

引用本文:李雪荣,李晓丽.肠道微环境与消化系统常见疾病关系的研究进展[J].安徽医药,2022,26(11):2175-2178.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.11.013.



◇ 综述 ◇

## 肠道微环境与消化系统常见疾病关系的研究进展

李雪荣<sup>1</sup>, 李晓丽<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>山西医科大学,山西太原030001;<sup>2</sup>山西医科大学第一医院消化内科,山西太原030001

**摘要:** 肠道微环境是指肠道微生态环境,由大量微生物菌群组成并参与机体肠道黏膜保护、能量传递及营养代谢等生理机制,微环境发生改变时会引起肠道病理性反应。随着微生物学理论研究的不断突破,肠道菌群在相关疾病中的作用获得了越来越多的关注。有研究表明肠道微环境的改变与多系统疾病相关,该文就肠道微环境与消化系统常见疾病的内在机制作一综述,为临床上相关疾病的治疗提供新的思路及理论参考。

**关键词:** 胃肠道微生物组; 肠道微环境; 失调; 炎症性肠病; 研究进展

### Research progress on the relationship between the intestinal microenvironment and common digestive system diseases

LI Xuerong<sup>1</sup>, LI Xiaoli<sup>2</sup>

Author Affiliations:<sup>1</sup>Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China;<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

**Abstract:** The intestinal microenvironment refers to the intestinal microecological environment, which is composed of a large number of microbial flora and participates in the physiological mechanisms of intestinal mucosal protection, energy transfer, and nutrient metabolism. When the microenvironment changes, it will cause intestinal pathological reactions. With the continuous breakthrough of theoretical research in microbiology, the role of intestinal flora has attracted increasing attention. Studies show that changes in the intestinal microenvironment are related to multisystem diseases. This article reviews the internal mechanisms of the intestinal microenvironment and common diseases of the digestive system, providing new ideas and theoretical references for the treatment of clinically related diseases.

**Key words:** Gastrointestinal microbiome; Intestinal microenvironment; Dysregulated disorders; Inflammatory bowel disease; Research progress

在正常人体肠道中,存在着大量的微生物群落,包括细菌、病毒、真菌、寄生虫等,其中以细菌的数量最多。因此,肠道菌群是肠道微环境的重要组成部分,维持着肠黏膜的完整性及通透性,它们的相对丰度变化可改变生理平衡,从而导致肠内外疾病的发生<sup>[1]</sup>。健康状态下,肠道菌群以多种方式与宿主的免疫系统相互作用,以维持肠道稳态<sup>[2]</sup>。近年来,肠道菌群与人体机能的相关性,受到了研究者的广泛关注。目前,国内外已有大量研究表明,肠道菌群与宿主的消化、营养、代谢和免疫之间存在着密切的联系,故而肠道菌群失调与很多疾病的发生发展存在着广泛的关联<sup>[2]</sup>。

#### 1 肠道微环境与炎症性肠病

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种以胃肠道炎症为特征的慢性复发性疾病,主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。目前,IBD的具体发病

机制尚未完全研究清楚,但普遍认为IBD是遗传易感性、肠道菌群和机体免疫系统等多方面相互作用的结果<sup>[3]</sup>。近年来随着对胃肠神经生理学的深入研究,微生物-肠道-大脑轴(microbiota-gut-brain axis, MGBA)在IBD的发病中的作用逐渐被人们所认识。MGBA是神经系统和胃肠道之间的双向信号调节系统,肠道菌群可分泌多种神经递质,如 $\gamma$ -氨基丁酸、5-HT、儿茶酚胺类等,而此类物质可通过MGBA进入到中枢神经系统,引起焦虑、抑郁等不良情绪<sup>[4]</sup>。在长期慢性的精神压力状态下,则会导致肠道的炎症反应,而这些炎症可能是启动UC、CD等相关疾病发生的关键因素。此外,另有研究表明,IBD病人往往伴有肠内菌群数量的增减和比例的失调,即变形杆菌数量的增加,而潜在的有益菌属(例如拟杆菌)减少<sup>[5]</sup>。肠道菌群失调是IBD发病机制中的一个新因素,对这一领域的研究开启了益生菌作为治疗胃肠道等相关疾病以MGBA为靶点的可能性<sup>[6]</sup>。

