

武汉某高校学生肠道菌群多样性及其影响因素

胡邱宇 余今菁 李欢 李胜保 王强 吴清明

【摘要】目的 分析武汉某高校学生肠道菌群多样性,探讨影响肠道菌群多样性的因素。**方法** 选取武汉某高校学生的粪便样品作为研究对象,应用 Illumina Miseq 平台进行高通量测序技术,检测大学生肠道菌群的多样性及影响因素。**结果** ①大学生肠道菌群存在 α 多样性,但 α 多样性不受吸烟、运动、不同频次摄入果蔬、白肉、红肉、腌熏制品等因素影响 ($P > 0.05$);②吸烟使肠道菌群中放线菌门、双歧杆菌属、帕拉普菌属、氨基酸球菌属丰度显著升高 ($P < 0.05$);③运动使肠道菌群中毛螺旋菌属、帕拉普菌属丰度升高 ($P < 0.05$);④高频次食用果蔬使大学生肠道菌群中毛螺菌属丰度升高;低频次食用白肉使肠道菌群中芽孢杆菌属、微单胞菌属丰度升高;高频次食用红肉使丁酸弧菌属、脱硫弧菌属丰度降低,而志贺菌属丰度升高;高频次食用腌熏制品使肠道菌群中瘤胃球菌属、醋杆菌属丰度升高 ($P < 0.05$)。**结论** 吸烟、运动及不同频次摄入果蔬、白肉、红肉、腌熏制品等均可影响肠道菌群的数量和种类。

【关键词】 肠道菌群;多样性;影响因素;高通量测序
doi:10.3969/j.issn.1004-5511.2019.05.016

【中图分类号】R57 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1004-5511(2019)05-0514-06

Intestinal Flora Diversity and Influence Factors of Students in A University in Wuhan

Hu Qiuyu, Yu Jinjing, Li Huan, et al

School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China

【Abstract】Objective To analyze the diversity of intestinal flora of students in a university in Wuhan and to explore the factors affecting the diversity of intestinal flora. **Methods** The fecal samples of students from a university in Wuhan were selected as the research object, and the Illumina Miseq platform was used for high-throughput sequencing technology to detect the diversity of intestinal flora in college students. **Results** ①There were α diversity in the intestinal flora of college students, but the α diversity was not affected by smoking, exercise and intake of fruits, vegetables, white meat, red meat and smoked products at different frequencies ($P > 0.05$); ②Smoking significantly increased the abundance of actinobacteria, bifidobacterium, paraprevotella and acidaminococcus in intestinal flora ($P < 0.05$); ③Exercise increased the abundance of lachnospira and paraprevotella in the intestinal flora ($P < 0.05$); ④High frequency consumption of fruits and vegetables would increase the abundance of lachnospira in the intestinal flora of college students; low frequency consumption of white meat would increase the abundance of bacillus and parvimonas; high frequency consumption of red meat reduced the abundance of butyricimonas and desulfovibrio, while the abundance of shigella increased; high frequency of eating smoked products could increase the abundance of ruminococcus and acetobacter ($P < 0.05$). **Conclusion** Smoking, exercise and intake of different frequencies of fruits and vegetables, white meat, red meat, pickled products could affect the number and type of intestinal flora.

【Key words】 Intestinal flora; Diversity; Influencing factor; High-throughput

人体胃肠道菌群是一个复杂的微生态系统,大约含 10^{14} 个细菌组成,是人体所有细胞总数的 10 倍,胃

肠道菌群所有细菌的基因总数是人体基因总数的 150 倍^[1]。肠道微生物生态系统的相对稳定对人体健康具有重要的作用。肠道正常菌群被认为是人体的另一个器官,具有营养代谢、免疫调节、保护有益菌,排除潜在有害菌等多种功能^[2]。肠道菌群的组成受性别、年龄、生活习惯、地理环境以及健康状况等诸多因素影响^[3-5]。大学生长期生活在学校,其肠道微生态系统相对稳定。本课题组采用高通量 16 SrDNA 基因测序技术,分析武汉某高校学生的肠道菌群多样性,探讨影响肠道菌群多样性的因素。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81573239)

作者单位:430065 湖北武汉,武汉科技大学医学院(胡邱宇、余今菁、王强、吴清明);职业危害识别与控制湖北省重点实验室(胡邱宇、余今菁、王强、吴清明);感染免疫与肿瘤微环境研究所(胡邱宇、余今菁、王强、吴清明),附属天佑医院消化内科(李欢);430061 湖北武汉,武汉市武昌区疾病预防控制中心(余今菁);442000 湖北十堰,湖北医药学院附属太和医院消化内科(李胜保)

通信作者:吴清明, E-mail: wuhe9224@sina.com

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取武汉某高校学生 42 人, 年龄 18 ~ 21 (19.805 ± 0.917) 岁, BMI 15.79 ~ 29.03 kg/m², 均为汉族。纳入标准为近期 2 个月内未使用抗生素、微生物制剂, 无重大感染和消化道症状者。采样时间为开学一段时间后。研究已通过武汉科技大学医学伦理委员会批准(批准号:201846), 所有纳入研究对象均签署知情同意书。

1.2 样本采集 研究对象早晨在清洁环境中采集新鲜粪便于无菌采样管中, 4℃ 冰盒送至实验室, -80℃ 保存, 24h 内提取 DNA。

1.3 问卷调查 参照文献^[6]设计调查问卷, 内容包括研究对象一般情况、健康相关因素、食物频次表。其中一般情况包括年龄、性别、身高、体重等; 健康相关因素包括是否吸烟、运动量; 食物频次表包括蔬菜水果类、红肉、白肉类、腌熏类食物的摄入频次。

