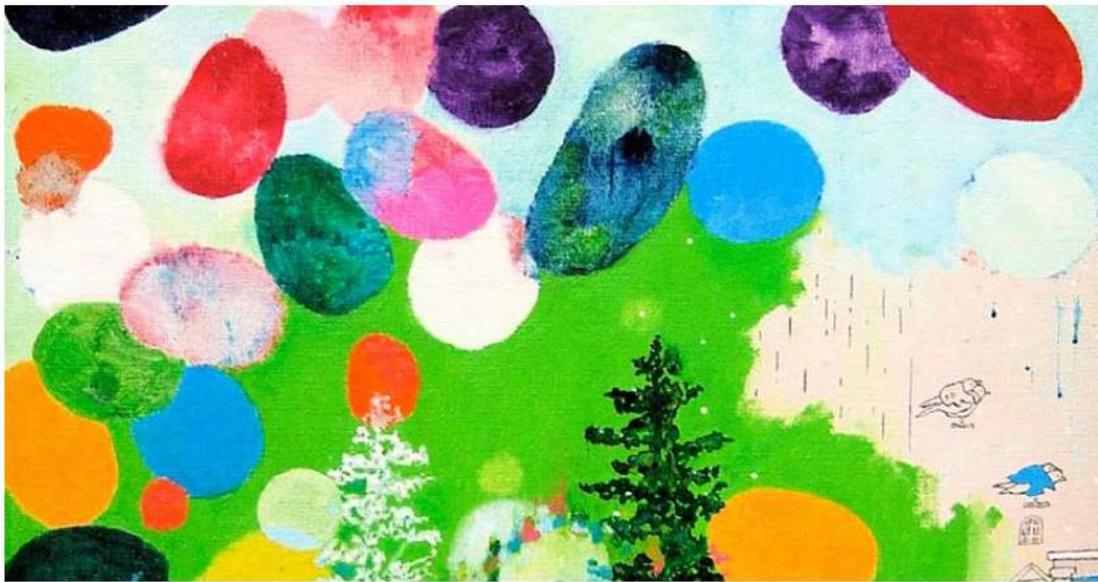


人类微生物群：我们健康的盟友

作者：

卡萨德·安妮·玛丽 (CASSARD Anne-Marie)，巴黎第十一大学 UMR-S 996，炎症、趋化因子和免疫病理学部门 INSERM 研究员。

托马斯·穆里尔 (THOMAS Muriel)，INRA 研究主任，米卡利斯研究所，INRA 茹伊昂若萨。



人体是整个微生物群落的家园：细菌、古细菌、酵母菌和病毒。如今，它们被归为“微生物群”，参与许多生物学功能。因此，我们与它们发展成了一种真正的互利共生关系。在我们的皮肤（皮肤微生物群）、口腔（口腔微生物群）、生殖器（阴道微生物群）和肠道（肠道微生物群）中都有微生物存在。我们很容易认为细菌存在于与外界接触的区域（皮肤、口腔）。但事实上，我们的消化道也包含大量的细菌，这一事实不太直观，尤其是在像结肠这样的很深的区域，那里每克肠道内容物中的细菌超过 10^{11} 个。总的来说，我们的肠道微生物群包含 100,000 亿个微生物，它们对我们身体的正常运作和我们的健康有着重要的贡献。因此，人类代表了一个由人体细胞和微生物组成的复杂生态系统。如果微生物群是始终被忽视的器官怎么办？

1. 人类和他们的微生物群

人类不止拥有一种微生物群，而是拥有多种**微生物群**。事实上，相同的微生物并不存在于身体的所有部位，它们的增殖完全取决于它们居住的地方。营养来源、湿度条件、氧气的存在与否，若干因素影响能够在特定区域增殖的微生物的性质。因此，我们在人体内发现了**皮肤微生物群**、**口咽微生物群**、**阴道微生物群**或**肠道微生物群**。每个微生物群所占据的生态位可能非常小，例如特定的皮肤区域、腋下或背部皮肤。

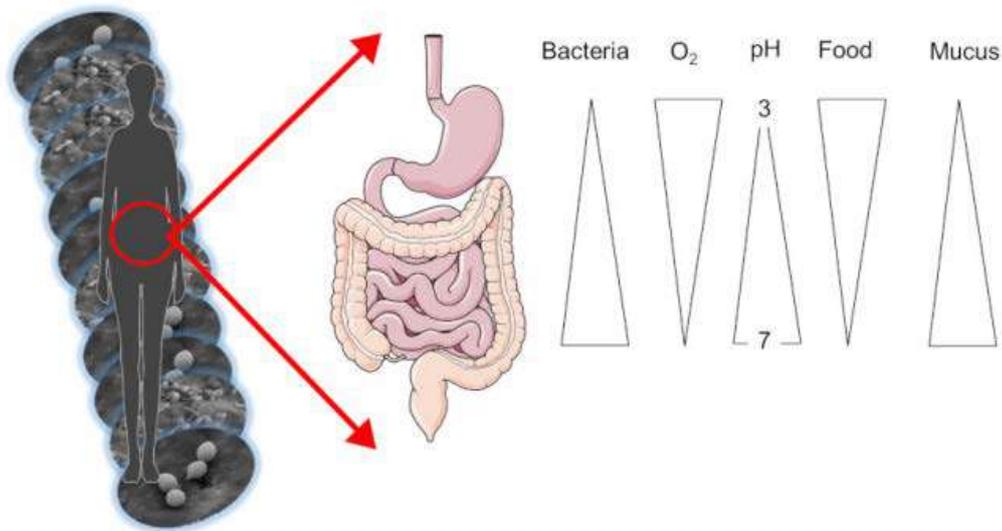


图 1. 细菌的种类会根据生境的湿度、脂肪、酸性或含氧量的不同而有所不同。影响肠道内微生物（由左侧人体剪影下面的图片表示）的主要因素以丰度梯度表示。与整个消化道中的 100,000 亿个细菌（ 10^{14} ）相比，皮肤微生物群中每平方厘米皮肤约有 100 万个细菌。

