。此外,肠道微生物还参与了具有重要功能的小分子物质如胆碱(调节脂质和葡萄糖稳态)、胆汁酸(促进脂肪的吸收)、吲哚衍生物(防止肠道应激损伤)、苯甲酰苯衍生物(外源性物质的解毒)等的代谢^[7]。

2.2 免疫防御作用 肠道菌群与宿主在肠道黏膜表面的交流促进了免疫系统的建立,并成为人体重要的免疫屏障。宿主和肠道共生菌的和谐互利关系及肠道菌群的免疫防御是两者之间共同进化的结果。肠道微生物能刺激杯状细胞分泌黏蛋白,由黏蛋白组成的肠道黏液层不仅发挥润滑作用、促进肠蠕动,还可有效防止细菌移位,阻止细菌大量穿过肠黏膜上皮而进入其他脏器及血液循环,以保障肠道黏液层结构的完整^[8]。在固有免疫反应中,宿主的免疫细胞能通过多种机制识别外源微生物信号,其中包括识别存在于胞质中的Nod样受体(NLRs)及胞外微生物组分的细胞膜表面的Toll样受体(TLRs),而这些微生物信号又能特异性地识别入侵细胞内部的其他微生物组分,如TLR2可识别革兰阳性菌的肽聚糖、脂磷壁酸、脂多糖及革兰阴性菌的内毒素;TLR4可识别革兰阴性菌的脂多糖;TLR5可识别鞭毛蛋白等,细菌被识别后通过激活相关信号通路而使树突状细胞活化,诱导T细胞增殖,促进B细胞分泌免疫球蛋白,从而增强机体特异性细胞免疫和体液免疫功能,刺激肠道黏膜相关淋巴组织发育成熟^[9]。另外,脂多糖等微生物组分也可被部分革兰阴性菌利用胞外囊泡(OMA)运送至细胞内部,进而激活固有免疫系统,维持肠道稳态^[10]。肠道菌群可直接影响肠道固有淋巴细胞的分化成熟,其胞内受体AhR介导分泌的细胞因子一白介素22(IL-22)也是维持肠道屏障的“主力军”^[11]。Th17/Treg细胞平衡在肠道免疫平衡中发挥主导作用,肠道共生菌如分节丝状菌紧密黏附于小肠上皮细胞,促进其向机体免疫细胞呈递抗原,从而诱导黏膜Th17细胞反应^[12-14]。脆弱拟杆菌胞壁成分多糖A可通过TLR2信号通路而促进Treg细胞产生,进而抑制过度激活的肠道炎症反应。肠道梭菌属的代谢产物短链脂肪酸作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂,可诱导Treg细胞分化成熟,促进机体对自身抗原耐受^[15]。此外,来源于肠固有层的CD₄⁺T细胞是肠道上皮层内潜在的抗炎T细胞^[16]。肠黏膜中B细胞的抗原受体编辑等一系列复杂程序同样受到共生菌信号的调节,如细菌的鞭毛蛋白作用于固有层树突状细胞表面TLR5,促进B细胞分化为可分泌免疫球蛋白A(IgA)的浆细胞^[17]。而IgA分泌至肠腔后可结合特殊病原菌抗原,阻止细菌移位,构成肠黏膜屏障的重要组成部分^[18]。

3 肠道菌群与儿童呼吸系统疾病的关系

3.1 肠道菌群与呼吸道变应性疾病(AAD)的关系 AAD是一种由多种炎性细胞及细胞因子共同参与的炎症免疫调节异常疾病,包括变应性鼻炎和哮喘。近年来研究表明,母乳喂