## 2 肠道微环境与肝脏疾病

肠道与肝脏并非相互独立的两个器官,肝脏与肠道通过门静脉、胆汁分泌系统及全身介质,在解剖和功能上形成了紧密的联系,并相互影响,构成了肠-肝轴。近年来肠-肝轴理论在肝脏疾病中的作用,受到了科研人员的广泛关注。其肠道菌群及其代谢产物是肠-肝轴的主要参与者<sup>[7]</sup>。在病理情况下,由于各种原因导致肠道菌群失调时,肠道菌群则会与宿主免疫系统及其他类型细胞之间产生多种相互作用,导致肝脏脂肪变性、炎症、纤维化,从而引发各种类型的肝脏疾病,如酒精性肝病、非酒精性肝病、自身免疫性肝炎、肝癌等<sup>[8]</sup>。

**2.1 肠道微环境与酒精性肝病** 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是由于长期大量饮酒所引起的一种慢性肝脏疾病,近年来其患病率呈明显的上升趋势<sup>[9]</sup>。在肠道菌群的基础上,酒精引起ALD的机制包括肝内机制和肝外机制,肝内机制主要通过增加肠道菌群及其代谢产物在肝脏内的易位,肝外机制主要包括改变肠道菌群的组成和数量以及破坏肠道屏障的完整性来促进酒精性肝病的发生和进展<sup>[10]</sup>。Phillipp等<sup>[11]</sup>以小鼠为模型的研究中发现肠道菌群可通过胆汁酸-法尼醇X受体(FXR)-成纤维细胞生长因子15(FGF15)轴来介导ALD的发生。最近,栗红江等<sup>[12]</sup>研究发现ALD病人存在血清脂肪酶(lipase, LP)、过氧化脂质(lipid peroxide, LPO)、一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)水平增高和肠道微生态失调,其血清中的LP、LPO和NOS水平与肠道菌群的变化存在某种因果关系。肠道菌群在ALD发病中的关键作用,提示我们在未来的临床治疗中必须谨慎选择抗生素。

**2.2 肠道微环境与非酒精性脂肪性肝病** 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种受代谢、基因、环境和肠道微生物等多种因素调节的代谢应激性肝脏疾病<sup>[13]</sup>。近年来,由于人口老龄化等因素,在全球范围内NAFLD病人增长迅速且呈低龄化的发病趋势<sup>[9]</sup>。在病理情况下,肠黏膜发生炎症反应,肠上皮的紧密连接被破坏,而肠上皮的紧密连接是阻止肠道菌群及其代谢产物进入血液循环的物理屏障,该屏障被破坏后可引起肠道菌群及其代谢产物易位,从而诱发非酒精性脂肪性肝病的发生<sup>[14-15]</sup>。Ji等<sup>[16]</sup>发现细菌产生的多种分泌物(如脂多糖、肽聚糖和脂磷壁酸(LTA)等)可诱导肝脏中的免疫细胞(如Kupffer细胞和肝星状细胞)过度活化,从而导致严重的肝损伤、炎症和纤维化,进一步加速了NAFLD的发展。而肠道细菌产生的其他类型的代谢物(如短链脂肪酸(SC-

FAs)、胆汁酸、色氨酸代谢物等),却可以改善肝脏组织的炎症反应、氧化损伤和脂肪生成。因此,肠道微生物是调控NAFLD病理过程的关键因素。探索肠道细菌衍生因子在肝组织中的信号通路,将为非酒精性脂肪肝病的治疗提供新的靶点和策略。

**2.3 肠道微环境与其他类型的肝脏疾病** 自身免疫性肝病(autoimmune liver diseases, AILD)是一种与免疫相关的肝脏疾病,通常与自身抗体有关。其发病机制尚不明确,近来有大量AILD动物模型和临床研究均提示“肠-肝对话”在AILD发病机制中发挥重要作用。Lv等<sup>[17]</sup>通过比较42名原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis PBC)病人和30名健康志愿者,发现PBC病人肠道中一些潜在的有益菌减少(如嗜酸菌、拟杆菌、和瘤胃球菌等),但一些机会致病菌增加(如肠杆菌、奈瑟氏菌、链球菌、克雷伯菌、放线杆菌等)。在PBC的治疗方面,熊去氧胆酸(UCDA)是目前美国食品药品监督管理局批准的唯一可用于治疗PBC的药物,其作用机制可能包括其对肠道菌群的重建作用<sup>[18]</sup>。