皮肤微生物以**皮脂**{一种由存在于皮肤中的小腺体产生的物质，由脂质组成，充当我们皮肤上的保护层}和死亡的**角质细胞**{一种主要存在于我们皮肤上的细胞}为食。它在例如腋下或皮肤皱襞这类潮湿的区域和背部皮肤这类干燥但油性的区域进化。同样地，我们的肠道微生物群也根据其沿消化道（顶部或底部）的位置而变化。事实上，胃是酸性并富含氧气的，而我们肠道末端的结肠是完全缺氧且无酸的。

微生物的数量，尤其是细菌的数量，也因占据的区域而异：从胃里 1000 个细菌到结肠中的 10^{11} 个，再到每平方厘米皮肤里 100 万个细菌！总的来说，我们的整个消化道包含了 100,000 亿个细菌，而在成年人体内仅肠道微生物群就重近 1.5 千克（图 1）。

1.1. 细菌，我们微生物群的主要微生物

微生物群是指由酵母、古菌、真菌、病毒和细菌组成的复杂微生物群落。细菌是最丰富的，这就是为什么微生物群和细菌之间经常有一条捷径。因此，到目前为止，这些是最广为人知和描述最多的细菌（尤其是在消化道的远端部分，即结肠）。例如，来自消化道的酵母菌占肠道菌群的比例不到 0.5%，而细菌则占 90% 以上。所有这些微生物都生活在群落中，但也与我们的细胞相互作用：在这些相对丰度可以不断进化的种群之间有一个持续的动态平衡。一些种群在漱口或抗生素治疗后会发生变化，其他种群将会利用这一点来占据空间并建立一个生态位。形成微生物群的种群动态源于与环境的相互作用。微生物群可以由组成它们的微生物来描述：然后在给定的时间建立一个当前所存在的物种及其数量的“地图”。

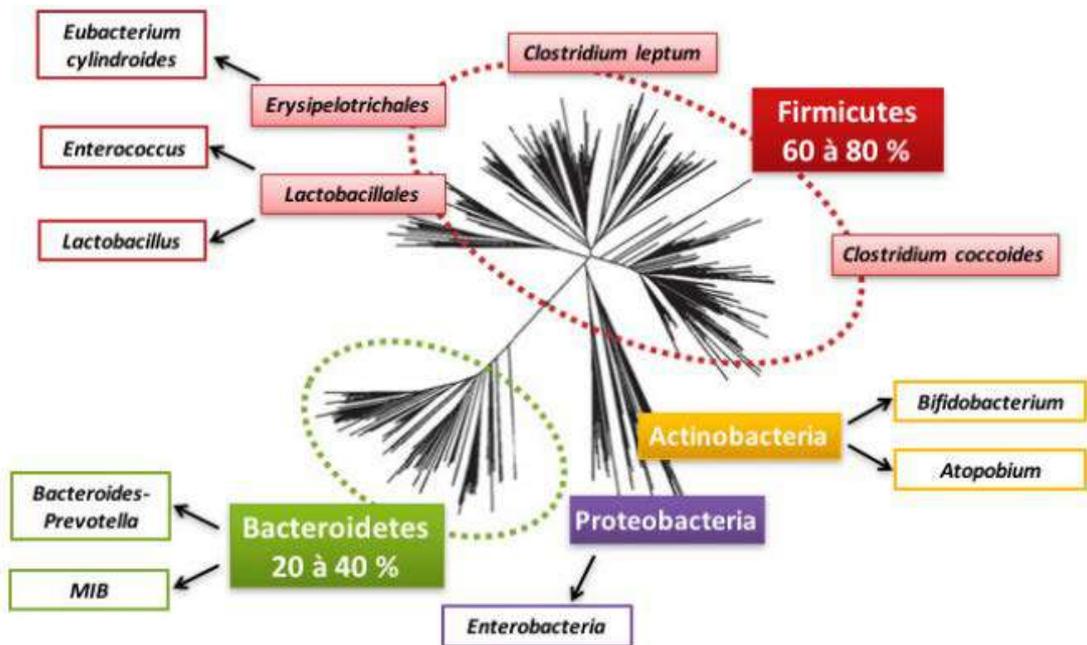


图 2. 细菌种属于细菌群（门）的不同亚群，可以在所谓的“系统发育”树上排序。两个主要的细菌门是厚壁菌门和拟杆菌门。放线菌纲、变形菌纲和疣微菌纲占少数，但仍然是必不可少的。细菌门分为几个细菌科，在这些细菌科中有不同的细菌属和种。因此，在变形菌门中，我们发现了肠杆菌属，其中包括大肠杆菌种。