养、饮食结构、生活方式、卫生条件、抗生素应用等是AAD的影响因素^[19-21]。国外一项研究发现,过敏体质患儿肠道菌群中大肠杆菌和金黄色葡萄球菌等需氧菌比例增高,而乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌等厌氧菌比例相对减少,提示过敏可能与肠道菌群失调有关。正常情况下, Th1/Th2 细胞处于平衡状态,两细胞亚群及其所分泌的细胞因子具有相互制约彼此表型分化和功能的作用^[22]。而肠道菌群能通过其病原分子模式组分或自身发酵产物而调控肠道上皮细胞、树突状细胞、淋巴细胞等多种细胞间的免疫应答,诱导原始 Th0 细胞向 Th1 细胞或 Tregs 细胞方向分化,并分泌抗炎因子,抑制 Th2 型炎症反应效应,维持宿主 Th1/Th2 细胞平衡,从而抑制变应性疾病发生发展;此外,肠道微生态结构中特殊抗原组分同样可通过 TLRs 诱导 Th1 细胞定向分化及一系列炎症抑制信号产生。既往研究表明, CpG 寡脱氧核苷酸 (ODN) 可通过作用于 TLR9 而促进树突状细胞、单核细胞等抗原呈递细胞分泌白介素 12 (IL-12), 促进 Th1 细胞分化及细胞因子分泌,抑制以 Th2 极化为特征的变态反应,进而缓解 AAD^[23]。TROMPETTE 等^[24]发现,肠道菌群分解膳食纤维产生的短链脂肪酸能减少肺组织内嗜酸粒细胞等炎症细胞数量及降低白介素 4 (IL-4)、白介素 17A (IL-17A) 等炎症因子表达,减少血清总免疫球蛋白 E (IgE) 及屋尘螨特异性免疫球蛋白 G1 (IgG1) 分泌,从而减轻气道炎症反应,提示改善肠道菌群可能减轻气道炎症反应。

3.2 肠道菌群与喘息性支气管炎的关系 近年来儿童哮喘发病率呈上升趋势,其中婴幼儿期喘息性支气管炎是其原因之一^[25]。因此,减少婴幼儿期喘息反复发作不仅能缓解患儿气管痉挛,还可降低儿童哮喘发生风险。众所周知,哮喘的病因和病理机制复杂多样,除经典 Th1/Th2 细胞失衡机制外, CD₃⁺CD₈⁻ 白介素 17 (IL-17)⁺ 细胞在哮喘等过敏性疾病发生中发挥着重要作用。CD₃⁺CD₈⁻IL-17⁺ 细胞是近来发现的不同于 Th1、Th2 细胞的 CD₄⁺ T 细胞亚型,其可通过分泌 IL-17 而诱导多种前炎症因子和趋化因子,主要具有促炎症反应等作用。国外一项研究发现,特定的肠道共生菌能不依赖于 TLRs、白介素 21 (IL-21) 或白介素 23 (IL-23) 信号通路,其可借助转化生长因子 β 的活化作用而促进小肠黏膜固有层 CD₃⁺CD₈⁻IL-17⁺ 细胞分化^[26]。肠道菌群可能通过调节性 T 细胞而间接调控 CD₃⁺CD₈⁻IL-17⁺ 细胞,故肠道菌群紊乱会影响机体免疫反应,加剧炎症反应^[27]。有研究发现,喘息性支气管炎患儿肠道双歧杆菌数量减少、肠道微生物定植能力降低,故治疗喘息性支气管炎的同时纠正肠道菌群失衡非常必要,但摄入益生菌能否预防哮喘和过敏性疾病仍需大量临床论证。

3.3 肠道菌群与新生儿呼吸机相关性肺炎的关系 呼吸机相关性肺炎的病原体以细菌为主,占 90% 以上,其中革兰阴性杆菌占 50% ~70%,而胃肠道是革兰阴性杆菌的主要定植场所之一^[28]。新生儿重症监护病房的新生儿尤其是早产儿免疫功能普遍低下,正常肠道菌群尚未建立,消化功能尚不完善,加之早期使用抗生素等均导致肠道菌群失衡,使呼吸机相关性肺炎发生风险增加,分析原因可能为患儿留置的胃管可能

损伤胃肠括约肌功能及刺激咽部反射,极易导致胃内容物反流及细菌移位,增加胃-咽-下呼吸道感染风险。因此,维持肠道微生态平衡、防止细菌移位可能成为预防新生儿呼吸机相关性肺炎的重要措施。

