

DOI: 10.13376/j.cbbs/2014108

文章编号: 1004-0374(2014)07-0768-05

人类肠道微生物组与相关疾病研究进展

张 泽^{1,2}, 刘翠花³, 赵晓航^{1,4*}

(1 海军总医院基础医学研究中心, 北京100048; 2 南方医科大学第三临床医学院, 广州 510515; 3 清华大学生命科学院, 北京 100084; 4 中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室, 北京100021)

摘要: 人体肠道共生着数以万亿计的微生物, 肠道微生物在维持宿主正常生理功能中发挥重要作用, 其成分和功能变化可导致严重的肠道和全身性疾病。以新一代测序技术和生物信息学分析为基础的元基因组学研究不仅极大地推动了对人类肠道微生物的整体认识, 还加深了对肠道微生物代谢产物促进人类健康机理的理解, 为肠道炎症、代谢性疾病和癌症等人类疾病的诊断与治疗提供了新思路。就肠道微生物元基因组学与肠道相关疾病的研究进展作一综述。

关键词: 肠道微生物组; 元基因组学; 新一代测序技术; 16S rRNA

中图分类号: Q145⁺.1; Q75; Q93 **文献标志码:** A

Research advance of human gut microbiome and related diseases

ZHANG Ze^{1,2}, LIU Cui-Hua³, ZHAO Xiao-Hang^{1,4*}

(1 Center of Basic Medical Science, Navy General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100048, China; 2 Third School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 3 School of Life Science, Tsinghua University, Beijing 100084, China; 4 State Key Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Institute, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

Abstract: There are trillions of microbes living in the human gut, which play an important role in maintaining normal physiological functions of the host. The changes in the composition and function of gut microbes can cause serious intestinal and systemic diseases. Based on next-generation sequencing technology and bioinformatics analysis, the human gut metagenomics research not only greatly promotes the overall understanding of gut microbiota, but also facilitates to realize mechanisms of preserving human health by commensal bacteria and their metabolites, which brings novel ideas to assist diagnosis and treatment of human diseases, such as intestinal inflammation, metabolic diseases and malignant tumors. In this paper, we reviewed the latest progress of gut microbial metagenomics and summarized its applications in the study of intestinal and related diseases.

Key words: gut microbiome; metagenomics; next-generation sequencing technology; 16S rRNA

人体共生着总数达 100 万亿微生物群体, 这些全部微生物称为微生物组 (microbiome), 在进化中提供人体所不具备的特殊代谢功能。这些人类共生微生物的编码基因达 2 000 万个, 约为人类基因组数量的 100 倍, 又称为“人体第二基因组”。肠道微生物最为丰富, 约含 1 000 多种, 10¹⁴ 个微生物细胞, 其含量和数目在进化中与宿主保持着动态平衡并辅助宿主维持正常生理功能, 即从食物中吸收能量, 产生维生素和某些基本活性分子, 以及抵抗外来病原体等^[1-2]。肠道微生物组 (gut microbiome)

以肠道菌群 (gut microbiota 或 gut flora) 为主。根据人体肠道微生物独特的性质和作用, Evans 等^[3]认为可以将肠道微生物组看作是身体的一个内分泌器

收稿日期: 2013-11-20; 修回日期: 2013-12-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(81372591, 813210-91); 国家高技术研究发展计划(“863”计划)(2012AA020206); 海军后勤部(BHJ09JD11, CHJ1-2J05)和清华大学-海军总医院海洋医学与救援联合研究中心资助

*通信作者: E-mail: xhztao@126.com; Tel: 010-66951482

官, 对宿主生物学和生理学特征的认识应包含肠道微生物特性。肠道微生物影响人体健康和营养状况, 近期研究提示, 肠道微生物生态及其与宿主间平衡的破坏可能与多种疾病相关, 如肥胖、营养不良和糖尿病等代谢性疾病, 炎症性肠病、溃疡性结肠炎和克罗恩病等慢性肠道感染性疾病以及结肠癌和肝癌等恶性肿瘤^[4]。