Firmicutes 厚壁菌门 60~80%

Erysipelotrichales 丹毒丝菌目：Eubacterium cylindroides 圆柱状真杆菌；

Lactobacillales 乳杆菌目：Enterococcus 肠球菌，Lactobacillus 乳酸菌；

Clostridium leptum 柔嫩梭菌，Clostridium coccoides 拟球梭菌，

Actinobacteria 放线菌门：Bifidobacterium 双歧杆菌，Atopobium 奇异菌属；

Proteobacteria 变形菌门：Enterobacteria 肠道菌；

Bacteroidetes 拟杆菌门 20~40%：Bacteroides prevotella 普雷沃氏菌属，MIB

我们可以通过粪便（粪便样本）获取大部分肠道微生物群；虽然它们很容易获得，但肠道微生物群长期以来一直保持着自己的秘密。原因很简单：微生物很难生长，尤其是肠道中数量众多的细菌，因为它们对氧气非常敏感，氧气会杀死 60% 以上的微生物。这就是为什么他们喜欢把自己局限在消化道的下部（结肠）：在这个区域，没有氧气！这些细菌也有对食物的偏好和营养需求，但目前我们仍对此知之甚少。如果他们无法通过实验室培养大量获得，科学家们可以解密他们的 DNA。针对我们微生物群的主要高通量 DNA 测序计划于 1995 年至 2005 年间启动[1]。这些计划使得建立我们身体内外的微生物群及其携带的基因的精细图谱成为可能（图 2）。不同的分子生物学和测序方法已经被用于开发代表生态系统中优势和亚优势细菌的所有基因组的所有序列的“宏（元）基因组”（参见表征生物多样性的 DNA 条形码）。因此，肠道宏基因组使得根据个体的健康状况、遗传基因、饮食和生活条件，建立一个代表个体的细菌基因目录成为可能。

除了宏基因组方法外，测序还可以通过靶向编码小核糖体亚基（16S）的基因来更加精准地描述微生物群中存在的细菌种类。这使得表征物种并评估它们的相对数量成为可能。

1.2. 21 世纪：征服人类微生物群

所以，让我们来详细介绍一下居住在我们身上的细菌世界。肠道微生物群包含 800 至 1000 种细菌，其中大部分属于两个细菌群（或门）：厚壁菌门和拟杆菌门（见图 2）。也存在变形菌门、放线菌门、疣微菌门、梭杆菌门，但数量较少（图 2）。在这些门中，有细菌科，如厚壁菌门的乳酸菌科。在这些科中，可以区分出细菌种，例如拟球梭菌。绝大部分的细菌种是针对性地对应于每个细菌个体的。古菌[2]通常存在于肠道微生物群中，尤其是那些参与甲烷产生的微生物群。

一个人的微生物群被认为与他或她的指纹一样独特！然而，一些物种被认为是“创始人”，例如普拉梭菌或嗜黏蛋白阿克曼菌：它们存在于大多数个体中，而且它们的缺失似乎与一些病症有关。

人类细胞的 DNA 包含近 30 亿个碱基，组成 25000 个基因。但细菌只有大约 100 万个碱基，构成了 2000 到 3000 个基因。如果我们将人类细胞与细菌进行比较，那么细菌的遗传潜力要低 10 倍。然而，如果我们考虑到组成我们肠道微生物群的 500 到 1000 个物种，细菌可以表达的基因是宿主的 100 到 150 倍。

于 1995 年到 2005 年间启动的，针对我们微生物群的主要 DNA 的测序计划使得绘制它们的基因的详细图谱成为可能（见[1]）。因此，我们已经建立了把人类肠道微生物群的不同细菌种类中发现的 300 万至 1000 万个基因进行分组的目录。这些基因允许细菌执行特定的功能（消化营养物质，产生维生素……），并且是人体正常运作所必需的。因此，微生物所携带的遗传物质越多样，微生物群的代谢潜力就越大。在不同的个体之间，构成肠道微生物群的物种多种多样，但细菌执行的功能可能是共通的，也可能是冗余的。

这些微生物群中的细菌基因目录使人们能够根据年龄、生活条件和健康状况对个体或群体进行比较。肠道微生物组的基因多样性甚至可能是对某些疾病易感性的标志：肠道中所携带的细菌基因种类越多，这种基因资本似乎对您的健康越有益。

1.3. 人类“口腔”、“阴道”和“肺部”微生物群

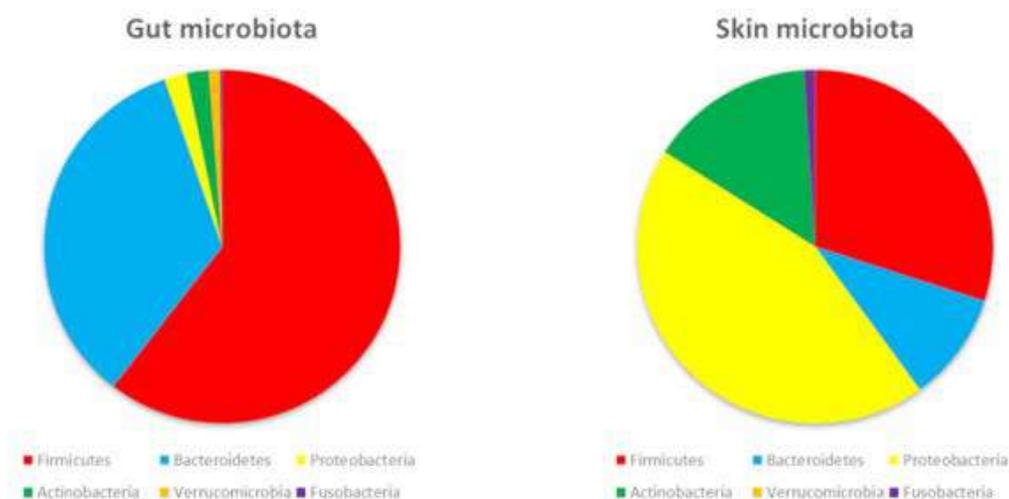


图 3. 肠道和皮肤微生物群中主要菌门的比例比较。

消化道和皮肤上的氧气和营养状况不同，因此，增殖的细菌也不同。例如，在消化道中有更多的拟杆菌门，这些细菌更擅长消化复合糖，这种糖在膳食纤维中非常常见。另一方面，大多数变形菌都存在于皮肤上，包括属于这一菌门且在环境中尤其丰富的大肠杆菌。