4 小结

既往研究表明,肠道菌群紊乱与肝硬化^[29]、炎症肠病^[30]、肥胖^[31]、糖尿病^[32]等疾病关系密切,主要表现为肠道菌群多样性降低,拟杆菌门相对减少,变形杆菌门、放线菌门和厚壁菌门等相对增多;但有关肠道菌群与儿童呼吸系统疾病关系的研究报道较少。近年来国内外相关指南建议婴儿期补充适量益生菌有助于促进肠道内维生素 D、钙和铁离子的吸收及预防呼吸道疾病,但具体治疗效果及治疗方式还需进一步探索。未来,通过外界干预或优化肠道菌群可能成为防治儿童呼吸系统疾病的有效措施。

参考文献

- [1] MOMOZAWA Y, DEFFONTAINE V, LOUIS E, et al. Characterization of bacteria in biopsies of colon and stools by high throughput sequencing of the V2 region of bacterial 16S rRNA gene in human [J]. PLoS One, 2011, 6 (2): e16952. DOI: 10.1371/journal.pone.0016952.
- [2] CHARLSON E S, BITTINGER K, HAAS A R, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184 (8): 957-963. DOI: 10.1164/rccm.201104-0655OC.
- [3] PENDERS J, GERHOLD K, THIJS C, et al. New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases: mediation of sibling and birth mode effects by the gut microbiota [J]. Gut Microbes, 2014, 5 (2): 239-244. DOI: 10.4161/gmic.27905.
- [4] 刘瑞雪, 李勇超, 张波. 肠道菌群微生态平衡与人体健康的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2016, 37 (6): 383-387, 391. DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2016.06.068.
- [5] ARUMUGAM M, RAES J, PELLETIER E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome [J]. Nature, 2011, 473 (7346): 174-180. DOI: 10.1038/nature09944.
- [6] LEWIS Z T, TOTTE S M, SMILOWITZ J T, et al. Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants [J]. Microbiome, 2015, 3: 13. DOI: 10.1186/s40168-015-0071-z.
- [7] NICHOLSON J K, HOLMES E, KINROSS J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions [J]. Science, 2012, 336 (6086): 1262-1267. DOI: 10.1126/science.1223813.
- [8] 陈超, 郑成中. 肠道菌群对人体免疫及儿童过敏性疾病的作用 [J]. 国际科学杂志, 2013, 40 (1): 64-68. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2013.01.019.
- [9] O'NEILL L A, GOLENBOCK D, BOWIE A G. The history of Toll-like Receptors—redefining innate immunity [J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13 (6): 453-460. DOI: 10.1038/nri3446.
- [10] VANAJA S K, RUSSO A J, BEHL B, et al. Bacterial Outer Membrane Vesicles Mediate Cytosolic Localization of LPS and