1 肠道微生物元基因组

为了解肠道微生物对人类健康的影响, 需要揭示肠道全部微生物群落的组成。传统微生物研究方法依赖对特定微生物的分离与培养, 主要适用于含量仅为肠道细菌 10%~50% 的“易培养菌”, 而约 70% 的肠道微生物用传统培养方法难以获得, 限制了对肠道整体微生物组成的认识^[5]。近年, 以第二代高通量测序和生物信息学分析为基础的元基因组学 (metagenomics) 技术极大地推动了人类肠道微生物组的研究。1998 年, Handelmann 等^[6]首次提出元基因组学的概念, 即包含特定环境中全部微生物的基因组。元基因组学也被许多中国科技人员称为宏基因组学 (megagenomics)、环境基因组学 (environmental genomics) 或生态基因组学 (eco-genomics); 但目前国际上通用的是 metagenomics, 因此, 本文采用了元基因组学这一对应名词。

元基因组学研究对象包括环境中可培养和不可培养微生物的基因组, 通过高通量大规模 DNA 测序和生物信息学分析, 了解微生物群落中的种群分布和功能基因^[7]。该研究可直接从自然界获取微生物遗传信息, 成为生命科学研究的热点之一。元基因组学研究的技术流程主要包括样本采集、基因组 DNA 提取、构建 DNA 文库、DNA 测序和生物信息学分析等环节 (图 1)^[7-8]。

以 Roche 公司的 454、Illumina 公司的 Solexa 和 ABI 公司的 SOLiD 等技术为代表的第二代测序技术具有通量高、检测范围广以及可定量等优点, 广泛用于未知环境微生物和低丰度微生物的研究。测序数据经去噪、拼装和与数据库比对后得到拼装好的可用于分析的 DNA 序列 (scaffolds), 然后进行基因预测和分类^[9-10]。

近年, 国际上先后启动了人类微生物元基因组学合作研究计划, 如欧盟人类肠道元基因组学研究 (European Metagenomics of the Human Intestinal Tract, MetaHIT)(<http://www.metahit.eu/>) 和美国人类微生物组计划 (Human Microbiome Project, HMP) (<http://www.hmpdacc.org/>) 旨在通过大规模测序认识健康个体肠道微生物组, 并以此为参照研究疾病状态下肠道微生物的改变。HMP 计划研究人类口腔、鼻咽、皮肤、肠道和阴道等 18 个部位的全部微生物基因组, 以绘制出人体不同器官中微生物群落图谱, 深入了解微生物分布情况以及微生物变异对健康和疾病的影响^[11]。MetaHIT 计划重点研究人类肠道中微生物群落生态特征, 为进一步探索其与人类健康与疾病关系提供理论依据, 其研究结果提示, 大部分个体肠道微生物组拥有约 40% 相同的基因, 即核心基因; 99.1% 肠道微生物基因为细菌来源, 其余基因多属于古菌, 此外, 还有少量真菌和病毒^[1]。硬壁菌门 (*Firmicutes*) 和拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 构成肠道微生物主要成分, 其他细菌包括放线菌 (*Actinomycetes*)、蛋白菌 (*Proteobacteria*)、疣微菌门 (*Verrucomicrobia*) 和梭杆菌属 (*Fusobacterium spp.*) 所占比例较少^[12]。对不同年龄人群个体粪便微生物组研究显示, 新生儿个体间粪便细菌谱变化更大, 3 岁后趋同于成人肠道微生物组并保持稳定^[13]。不同个体粪便微生物组功能基因比较提示, 每个个体含有各自独特的肠道微生物, 而且这些特征微生物 DNA 像指纹一样非常稳定, 可以根据个体肠道微生物 DNA 的遗传特征进行个体身份鉴别。健康个体肠道菌群 5 年中约有 60% 菌株保持稳定, 推测肠道中大多数菌群种类的稳定性可维持几十年^[14]。肠道微生物可长期保持稳定, 在疾病状态下肠道微生物的特殊改变可能与疾病相关^[15]。