Gut microbiota 肠道微生物群，Skin microbiota 皮肤微生物群，Firmicutes 厚壁菌门，Bacteroidetes 拟杆菌门，Proteobacteria 变形菌门，Actinobacteria 放线菌门，Verrucomicrobia 疣微菌门，Fusobacteria 梭杆菌门

我们身体的表面定植了与我们消化道中的细菌属于同一门的细菌。另一方面，门的丰度有所不同。主要的解释是：皮肤和局部环境（氧气、酸度...）提供的营养促进了某些细菌的生长，而非其他细菌（图 3）。

皮肤的微生物群主要由厚壁菌门、变形菌门和放线菌门等组成，其中包括一种著名的丙酸杆菌：痤疮丙酸杆菌，一种引起痤疮粉刺的细菌！阴道腔主要含有厚壁菌门，其中乳酸杆菌的比率很高（女性高达 70%）。事实上，这些细菌能够耐受阴道的酸性（女性阴道内的 pH 值为 4.5）：它们甚至能帮助阴道维持酸性，并且还能耐受氧气。如果阴道生态位因此有利于乳酸杆菌的优势地位，那么它们占肠道微生物群的比例将不到 1%。

肺部微生物群于 2010 年被描述。人们早就知道，致病菌可以在肺部创造一个生态位并诱发呼吸道疾病。但直到使用了当前的测序方法，才能更好地了解健康个体肺部中天然存在的细菌。这种肺部微生物群在每克肺或肺叶支气管和肺泡中的液体中含有约 10,000 个细菌。主要由变形菌门、厚壁菌门和拟杆菌门组成。一个新的研究领域正在开辟，以更好地了解细菌对肺免疫的贡献和个体对某些呼吸道疾病的易感性。

因此，作为真正的细菌生态系统，我们多样的微生物群高度依赖于它们定植的区域，并对所有外部干预敏感。这就是为什么人体内微生物群的组成并非固定在某一时间点；它们构成的生态系统是动态的，并根据选择压力而演变。例如，月经会破坏阴道内不同乳酸杆菌之间的平衡。频繁使用肥皂会导致细菌种类的死亡率上升，促进酵母菌的增殖，并引起假丝酵母属（又称念珠菌属）真菌感染的现象。食物，更广泛地说，我们消费的所有产品，如药物（抗生素、抗酸剂……）都会改变口腔和肠道中的细菌。

2. 专注肠道生态系统

维持内稳态{一套维持平衡的生物调节，例如对我们体温的调节}和生理机能的生物活动是人体细胞、微生物群的活动以及它们不断相互作用的结果。例如，消化道的功能（消化、抵御病原体）由我们的细胞提供，但也由细菌提供。因此，肠道微生物群保证了大量对我们健康有益的生物功能。它与我们自身的细胞合作，以确保多种食物的消化、感染的预防以及我们获得性和先天性免疫系统的成熟。肠道微生物群还可以通过产生能够诱导生物反应并可以远程作用（包括对大脑的作用）的分子来促进肠外功能。

2.1. 一个生态系统的诞生

细菌和我们的肠道细胞形成了消化道，它们交换信号，相互容忍，有时还会争夺营养。因此，消化道必须被视为一个生态系统；它的功能和结构取决于周围环境中细菌和细胞之间的相互作用以及物质和能量的流动。

肠道中细菌和细胞群之间的动态平衡是在出生时共同构建的。这种肠道生态系统的构建是渐进且连续的。出生时，我们的身体可以被认为是没有微生物的：一旦与环境接触，定植就开始了。乳杆菌属（肠球菌）和肠杆菌科（大肠杆菌）的细菌以及双歧杆菌从出生就定植于消化道。第一批细菌被称为“初始定殖菌”，它们会降低氧气水平，这将有助于对氧气过于敏感的细菌的定植，如柔嫩梭菌。这些初始定殖细菌在围产期丰度高且占优势，然后在 2 到 3 年后变为次优势菌。初始定植过程取决于许多因素，包括出生条件和婴儿的喂养习惯。例如，母乳中的细菌有助于儿童肠道微生物群的多样化。还发现剖腹产或阴道分娩的婴儿肠道微生物群有差异。在第一种情况下，儿童微生物群的组成接近环境中的细菌种群（医务人员的手、皮肤）。而从阴道出生的孩子的肠道微生物群则更接近母亲的阴道。初始定殖菌在新生儿中发挥着重要作用，因为它们与宿主建立了第一次对话。出生时获得的微生物群会影响其他细菌的植入。

在生命的前三年，肠道微生物群在初始定植后形成，然后根据饮食和食物中遇到的细菌、环境和孩子周围的人再形成。然而，我们目前的生活方式会过多地减少接触细菌的机会。原因是：抗生素的过度使用，生活环境的过度清洁。这可能会延迟或损害宿主与其微生物群之间共生关系的建立。这种共生关系的改变可能反过来导致免疫系统成熟过程中的缺陷。归根结底：增加如过敏等疾病的风险，包括过敏性哮喘或炎症性疾病。

2.2. 微生物群的细菌种群：一种平衡状态

我们已经通过许多例子支持肠道微生物群的灵活性。微生物种群之间的平衡总是根据生活条件和饮食而波动。微生物种群动态也受微生物自身的影响，它们可以是“照顾者或助手”、竞争者或病原体。因此，发酵食品带来的微生物会暂时影响我们的肠道菌群。当你吃 100 克酸奶时，你会摄入大约 10 亿个细菌，它们属于两个物种：保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌。即使这些由食物带来的微生物不会创造一个永久性的生态位，它们的传播也会改变我们微生物群的组成和活动。例如，通过产生乳酸，食源性细菌产生的乳酸可能有利于消耗乳酸的细菌的生长。