肝癌(liver cancer)是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,分为原发性肝癌和继发性肝癌。胆汁酸主要由肝脏分泌,可通过胆总管进入肠道,肠道内的胆汁酸经细菌分解为次级胆汁酸,而次级胆汁酸是具有细胞毒性的,可对肝细胞造成破坏,通过使细胞DNA断裂,引起肝细胞老化,从而分泌可促进癌变的蛋白质,最终导致肝癌的发生和发展<sup>[19]</sup>。胆汁酸的合成、转运和代谢失调几乎是所有人类肝病的共同病因,而肠道菌群介导的胆汁酸变化在肝癌的发展中起到了关键作用<sup>[20]</sup>。

综上所述,肠道菌群在酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝病、肝癌等的发病机制中都起着重要作用。Zhang等<sup>[21]</sup>通过研究发现,奥贝胆酸是一种法尼醇类受体(FXR)激动剂,可通过改变肠道微生物的组成,对非酒精性脂肪性肝病起到积极的保护作用。Hong等<sup>[22]</sup>用益生菌喂食酒精性肝病小鼠,对肝功能检查、组织学、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、IL-6和IL-10等结果进行评估和比较发现,益生菌可通过调节肠-肝轴来治疗酒精性肝病。明确肠道菌群在肝脏疾病中的具体作用机制,以肠道菌群调节为基础,使用抗生素、益生菌、粪菌移植等方法对肝脏疾病的早期干预及治疗将是未来研究的新方向。

## 3 肠道微环境与功能性胃肠病

功能性胃肠病(FGIDs)是一组无器质性改变但存在消化道症状的功能性疾病。脑-肠轴把神经系统与胃肠道连接在一起,两者相互影响、相互联

系,肠道菌群在脑-肠互动中发挥着重要作用,参与功能性胃肠病发生的多种病理生理机制<sup>[23]</sup>。一方面肠道菌群紊乱可通过改变肠道功能而引起功能性胃肠病,可能是功能性胃肠病的重要病因;另一方面,疾病状态也可能进一步促进了肠道菌群失调,二者互为因果关系<sup>[24]</sup>。Hynönen等<sup>[25]</sup>研究发现腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)病人肠道中存在着一类丰度极高、严格厌氧的新型菌种,这提示与正常人相比,IBS病人肠道内菌群的组成发生了变化。而Halkjar等<sup>[26]</sup>通过随机双盲安慰剂试验对52例重度肠易激综合征病人进行研究,结果显示粪菌移植(FMT)改变了IBS病人肠道菌群的多样性并对病人的临床症状有积极影响。大量证据显示肠道菌群失调在FGIDs发病机制中起着关键作用。在未来的治疗中,更恰当地选择改善肠道环境的药物,将是功能性胃肠病疗效提升的突破口。

#### 4 肠道微环境与消化道肿瘤

近年来,恶性肿瘤的发病率和死亡率不断升高,严重影响了人们的生活质量。大量的证据表明,宿主的免疫系统、代谢特征和心理状况都受到微生物的影响,这些因素在整个机体水平上也相互作用、相互影响,是致癌和肿瘤进展的重要决定因素<sup>[27]</sup>。肠道菌群失调可刺激CTSK(与转移相关的组织蛋白酶K)及内毒素的分泌和释放,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移<sup>[28-29]</sup>。而特定的微生物丰度减少也可能使宿主发生癌症的风险增加<sup>[30]</sup>。Garrett博士指出微生物影响癌症发生的机制主要包括以下三个方面:对宿主细胞增殖和死亡的调节,对免疫系统功能的干扰,以及对食物、药品和宿主产生的化学物质新陈代谢的调节。肠道菌群在对宿主细胞的增殖和死亡的作用中,可通过将癌基因整合到宿主基因组中,从而推动癌症的发生。如人乳头瘤病毒(HPV)表达的E6、E7等癌蛋白,可选择性地整合到宿主基因中,将宿主基因在癌症中的作用放大,从而触发宫颈癌的发生<sup>[31]</sup>。目前,国际癌症研究机构(IACR)认定数十亿与人类相关的微生物中有10种是致癌微生物,包括幽门螺杆菌、乙型肝炎和丙型肝炎病毒以及人乳头瘤病毒(HPV),占有癌症的20%<sup>[32]</sup>。研究表明,某些类型的癌症病人和健康人的细菌数量相比存在明显差异,这表明可能还有更多的微生物与人类癌症的发生相关。