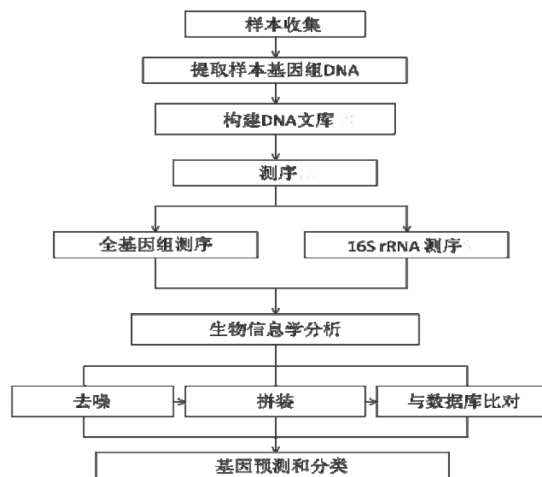


图1 元基因组学研究技术路线^[7-8]

旨在通过大规模测序认识健康个体肠道微生物组, 并以此为参照研究疾病状态下肠道微生物的改变。HMP 计划研究人类口腔、鼻咽、皮肤、肠道和阴道等 18 个部位的全部微生物基因组, 以绘制出人体不同器官中微生物群落图谱, 深入了解微生物分布情况以及微生物变异对健康和疾病的影响^[11]。MetaHIT 计划重点研究人类肠道中微生物群落生态特征, 为进一步探索其与人类健康与疾病关系提供理论依据, 其研究结果提示, 大部分个体肠道微生物组拥有约 40% 相同的基因, 即核心基因; 99.1% 肠道微生物基因为细菌来源, 其余基因多属于古菌, 此外, 还有少量真菌和病毒^[1]。硬壁菌门 (*Firmicutes*) 和拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 构成肠道微生物主要成分, 其他细菌包括放线菌 (*Actinomycetes*)、蛋白菌 (*Proteobacteria*)、疣微菌门 (*Verrucomicrobia*) 和梭杆菌属 (*Fusobacterium spp.*) 所占比例较少^[12]。对不同年龄人群个体粪便微生物组研究显示, 新生儿个体间粪便细菌谱变化更大, 3 岁后趋同于成人肠道微生物组并保持稳定^[13]。不同个体粪便微生物组功能基因比较提示, 每个个体含有各自独特的肠道微生物, 而且这些特征微生物 DNA 像指纹一样非常稳定, 可以根据个体肠道微生物 DNA 的遗传特征进行个体身份鉴别。健康个体肠道菌群 5 年中约有 60% 菌株保持稳定, 推测肠道中大多数菌群种类的稳定性可维持几十年^[14]。肠道微生物可长期保持稳定, 在疾病状态下肠道微生物的特殊改变可能与疾病相关^[15]。

从肠道微生物多样性及其生态特征可了解微生物组成和疾病的关系, 并通过分析基因构成展现微

生物群落生态功能的改变,为疾病防治提供新的靶点和思路。检索近年 PubMed 数据库发现,肠道微生物元基因组学研究呈上升趋势,联合 16S rRNA 测序技术,元基因组学为研究宿主和肠道 100 万个微生物之间的关系提供了新途径^[16]。

2 肠道微生物组改变与疾病

2.1 肠道微生物组改变与肠道慢性感染性疾病

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是常见消化系统疾病之一,以慢性或复发性腹痛、腹泻、排便习惯和大便性状异常为主要症状,而没有胃肠道结构或生化检验指标异常的综合征,主要发病机制与低位肠黏膜炎症、肠屏障功能损伤或脏器敏感性改变等有关。近期研究提示,肠道微生物组成改变可能是该疾病累积改变的起始因素,促进病原体与肠道壁的黏附作用,从而在 IBS 相关的低位肠道炎症中发挥作用^[17]。应用元基因组学方法研究提示,IBS 患者肠道微生物组成及含量与正常人相比发生较大变化,主要表现在微生物多样性减少,硬壁菌门含量增加,同时拟杆菌门含量下降,两者的比值约是健康对照的 1~2 倍^[18]。感染性肠道疾病 (inflammatory bowel disease, IBD) 主要包括克罗恩病 (Crohn's disease) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis),应用元基因组学方法证明,IBD 患者肠道微生物变化与 IBS 患者相似^[19-20]。