微生物群的平衡也可能受到严重干扰。当这种情况持续到现有平衡被打破时，就被称为“生态失调”。例如，在抗生素治疗或饮食突然改变后，会出现明显的生态失调。在日常生活中，我们知道饮食的改变会导致腹泻，这是肠道微生物群被严重破坏的一个明显表现。在大多数情况下，微生物群的变化是暂时性的，并且与某些特定情况有关。这就是为什么微生物群被认为对中等应激有弹性的原因。这意味着肠道微生物群可以迅速复原，找到一种与应激前接近的菌群结构。

但在某些情况下，微生物群的组成将被永久性地破坏。在这种情况下，通常发生在微生物群和宿主之间的互惠关系就不复存在了。发生的一切就好像他们不再彼此适应一样。面对改造过的微生物群，肠道细胞不能充分反应。生态失调是指微生物群和宿主不再处于共生关系的阶段。它与虚弱状态或已证实的病理有关。例如，在患有慢性炎症疾病的患者中，肠道微生物群的组成特征是肠杆菌科（大肠杆菌）过多，而创始菌减少，如普拉梭菌。在这些患者中，这种失调伴随着参与这种病理的肠黏膜的炎症和肠屏障的改变。

2.3. 人体细胞和细菌参与消化

食物被我们细胞中的酶降解：脂肪酶、淀粉酶、蔗糖酶……足以让我们吸收脂肪、消化蛋白质或淀粉。然而，我们没有消化所有食物的酶设备。

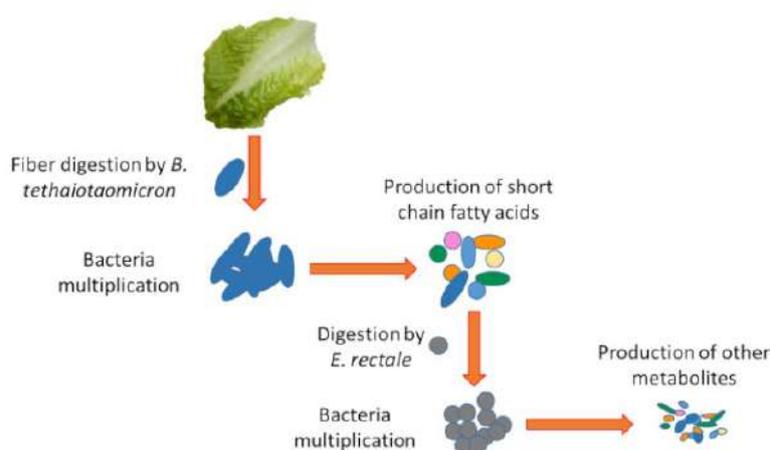


图 4. 通过一种食物的消化说明肠道细菌之间的代谢链。

说明肠道细菌通过食物的消化而形成的代谢链。多形拟杆菌能够消化植物低聚多糖（纤维）并产生代谢物。在这些代谢物中，有被其他细菌使用的短链脂肪酸，如直肠真杆菌的酶不具有消化纤维的功能。由于使用短链脂肪酸，会产生不同的代谢物。

Fiber digestion by *B. thetaiotaomicron* 由多形拟杆菌消化纤维

Bacteria multiplication 细菌增殖

Production of short chain fatty acids 产生短链脂肪酸

Digestion by E.rectale 由直肠真杆菌消化

Bacteria multiplication 细菌增殖

Production of other metabolites 产生其他代谢物

例如，我们的细胞不能消化由低聚多糖组成的植物纤维。另一方面，一些细菌装备有能够消化这些纤维的酶武器库（例如多形拟杆菌）。它们将这些由复合糖组成的纤维转化为我们身体可以使用的简单营养物质。但其他细菌和我们的细胞一样不能消化纤维，因此依赖于它们的同类（如直肠真杆菌）产生的简单营养物质。在这个阶段，我们可以看到生态系统的复杂性。如果这些纤维由于不在饮食中或者由于消化它们的细菌（如多形拟杆菌）发生了改变而不再被消化，那么如直肠真杆菌这类细菌的存活就会受到影响（图 4）。

一旦降解，营养物质就会通过细胞膜上被称为“转运蛋白”的蛋白质被转运到肠道细胞中。这些营养物质通过其他转运蛋白从肠道细胞进入血液。这些载体对营养物质在我们体内的输送至关重要，它们的存在是由细菌和人体细胞共同控制的。例如，铁转运蛋白在肠道细胞中的安装部分依赖于肠道细菌。因此，细菌的任何改变都可能造成破坏，不仅对消化，而且对营养物质在体内的输送也会造成破坏。

最后，细菌不仅仅帮助我们消化。它们还能产生营养，包括维生素 K 等维生素，维生素 K 对血液凝固至关重要，如果没有维生素 K，我们就会有出血倾向。

2.4. 微生物群/肠道生态系统：一种抵御入侵者的重要屏障

消化道位于外部世界和我们内部环境的界面，作为一个屏障起着至关重要的作用。同样，我们的细胞和我们所寄生的微生物共同合作以保护我们的健康。细菌可以抵御入侵者并塑造我们的免疫系统，而我们的细胞则会形成一种选择性的细胞免疫屏障。

肠道微生物群的主要作用之一是防止病原微生物的增殖。因此，细菌密度对维持这一屏障至关重要。最众所周知可能破坏这种平衡的情况之一是抗生素治疗。抗生素不仅能消灭引起感染的细菌，还能消灭所有对抗生素敏感的肠道细菌。因此，如果抗生素针对的是广谱细菌，即能够杀死来自完全不同家族的细菌，那么肠道微生物群就会发生更大的变化。这种对肠道细菌的大屠杀使得致病菌得以增