由于癌症的早期诊断率低、恶性程度高且进展速度快等特点,绝大部分病人确诊时已处于中晚期,失去了手术机会,只能给予放疗、化疗等姑息性治疗手段。

随着对肠道菌群与癌症关系的不断探讨,有科学家发现肠道菌群在癌症的治疗中可增加化疗的敏感性并降低其不良反应。FMT可提高抗肿瘤治疗效果和(或)减少相关副作用<sup>[33]</sup>。Romain及其同事发现海氏肠球菌(*enterococcus hirae*)和肠道巴氏杆菌(*barnesiella intestinihominis*)可以增加环磷酰胺(CTX)的疗效,这与增加机体的免疫应答有关<sup>[34]</sup>。丁酸梭菌(*clostridium butyricum*)可以减轻肺癌病人化疗引起的腹泻,减轻全身炎症反应,促进机体内稳态平衡<sup>[35]</sup>。目前,已有一系列的证据显示乳酸杆菌属和双歧杆菌属在预防化疗引起的腹泻方面具有积极作用,其安全性也获得了认可<sup>[36]</sup>。

#### 5 展望

近年来,随着科学技术的不断发展,对肠道微环境的改变与消化系统疾病关系的研究也越来越深入。FMT是指提取健康人群粪便中的功能菌群,通过内镜等技术移植到病人肠道内,调节肠道菌群失衡,从而达到临床症状的改善<sup>[37]</sup>。FMT作为一种特殊的治疗技术,已被应用于消化系统、神经精神类疾患、内分泌系统、肿瘤等相关疾病,并给人类带来了积极的效果<sup>[33]</sup>。Mehta等<sup>[38]</sup>对肝性脑病肝衰竭病人对症治疗后进行单次FMT治疗,结果表明病人动脉血氨浓度和终末期肝病模型(model for end-stage liver disease MELD)评分等显著降低,病人症状得到改善。Ferrere等<sup>[39]</sup>研究发现,粪菌移植可预防肝脏脂肪变性及炎症的发生,同时在恢复受体肠道内微生态的稳定性方面有显著效果。虽然FMT广泛用于临床仍存在问题,如交叉感染的风险、粪源的选择、菌群的提取保存及使用流程、移植的频率及途径等,在这些方面目前国内外还未达成共识,但其发展前景广阔,值得重视和研究。在未来的研究中,进一步深入探讨肠道菌群微环境的异常在相关疾病中所扮演的角色,可能发现新的药物作用靶点,并为提高相关疾病的疗效提供强有力的证据。

#### 参考文献

- [1] 郭晓霞,胡娜,廉晓晓,等.肝硬化患者肠道菌群失调的特征及驱动因子分析[J].临床肝胆病杂志,2020,36(7):1527-1533.
- [2] ZHANG H, SUN LT. When human cells meet bacteria: precision medicine for cancers using the microbiota[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(7):1157-1175.
- [3] MA Y, YAN WX, DING SJ, et al. Effects of bioactive peptide on inflammatory bowel disease, focus on signal transduction and intestinal microbiota[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(24):2782-2788.
- [4] 厉越,韩昌鹏,高凌卉.炎症性肠病和脑-肠轴的相互作用机制研究进展[J].结直肠肛门外科,2020,26(3):388-392.
- [5] FUENTES S, ROSSEN N G, VAN DER SPEK M, et al. Microbial shifts and signatures of long-term remission in ulcerative colitis af-