肠道微生物结构变化导致肠道菌群代谢产物的变化,引起肠道正常功能的改变,提示研究者探索这些代谢产物对肠道疾病的影响。一项人类肠道元基因组学研究证明,IBD 患者肠道中产丁酸盐的细菌 *Roseburia* 含量下降^[21],已有的研究证明丁酸盐具有辅助消化和抗炎的功效。Furusawa 等^[22] 研究发现,肠道细菌产物丁酸盐诱导小鼠结肠调节 T 细胞 (T_{reg}) 分化,将经诱导的调节 T 细胞注入到小鼠体内,小鼠结肠炎症状得到改善,肠道微生物改变在肠道炎症性疾病中发挥重要作用。虽然这些研究还不能揭示肠道微生物促进肠道慢性炎症的确切分子机制,但元基因组学和动物实验的研究结果为认识 IBD 和 IBS 分子机制积累了科学数据,为该疾病治疗提供了新思路和新方法。

2.2 肠道微生物组改变与全身性代谢性疾病

宿主碳水化合物、含氮化合物的代谢和完全消化吸收依赖于肠道菌群的发酵、降解与利用。在最近的大规模队列研究中,应用 16S rRNA 和深度测序证明营养不良、肥胖和糖尿病等全身性代谢性疾

病患者肠道微生物组成和含量发生了显著变化,主要表现为肠道优势菌硬壁菌门和拟杆菌门的相对含量变化。以元基因组学结果为基础,结合小鼠模型和病变个体粪便移植等实验研究,取得代谢性疾病的较大研究进展。

2.2.1 肠道微生物与营养不良

夸希奥科病 (kwashiorkor) 是一种蛋白质缺乏的严重营养不良症,有研究提出该症状病因包括蛋白质摄入不足或氧化势能升高,但随后临床调查否定了这一假说。利用元基因组学对非洲东南部国家马拉维的 317 对双胞胎的随访研究提出了新的假说,即肠道微生物为健康新生儿提供必需的营养,微生物变化是引发夸希奥科病的危险因素,在疾病进展中营养不良影响肠道微生物功能,进一步损害健康状况^[23]。该研究为今后临床治疗营养不良症提供了新的思路,治疗疾病时不仅仅要对症治疗,还要考虑肠道微生物的变化并调整治疗方案。

2.2.2 肠道微生物与肥胖

应用元基因组学方法比较肥胖小鼠与瘦弱小鼠,以及快速生长的转基因鲤鱼与野生鲤鱼的肠道菌群,结果均显示肥胖个体比瘦弱个体硬壁菌门的相对含量升高,而拟杆菌门的相对含量下降,与在人体中的研究结果一致^[24-25]。移植正常饲喂小鼠粪便到无菌小鼠体内,无菌小鼠在降低饮食的情况下发展为肥胖个体,证明肥胖个体中的细菌可能具有更强的吸收营养物质的能力^[26]。肠道细菌促进肥胖的机制包括酵解饮食中的多糖,在肠道中吸收单糖和短链脂肪酸,将其在肝脏中转化为复杂的脂质,促进脂质在脂肪细胞中沉积。已有研究表明,肠道微生物自身组成成分和其代谢产物能够促进肥胖。

Cani 等^[27] 研究表明,肠道细菌产生的内毒素可以促进肥胖。应用高脂饮食喂养小鼠 4 周,检测发现小鼠血浆内毒素增加了 2~3 倍,同时小鼠肠道内产脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的细菌含量增加。在连续皮下输注 LPS 诱导小鼠 4 周后,受试小鼠全身、肝脏和脂肪组织重量增加与高脂饮食小鼠相同,并且在肝脏中检测到了胰岛素抵抗现象,提示 LPS 或许是肥胖的一个触发因素。

肠道微生物参与人体肝肠循环并发挥重要作用,其改变影响人体内胆汁酸的含量。Li 等^[28] 结合元基因组和代谢组学研究,探讨抗氧化剂 Tempol 能否通过调节肠道菌群而达到治疗肥胖的目的,其结果发现 Tempol 治疗组小鼠肠道乳酸杆菌数目减少,导致肠道牛黄 β 鼠胆酸 (tauro- β -muricholic acid,

T- β -MCA) 浓度增加。T- β -MCA 是肠道内参与体内脂肪和血糖代谢的法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 的核受体拮抗剂, T- β -MCA 浓度增高抑制 FXR 信号通路而达到抑制肥胖的效果。这两项研究提示调节肠道微生物群落结构, 改变其代谢产物的表达量能达到治疗肥胖的目的。