殖。梭状芽孢杆菌感染是抗生素治疗的可能并发症之一。因此，抗生素治疗的时间越长、抑菌谱越广，梭状芽孢杆菌感染的风险就越大。

肠道上皮细胞是位于肠道光面（微生物群被限制在此处）和宿主内部环境之间的界面处的第一层细胞。在不断更新的过程中，上皮细胞由增殖的干细胞和参与营养吸收或分子分泌的分化细胞组成。增殖与分化之间的平衡对于确保有效保护至关重要。上皮细胞的过度增殖是一种防御，可以帮助驱逐病原体。当上皮细胞屏障变得松散且过滤细菌或细菌碎片的效果较差时，就会观察到生态失调。

肠上皮细胞还通过分泌黏液发挥重要的保护作用。通过排列上皮细胞，黏液类似于由复合糖蛋白组成的粘性凝胶。{添加了糖的蛋白质，糖会赋予蛋白质特定的生物学特性。此外，存在于细胞膜上；它们可以促进细胞之间的相互作用。}它是由肠上皮的特殊细胞产生的：粘液产生和分泌细胞。这种粘液使细菌远离上皮细胞，防止它们与细胞直接相互作用。粘液提供的屏障可以通过食物和细菌自身来调节。能够消化膳食纤维的细菌也喜欢黏液中的复合糖。因此，后者也是微生物群中某些细菌的营养来源。如果饮食中复合糖含量低，多形拟杆菌就会降解黏液；但作为补偿，它可以产生刺激黏液产生的信号。这是菌群/肠道生态系统互利共生的好例子！

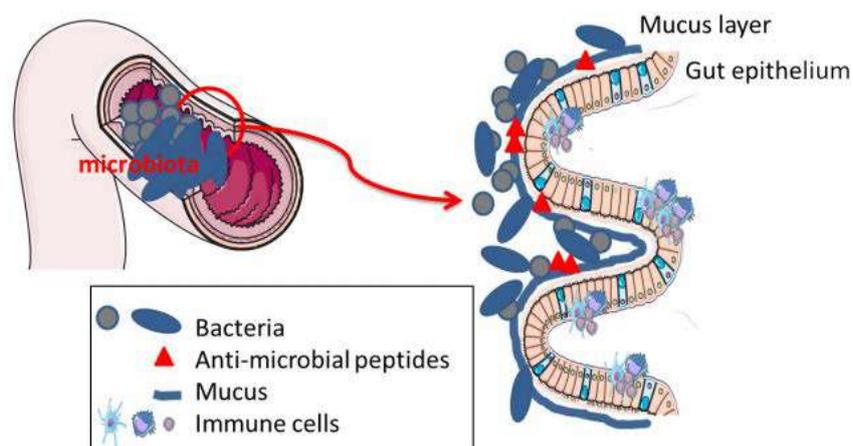


图 5. 防止细菌进入人体的主要因素。

由其紧密堆积的细胞组成的肠上皮就是这样一种物理屏障。产生黏液（一种凝胶）的黏液细胞将细菌隔离并阻止它们到达肠道细胞。细胞还专门产生抗菌肽，如果细菌能够成功穿过粘液，就可以被抗菌肽杀死。“黏膜”免疫系统也能对抗病原菌。

Microbiota 微生物群; Mucus layer 黏液层; Gut epithelium 肠上皮细胞; Bacteria 细菌; Anti-microbial peptides 抗菌肽; Mucus 黏液; Immune cells 免疫细胞

除了由黏液施加的物理屏障外，还有一个化学屏障。一些肠细胞产生具有抗菌作用的代谢产物。这些抗菌物质将使细菌远离肠道细胞，避免任何侵入或不受控制的接触（图 5）。

2.5. 培养我们免疫系统的细菌

我们的免疫系统是用来对抗无论病毒、真菌还是细菌的感染的。但它也有助于控制肠道细菌。这一机制涉及到特定抗体的产生。这些 IgA 抗体{免疫球蛋白 A 的缩写，是免疫球蛋白（也称为抗体）的一种形式（或亚型）。免疫球蛋白是我们的免疫细胞（B 淋巴细胞）对外来分子（可能是细菌）作出反应而产生的蛋白质。可以根据它们的作用区分不同亚型（A, G, M...）。}被释放到消化道种：它们捕获细菌，从而有助于它们在粪便中的清除。

我们的身体在容忍细菌存在的同时，也已经做好了充分的准备来对抗细菌的入侵。在这些装备之中，我们的细胞有细菌传感器更准确地说，是这些细菌的某些成分。这些被称为受体的探测器将识别细菌模式，如因细菌而异的脂多糖（LPS）[3]{含有脂质和碳水化合物的分子}。当这些脂多糖被检测到时，它们会触发激活免疫系统以控制感染的连锁反应。我们肠道微生物群中的细菌也不例外：它们也有 LPS。另一方面，如果我们的探测器判断检测到的 LPS 不需要免疫应答，则不会清除产生 LPS 的细菌。因此，这种对肠道细菌的耐受性是一种脆弱的平衡；对微生物群的任何破坏都可能导致免疫系统的失调和异常激活。

细菌在训练我们的免疫系统方面也起着至关重要的作用。事实上，在“无菌”动物（没有微生物群，因此完全无菌）体内，免疫系统是不成熟的。这证明我们自己的微生物群可以培养我们的免疫力。从微生物群中连续植入不同种类的细菌，对儿童早期免疫系统的成熟至关重要。破坏这种获取细菌物种的顺序可以改变这种免疫系统的成熟，并促使某些过敏的发生。