- ter faecal microbiota transplantation [J]. *ISME J*, 2017, 11 (8) : 1877-1889.
- [6] 杨子荣, 丁晓茜, 于庆功. 微生物-肠道-大脑轴在炎症性肠病中的研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29(9): 969-974.
- [7] 陈丽萍, 王琦. 肠道菌群与慢性肝脏疾病相关性研究进展[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(8): 1112-1115.
- [8] 王芳昭, 崔茜如, 曾雨浓, 等. 肠道菌群——肝脏疾病的重要参与者[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(4): 595-600.
- [9] ALCOHOL COLLABORATORSCBD. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990—2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. *Lancet*, 2018, 392 (10152): 1015-1035.
- [10] 朱一唯, 闫晓风, 王晓玲, 等. 基于肠道菌群的酒精性肝病发病机制及其治疗研究进展[J]. *肝脏*, 2020, 25(6): 651-654.
- [11] PHILLIPP H, KATRIN H, ANGELA H, et al. Modulation of the intestinal bile acid/farnesoid X receptor/fibroblast growth factor 15 axis improves alcoholic liver disease in mice [J]. *Hepatology*, 2018, 67(6): 2150-2166.
- [12] 栗红江, 何福亮, 陈来印. 酒精性肝病血清 LP、LPO、NOS 水平和肠道菌群分布变化分析[J]. *实用肝病杂志*, 2020, 23 (4): 536-539.
- [13] LINDENMEYER CC, MCCULLOUGH AJ. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease an evolving view [J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(1): 11-21.
- [14] CUI Y, WANG Q, CHANG R, et al. Intestinal barrier function non-alcoholic fatty liver interactions and possible role of gut microbiota [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(10): 2754-2762.
- [15] LI YM, HUANG BY, JIANG X, et al. Mucosal-associated invariant T cells improve nonalcoholic fatty liver disease through regulating macrophage polarization [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1994. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01994.
- [16] JI Y, YIN Y, LI ZR, et al. Gut microbiota-derived components and metabolites in the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1712.
- [17] LV LX, FANG DQ, SHI D, et al. Alterations and correlations of the gut microbiome, metabolism and immunity in patients with primary biliary cirrhosis [J]. *Environ Microbiol*, 2016, 18 (7) : 2272-2286.
- [18] 黄春洋, 陈杰, 刘燕敏, 等. 肠道菌群在自身免疫性肝病发生发展及治疗中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(1): 205-207.
- [19] XIE GX, WANG XN, HUANG FJ, et al. Dysregulated hepatic bile acids collaboratively promote liver carcinogenesis [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(8): 1764-1775.
- [20] JIA W, XIE GX, JIA WP. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2): 111-128.
- [21] ZHANG DY, ZHU L, LIU HN, et al. The protective effect and mechanism of the FXR agonist obeticholic acid via targeting gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Drug Des Deve Ther*, 2019, 13: 2249-2270.
- [22] HONG MG, KIM SW, HAN SH, et al. Probiotics ( *Lactobacillus rhamnosus* r0011 and *acidophilus* r0052 ) reduce the expression of toll-like receptor 4 in mice with alcoholic liver disease [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10 (2) : e0117451. DOI: 10.1371/journal.pone.0117451.
- [23] 杨洁, 任茜, 郭庆红, 等. 功能性胃肠病发病机制与治疗方法的研究进展[J]. *山东医药*, 2019, 59(2): 87-90.
- [24] 唐强, 曹海龙, 王邦茂. 肠道菌群: 功能性胃肠病的防治新靶点 [J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(2): 111-114.
- [25] HYNÖNEN U, RASINKANGAS P, SATOKARI R, et al. Isolation and whole genome sequencing of a Ruminococcus-like bacterium, associated with irritable bowel syndrome [J]. *Anaerobe*, 2016, 39: 60-67.
- [26] HALKJAR SI, CHRISTENSEN AH, LO BZS, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study [J]. *Gut*, 2018, 67(12): 2107-2115.
- [27] POUTAHIDIS T, ERDMAN SE. Commensal bacteria modulate the tumor microenvironment [J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(1): 356-358.
- [28] LI R, ZHOU R, WANG H, et al. Gut microbiota-stimulated cathepsin K secretion mediates TLR4-dependent M2 macrophage polarization and promotes tumor metastasis in colorectal cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11): 2447-2463.
- [29] ROOKS MG, GARRETT WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6): 341-352.
- [30] GARRETT WS. Cancer and the microbiota [J]. *Science*, 2015, 348 (6230): 80-86.
- [31] OJESINA AI, LEE L, FREEMAN SS, et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas [J]. *Nature*, 2014, 506 (7488) : 371-375.
- [32] HAMM AK, WEIR TL. Editorial on "Cancer and the microbiota" published in Science [J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(13): 175.
- [33] WU X, ZHANG T, CHEN X, et al. Microbiota transplantation: targeting cancer treatment [J]. *Cancer Lett*, 2019, 452: 144-151.
- [34] ROMAIN D, MARIE V, NADINE W, et al. Enterococcus hirae and barnesiella intestihominis facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects [J]. *Immunity*, 2016, 45(4): 931-943.
- [35] TIAN Y, LI M, SONG W, et al. Effects of probiotics on chemotherapy in patients with lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3): 2836-2848.
- [36] WANG YH, YAO N, WEI KK, et al. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2016, 70(11): 1246-1253.
- [37] 周江伟, 翁雪健, 郑恩典, 等. 粪菌移植方法学及其治疗肠易激综合征的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(9): 1528-1531.
- [38] MEHTA R, KABRAWALA M, NANDWANI S, et al. Preliminary experience with single fecal microbiota transplant for treatment of recurrent overt hepatic encephalopathy-A case series [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2018, 37(6): 559-562.
- [39] FERRERE G, WRZOSEK L, CAILLEUX F, et al. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(4): 806-815.

(收稿日期: 2020-09-22, 修回日期: 2020-11-05)