2.2.3 肠道微生物与糖尿病

Karlsson 等^[29]用鸟枪测序法分析来自正常个体、糖耐量减低者和糖尿病患者等 145 例欧洲妇女粪便的微生物组特征, 并根据得到的数据建立了一个数学模型, 对 2 型糖尿病和糖耐量减低的个体诊断具有较高准确性, 肠道微生物元基因组测序分析可作为预测 2 型糖尿病的工具。Brown 等^[30]用 Illumina 鸟枪测序法对 4 组 1 型糖尿病 - 健康对照个体粪便微生物基因组 DNA 测序, 得到 300 亿个核苷酸碱基对, 将其中的 100 万开放阅读框与 SEED 数据库 (<http://www.theseed.org/>) 比对后发现, 与碳水化合物代谢、黏附、转移功能和硫代谢相关的基因在 2 型糖尿病中表达丰度较高, 而在健康对照个体中蛋白质代谢、有氧呼吸和氨基酸合成相关基因丰度较高。同时, 进一步应用 16S rRNA 分析发现, 正常健康个体肠道中富含产乳酸和丁酸的细菌菌群, 这些细菌可合成大量黏蛋白以维持肠道健康。

肠道细菌产生的内毒素可以促进肥胖并可引起胰岛素抵抗, 增加糖尿病患病风险, 内毒素是炎症引起的代谢综合征和糖尿病的启动因素。由于方法学的限制, 这一研究在人体实验中鲜有报道。Pussinen 等^[31]应用大规模队列研究方法, 随访 537 名糖尿病患者和 462 名继发糖尿病患者, 研究 10 年中内毒素与临床糖尿病的相互作用, 结果证明血清内毒素活性与继发性糖尿病明显相关, 内毒素活性每增加一个单位, 临床继发性糖尿病患病风险增加 52%。这一相关性独立于其他已知的糖尿病危险因素。大量研究证实, 肠道微生物促进糖尿病发生, 因此, 进一步深入了解肠道微生物的组成和功能, 能为监测、预防和治疗糖尿病提供新的思路^[32]。

2.3 肠道微生物组改变与癌症

结合肠道微生物元基因组和细菌 16S rRNA 测序发现, 与癌旁正常黏膜上皮相比, 结肠癌组织中梭杆菌属含量升高, 可能与肠道菌群结构改变影响免疫功能和炎症反应相关^[33], 如慢性溃疡性结肠炎发展为结肠癌的风险高于普通人群, 服用抗炎药物可以降低这种风险。Kostic 等^[34]采用核粒梭杆菌 (*Fusobacterium nucleatum*) 导入结直肠癌癌前病变

动物模型 *Apc*^{Min/+} 转基因小鼠体内以研究梭杆菌属与结肠癌发生之间的联系, 结果发现 *Apc*^{Min/+} 小鼠的肿瘤组织一旦接触核粒梭杆菌可激活 NF- κ B 炎症信号通路, 促进小鼠肠道肿瘤生成, 而且与人类梭杆菌属阳性的结直肠癌具有相同的癌前病变表现。同时, Rubinstein 等^[35]研究提示, 核粒梭杆菌依赖网格蛋白的内吞作用, E-cadherin 与黏附分子 FadA 结合负调节这一内吞作用, 最终引发 NF- κ B 信号通路下游活化, 导致结肠癌的形成。

肠道细菌在参与宿主物质代谢中会促进肝细胞肝癌的发展, 革兰氏阳性杆菌可通过将胆汁酸转化为脱氧胆酸而促进肝细胞损伤, 进而引发肝细胞肝癌。实验小鼠粪便元基因组学分析提示, 肥胖小鼠肠道革兰氏阳性菌数量是体重正常小鼠的 3 000 倍, 给予针对革兰氏阳性细菌的抗生素后, 肥胖小鼠罹患肝细胞肝癌的数量明显下降, 支持了研究者的观点^[36]。根据小鼠结肠癌、肝癌与肠道微生物研究结果推测, 在人类癌症诊治过程中, 将癌症相关微生物作为重要治疗因素, 并采取对应治疗措施, 可以延缓或终止肿瘤的恶化进展。