最终，我们的身体必须在消化道中包含这些细菌，这些细菌必须使自己可以耐受消化道的环境。然而，这些细菌对于教我们如何对抗病原菌也是必不可少的。

2.6. 微生物群/肠道细胞的相互作用：一种可以在全身听到的对话

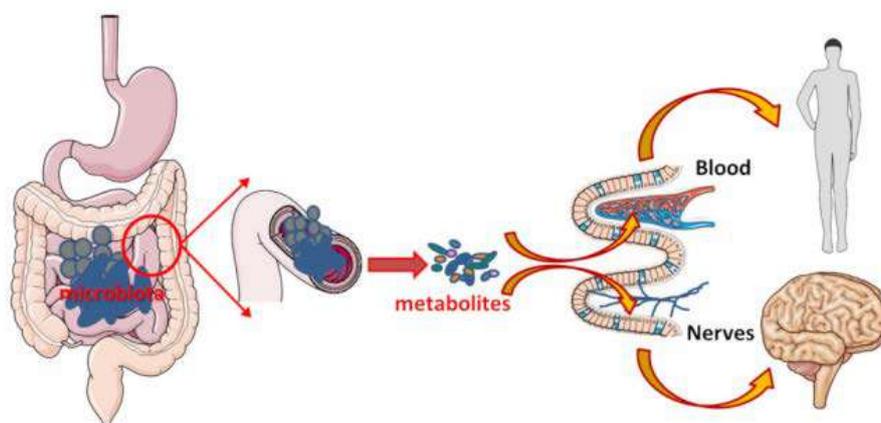


图 6. 肠道微生物群产生的代谢物可以通过肠道细胞运输到血液中。然后，这些代谢物可以通过体内循环的血液与包括大脑在内的所有器官相互作用。消化道内排列着神经，这些神经上的受体能够识别不同的分子，其中一些分子可以由肠道细菌产生。因此，这些细菌产生的代谢物可以通过神经连接直接与大脑相互作用。

Microbiota 微生物群；metabolites 代谢物；blood 血液；nerves 神经

微生物群/肠道细胞组合在消化、吸收和为我们提供营养方面是有效的。但这对不可分割的组合也会产生信号，可以扩散到全身，并产生远端影响。这些信号可以由细菌、它们的代谢物或细菌的碎片发出。这些信号可以通过肠细胞传送到血液，作用于我们的器官。但这些代谢物也可以立即起作用。在这种情况下，具有非常丰富的神经连接的肠道将充当中介：细菌产生的代谢物激活这些神经连接，从而传递信息（图 6）。

虽然在物理上局限于消化道，但微生物群/肠道生态系统不仅能够局部发挥其作用，还能够通过代谢物、神经网络和/或迷走神经{又称胃肺神经。有两条，每条支配身体的一侧。这些神经从脊髓顶端的延髓开始，并支配心脏、肺和肠道。信息的传递是无意识的（自主的）。}远程发挥其作用。因此，有一种观点认为，肠道菌群在脑-肠轴中扮演指挥的角色。

3. 肠道生态系统的破坏：疾病发展的原因

微生物群和宿主之间的对话和共生关系是脆弱的：肠道细菌组成或宿主的任何变化都可能破坏肠道生态系统。近年来，得益于高通量测序的表现，研究表明许多疾病都与菌群失调有关：慢性肠道炎症、肥胖、肝脏炎症（非病毒性肝炎）……但菌群失调也与心血管疾病、过敏和行为或精神性疾病（压力、抑郁、自闭症）

有关。因此，当前的主要问题之一是弄清菌群失调是这些各种疾病造成的结果还是原因之一。肠道微生物群作为许多疾病发展中的辅助因子的因果作用已经被认识到；慢性炎症性肠道疾病、某些肝脏疾病、心血管疾病、某些过敏甚至自闭症等神经性疾病都是如此。

3.1. 微生物群和消化系统疾病

首先对肠道微生物群的因果作用提出质疑的病症是消化系统疾病。一些细菌，如普拉梭菌，似乎在消化道的慢性炎症疾病中发挥重要作用，特别是在克罗恩氏病中。因此，最严重或复发的患者具有最低水平的普拉梭菌。这种细菌产生的代谢物可以减轻炎症，从而减少癫痫发作。因此，目前的研究旨在培养这种细菌并破译其作用机制。然而，这种高度对氧敏感的细菌对研究人员提出了非常大的技术挑战，他们正在努力实现大规模生产，以开发新的治疗方法。

3.2. 微生物群和代谢综合症

代谢综合征是一组与超重或肥胖相关的代谢改变。它会引起各种并发症，包括心血管疾病和糖尿病。与肥胖相关的并发症与肠道屏障的改变和细菌多样性的减少有关。此外，无论如何采用何种治疗方法，症状的改善都与更大的细菌多样性和肠道屏障的改善息息相关。

微生物群和肥胖。世界上超重或肥胖人数的增加是由于暴饮暴食，但也与食物营养质量的变化有关。就在几百年前，纤维占我们日常饮食的近 60%，而现在只占我们每日摄入量的 10% 左右。然而，这些变化并不总是能解释为什么有些人会更容易出现肥胖或相关并发症（心血管疾病、2 型糖尿病{以慢性高血糖为特征，即血糖水平过高。调节血液中葡萄糖水平的胰岛素仍然会分泌，但它不再对器官起作用，也就是我们说的胰岛素抵抗。}）。鉴于肠道菌群的不同功能，特别是代谢功能，其在肥胖中的作用被广泛研究。

肥胖与细菌种类的多样性减少有关，因此，肠道微生物群中存在的细菌基因也随之减少。肥胖患者的微生物群移植到小鼠体内后，可以使小鼠肥胖。此外，在肥胖个体中，如果其细菌多样性高，则减肥饮食将更加有效。因此，现在很明显，微生物群在体重增加中起作用。另一方面，如果肠道细菌阿克曼菌和普拉梭菌的存在显现出与肠道微生物群的有益分布有关，则它们无法自行抵消生态失调。

心血管疾病和 2 型糖尿病。通常与肥胖相关的并发症包括心血管疾病和 2 型糖尿病。然而，并不是所有超重或肥胖的人都会出现这些并发症。除了基因遗传之外，肠道微生物群也会影响个体对这些并发症的易感性。