- Caspase-11 Activation [J]. *Cell*, 2016, 165 (5) : 1106-1119. DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.015.
- [11] FUNG T C, BESSMAN N J, HEPWORTH M R, et al. Lymphoid-Tissue-Resident Commensal Bacteria Promote Members of the IL-10 Cytokine Family to Establish Mutualism [J]. *Immunity*, 2016, 44 (3) : 634-646. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.019.
- [12] ATARASHI K, TANOUE T, ANDO M, et al. Th17 Cell Induction by Adhesion of Microbes to Intestinal Epithelial Cells [J]. *Cell*, 2015, 163 (2) : 367-380. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.058.
- [13] SANO T, HUANG W, HALL J A, et al. An IL-23R/IL-22 Circuit Regulates Epithelial Serum Amyloid A to Promote Local Effector Th17 Responses [J]. *Cell*, 2015, 163 (2) : 381-393. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.061.
- [14] SCHNUPF P, GABORIAU-ROUTHIAU V, GROS M, et al. Growth and host interaction of mouse segmented filamentous bacteria in vitro [J]. *Nature*, 2015, 520 (7545) : 99-103. DOI: 10.1038/nature14027.
- [15] ATARASHI K, TANOUE T, OSHIMA K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota [J]. *Nature*, 2013, 500 (7461) : 232-236. DOI: 10.1038/nature12331.
- [16] SUJINO T, LONDON M, HOYTEMA VAN KONIJNENBURG D P, et al. Tissue adaptation of regulatory and intraepithelial CD₄⁺ T cells controls gut inflammation [J]. *Science*, 2016, 352 (6293) : 1581-1586. DOI: 10.1126/science.aaf3892.
- [17] WESEMANN D R, PORTUGUESE A J, MEYERS R M, et al. Microbial colonization influences early B-lineage development in the gut lamina propria [J]. *Nature*, 2013, 501 (7465) : 112-115. DOI: 10.1038/nature12496.
- [18] KUBINAK J L, PETERSEN C, STEPHENS W Z, et al. MyD88 signaling in T cells directs IgA-mediated control of the microbiota to promote health [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17 (2) : 153-163. DOI: 10.1016/j.chom.2014.12.009.
- [19] RUSSELL S L, GOLD M J, HARTMANN M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma [J]. *EMBO Rep*, 2012, 13 (5) : 440-447. DOI: 10.1038/embor.2012.32.
- [20] FREI R, LAUENER R P, CRAMERI R, et al. Microbiota and dietary interactions: an update to the hygiene hypothesis? [J]. *Allergy*, 2012, 67 (4) : 451-461. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02783.x.
- [21] SJORKSTEN B. The hygiene hypothesis: do we still believe in it? [J]. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*, 2009, 64: 11-18. DOI: 10.1159/000235780.
- [22] KHORUT S A, SADOWSKY M J. The replete transplantation of the distal gut microbiota [J]. *Mucosa Immunol*, 2011, 4 (1) : 4-7.
- [23] JAMPPOULOU V, HOEHLIG K, ROCH T, et al. TLR-activated B cells suppress T cell-mediated autoimmunity [J]. *J Immunol*, 2008, 180 (7) : 4763-4773.
- [24] TROMPETTE A, GOLLWITZER E S, YADAVA K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis [J]. *Nat Med*, 2014, 20 (2) : 159-166. DOI: 10.1038/nm.3444.
- [25] INDINIMEO L, CHIAPPINI E, MIRAGLIA DEL GIUDICE M, et al. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics [J]. *Ital J Pediatr*, 2018, 44 (1) : 46. DOI: 10.1186/s13052-018-0481-156.
- [26] IVANOV I I, FRUTOS RED L, MANEL N, et al. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine [J]. *Cell Host Microbe*, 2008, 4 (4) : 337-349. DOI: 10.1016/j.chom.2008.09.009.
- [27] HANSEL T T, JOHNSTON S L, OPENSHAW P J. Microbes and mucosal immune response in asthma [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9369) : 861-873. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12) 62202-8.
- [28] 朱绪亮, 赵玲, 杨嘉琛, 等. 新生儿呼吸机相关性肺炎的病原学和高危因素分析 [J]. *中国当代文科杂志*, 2007, 9 (6) : 549-553. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8830.2007.06.009.
- [29] QIN N, YANG F, LI A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis [J]. *Nature*, 2014, 513 (7516) : 59-64. DOI: 10.1038/nature13568.
- [30] LEPAGE P, HASLER R, SPEHLMANN M E, et al. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141 (1) : 227-236. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.011.
- [31] ELLI M, COLOMBO O, TAGLIABUE A. A common core microbiota between obese individuals and their lean relatives? Evaluation of the predisposition to obesity on the basis of the fecal microflora profile [J]. *Med Hypotheses*, 2010, 75 (4) : 350-352. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.03.022.
- [32] QIN J, LI Y, CAI Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2012, 490 (7418) : 55-60. DOI: 10.1038/nature11450.

(收稿日期: 2018-05-12; 修回日期: 2018-08-10)

(本文编辑: 谢武英)