3 小结

肠道微生物与人类共同进化了数百万年, 其组成、结构和功能改变与人类肠道疾病和全身健康密切相关, 维持肠道菌群和宿主微环境的平衡, 以及宿主遗传和肠道元基因组的稳态对人体肠道及全身健康具有十分重要的意义。以新一代测序技术和生物信息学分析为基础的肠道元基因组学研究极大地推动了对人类肠道微生物组的认识, 从单纯的微生物群落结构研究逐步过渡到功能代谢研究, 使人们进一步明确了肠道菌群的组成和功能改变在肠道疾病和全身系统性疾病中发挥的重要作用。鉴于肠道微生物对人类健康和疾病具有重要影响, 深入了解人类肠道微生物群落的组成和功能以及肠道微生物的致病机制, 对于监测、预防和治疗肠道疾病和其他系统性疾病, 以及促进肠道微生物的利用具有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65
- [2] Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(4): 260-70
- [3] Evans JM, Morris LS, Marchesi J. The gut microbiome:

- the role of a virtual organ in the endocrinology of the host. *J Endocrinol*, 2013, 218(3): R37-R47
- [4] Tlaskalova-Hogenova H, Stepankova R, Kozakova H, et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(2): 110-20
- [5] Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol*, 2013, 6(4): 295-308
- [6] Handelsman J, Rondon MR, Brady SF, et al. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. *Chem Biol*, 1998, 5(10): R245-9
- [7] 黄循柳, 黄仕杰, 郭丽琼, 等. 宏基因组学研究进展. *微生物学通报*, 2009, 36(07): 1058-66
- [8] Handelsman J, Rondon MR, Brady SF, et al. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. *Chem Biol*, 1998, 5(10): R245-9
- [9] 叶丹丹, 樊萌萌, 关琼, 等. 宏基因组研究的生物信息学平台现状. *动物学研究*, 2012, 33(06): 574-85
- [10] Sun HX Wang XJ. The development and future perspectives of DNA sequencing technology. *Sci Technol Appl*, 2009, 2(3): 18-29
- [11] The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012, 486(7402): 207-14
- [12] Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 2012, 489(7415): 242-9
- [13] Barnard JA. Recent advances in pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *F1000Prime Rep*, 2013, 5: 25
- [14] Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*, 2013, 341(6141): 1237439
- [15] Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 2012, 488(7410): 178-84
- [16] Turnbaugh PJ, Gordon JI. An invitation to the marriage of metagenomics and metabolomics. *Cell*, 2008, 134(5): 708-13
- [17] Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U, et al. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe? *Int J Inflam*, 2012, 2012: 151085
- [18] Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HG, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1792-801
- [19] Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, et al. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(10): 599-608
- [20] Li Q, Wang C, Tang C, et al. Molecular-phylogenetic characterization of the microbiota in ulcerated and non-ulcerated regions in the patients with Crohn's disease. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34939
- [21] Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*, 2012, 13(9): R79
- [22] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, 2013, 504(7480): 446-50
- [23] Smith MI, Yatsunenkov T, Manary MJ, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science*, 2013, 339(6119): 548-54
- [24] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006, 444(7122): 1027-31
- [25] Li X, Yan Q, Xie S, et al. Gut microbiota contributes to the growth of fast-growing transgenic common carp (*Cyprinus carpio* L.). *PLoS One*, 2013, 8(5): e64577
- [26] Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(44): 15718-23
- [27] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-72
- [28] Li F, Jiang C, Krausz KW, et al. Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity. *Nat Commun*, 2013, 4: 2384
- [29] Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*, 2013, 498(7452): 99-103
- [30] Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25792
- [31] Pussinen PJ, Havulinna AS, Lehto M, et al. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. *Diabetes Care*, 2011, 34(2): 392-7
- [32] Vaarala O. Human intestinal microbiota and type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(5): 601-7
- [33] Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res*, 2012, 22(2): 292-8
- [34] Kostic AD, Chun E, Robertson L, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2): 207-15
- [35] Rubinstein MR, Wang X, Liu W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2): 195-206
- [36] Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*, 2013, 499(7456): 97-101