在 2 型糖尿病患者中观察到肠道微生物群的细菌组成发生变化。在这些患者中，某些物种的数量尤其减少。其中包含：普拉梭菌和罗斯氏菌属细菌，阿克曼菌也减少；与肥胖一样，对啮齿动物施用明显降低了胰岛素抵抗。但是，肠道微生物群产生的代谢物质与我们身体功能之间的相互作用才刚刚开始被破译，这表明宿主/细菌生态系统对某些疾病的影响是复杂的。

在代谢综合征的并发症中，心血管疾病至今仍是法国人死亡的主要原因。在这些病状中，动脉粥样硬化斑块{由各种成分（胆固醇、细胞碎片和钙）组成的聚积物，会落在动脉上，导致动脉堵塞。当斑块堵塞血管时，称为血栓形成。动脉粥样硬化是大多数心血管疾病的主要原因}会破裂并形成阻塞血管的凝块。然而，肠道细菌在这些斑块的形成中发挥了作用。事实上，根据我们消化道中的细菌，某些食物的化合物会导致促进形成粥样斑块的分子的形成（TMA{三甲胺}然后被肝脏转化为 TMAO{氧化三甲胺}）。因此，食用含有胆碱{这些营养物质将被整合到我们体内不同的生物分子中。其中，卵磷脂是一种含有胆碱的磷脂。}、卵磷脂或肉毒碱{非必需氨基酸}的肉制品有利于这种分子的形成。在这些斑块中也直接发现了细菌，其来源似乎更多是口腔而非肠道。

虽然，高纤维的地中海饮食对心血管风险有益处，但尚未发现与这种有益影响有关的细菌。在啮齿动物研究中用作益生菌，一些乳酸杆菌也显示出对心脏功能的一些有益影响。最后，如果能证实肠道微生物群在心血管并发症的发展中起到作用，那么就有待开发针对细菌的治疗方法。

3.3. 微生物群和神经性疾病

我们的肠道细菌和大脑之间的交流涉及到它们能产生的各种代谢物。如 2.6 章所述，这些代谢产物通过血液或直接作用于消化道的神经末梢，在我们的神经元中发挥作用。此外，已有研究表明，我们肠道微生物群的性质会影响血脑屏障的严密性；这道屏障通过限制许多可能对大脑功能产生负面影响的物质的通过来保护我们的大脑。

最新的研究表明，肠道细菌的性质对焦虑和压力的状态有影响，对抑郁症也有影响。在啮齿动物中，补充乳酸杆菌或双歧杆菌（特别是婴儿双歧杆菌）似乎可以改善抑郁症状。虽然在抑郁期间观察到某些细菌水平较低（如普拉梭菌），但目前尚不清楚这种下降是否直接导致抑郁症状。

还观察到与某些神经退行性疾病相关的生态失调：帕金森病、阿尔茨海默病和多发性硬化症。然而，目前尚不清楚这种生态失调在多大程度上伴随并促使这些疾病的发生。

4. 微生物群，未来的治疗靶点

因此，恢复肠道/微生物群生态系统的平衡是开发新疗法的真正挑战。与此同时，食物已经是影响我们微生物群的巨大杠杆。例如，在我们的饮食中摄取足够的纤维有助于促进大量细菌的生长。我们也可以通过发酵食物或富含细菌的食物补充剂，在某些疾病的治疗中引入缺失或不足的细菌。在这些纤维中，有些纤维已经通过调节肠道微生物群证实了它们对宿主的有益作用：这些是益生元。

对我们的健康有益的肠道细菌可以作为食物补充剂来食用。这弥补了它们在某些疾病中观察到的缺失或下降。例如，普拉梭菌在健康个体中占主导地位……但在许多疾病中存在量较少，包括慢性炎症性肠病（IBD）。

在医疗规程中使用肠道菌群已经成为医院的标准做法。例如，为了治疗对常规抗生素治疗有耐药性的复发性梭状芽孢梭菌感染，采用粪菌移植处方。实际上，这涉及到将健康捐赠者的粪便菌群转移到接受者的肠道中。经过这种粪菌转移，患者将不再遭受梭状芽孢梭菌感染。因此，微生物生态系统已经被用作一种治疗策略。这种粪菌转移技术的应用可能会扩展到其他病症的治疗。

这些都是基于恢复肠道/微生物群生态系统平衡的治疗策略，这对我们身体的正常运作至关重要[4]。

参考资料及说明

封面图片：由 Teppei Ikehila 绘制：Teppei Ikehila 被神奇的细菌、能够无限复制的小细胞、奇特的形状和颜色所吸引，使它成为一个特别鼓舞人心的主题。

[1] 参考举例：人类微生物组计划 (<http://hmpdacc.org/>), Metahit (<http://www.metahit.eu/>)

[2] 在反刍动物中，古细菌可占胃或瘤胃中细菌的 0.3% 至 3.3%。在人类中，肠道微生物群中古菌的存在似乎不是系统性的。然而，可能存在偏差，因为许多研究没有将古菌包括在他们的研究中。

[3] 当这些受体出现在细胞膜上时，它们是 toll 样受体或 TLR 受体。它们也可以存在于细胞中，并识别肽聚糖类型的细菌模式。这些是 NOD 接收器。

[4] Kapel et al (2014) Practical implementation of fecal transplantation. *Clin Microbiol Infect.* 20(11):1098-1105; French Group of Faecal microbiota Transplantation (FGFT) (2016) Faecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection: Recommendations from the French Group of Faecal microbiota Transplantation. *Sokol Dig Liver Dis.* 48(3):242-247.

译者：骆潇

编审：段云峰副研究员

责任编辑：胡玉娇