1.4 样本 DNA 提取和 16S rDNA 测序 使用 QIAamp DNA 粪便提取试剂盒, 按说明书步骤提取 DNA 并测定浓度, -20℃ 保存待分析。通过 PCR 扩增细菌 16S rRNA 基因 V4 区, 引物为 515F (5' - GTGCCAGCMGC-CGCGGTAA - 3') 和 806R (5' - GGACTACHVGGGT-WTCTAAT - 3')。PCR 扩增条件为: 95℃ 解链 2 min, 95℃ 30 s, 55℃ 30 s, 72℃ 45 s, 25 个循环, 72℃ 延伸 5 min。PCR 扩增反应体系 20 μl, 包括: 5 × FastPfu 缓冲液 4 μl, 2.5 mmol/L 单脱氧核苷酸 2 μl, 5 μmol/L 引物 0.8 μl, FastPfu 聚合酶 0.4 μl, 模板 DNA 10 ng。Illumina MiSeq 测序: 2% 琼脂糖凝胶电泳检测后回收 PCR 产物, 应用 AxyPrep DNA 凝胶回收试剂盒纯化, QuantiFluor™ - ST 蓝色荧光定量系统对 PCR 产物定量。结果 A 代表 PCR 产物目的条带大小正确, 浓度合适, 可进行后续实验。纯化后的扩增子等量均匀混合, 送至华大基因 Illumina MiSeq 平台进行高通量测序。

1.5 生物信息学分析和统计学方法 测序原始数据经过数据过滤, 得到高质量的 Clean data, 通过 reads 之间的 overlap 关系进行拼接并去除引物序列。应用 UPARSE 7.1 软件在 97% 相似度下聚类得到操作分类单元(OTU)。基于 Greengene 数据库对 OTU 代表序列进行比对和物种注释, 置信度阈值设为 80%。采用 SPSS20.0 软件进行数据分析, P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本情况 见表 1。

2.2 高通量测序数据 高通量测序共产生 1 313 974

条高质量序列, 平均每个样品产生 31 285 条序列(30 845 ~ 31 637, 标准差为 211.21), 所有序列匹配长度均为 252 bp。100% 序列鉴定聚类分析后, 共得到 1 084 452 条代表序列(23 368 ~ 28 584, 标准差为 1423.11)。按 97% 相似度聚类, 共获得 9610 个 OTU, 每个样本平均产生 228 个 OTU(137 ~ 318, 标准差为 44.36)。其中测序数据的深度满足后续生物信息学分析。

表 1 研究对象的基础信息/n(%)

变量	人数
性别	
男	14(33.3)
女	28(66.7)
吸烟	
是	24(57.1)
否	18(42.9)
运动	
多	12(28.6)
中等	16(38.1)
少	14(33.3)
果蔬	
高	14(33.3)
中等	15(35.7)
低	13(31.0)
白肉	
高	16(38.1)
中等	16(38.1)
低	10(23.8)
红肉	
高	18(42.8)
中等	13(31.0)
低	11(26.2)
腌熏制品	
高	14(33.3)
中等	18(42.9)
低	10(23.8)

2.3 肠道菌群在门水平的物种注释分析 数据在门水平上进行比对, 对 OTU 进行物种分类。如图 1(封四)所示, 大学生肠道菌群共囊括 11 个门: 放线菌门(Actinobacteria)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、蓝藻门(Cyanobacteria)、厚壁菌门(Firmicutes)、梭杆菌门(Fusobacteria)、黏胶球形菌门(Lentisphaerae)、变形菌门

(*Proteobacteria*)、互养菌门(*Synergistetes*)、TM7、柔膜菌门(*Tenericutes*)和疣微菌门(*Verrucomicrobia*)。拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门和放线菌门为样本组优势菌门,分别占 52.14%、35.88%、9.33% 和 1.25% (见封四图 2)。

2.4 肠道菌群的 Alpha 多样性分析 Alpha 多样性是单个样本中物种多样性的分析。sobs、chao 和 ace 指数反映样品中群落的丰富度,指群落中物种的数量,而不考虑群落中每个物种的丰度情况。shannon 和 simpson 指数反映群落的多样性,受样品群落中物种丰富度和物种均匀度的影响。由表 2 可知,每个样本都具有 alpha 多样性,但吸烟、运动及不同频次摄入果

蔬、白肉、红肉、腌熏制品等影响因素对大学生肠道菌群的 alpha 多样性均无显著性差异($P > 0.05$)。

2.5 不同影响因素下的肠道菌群物种差异分析

2.5.1 是否吸烟条件下肠道菌群物种差异 采用 Wilcox 方法检验微生物群落丰度在“是否吸烟”中是否存在显著性差异,结果由表 3 可知,在门水平上,放线菌门在是否吸烟中存在显著性差异,且吸烟组的放线菌门的相对丰度是不吸烟组的 3 倍($P < 0.05$)。在属水平上,醋杆菌属、双歧杆菌属、氨基酸球菌属、帕拉普菌属、*Adlercreutzia* 属在是否吸烟中差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。其中醋杆菌属是不吸烟组的特有菌属,*Adlercreutzia* 属是吸烟组的特有菌属。

表 2 肠道菌群 Alpha 多样性指数情况/ $\bar{x} \pm s$

变量		sobs	chao	ace	shannon	simpson
吸烟	是	236.12 ± 41.09	285.17 ± 56.28	284.12 ± 55.77	3.05 ± 0.48	0.13 ± 0.09
	否	219.06 ± 47.80	256.64 ± 59.18	255.51 ± 56.49	2.95 ± 0.66	0.15 ± 0.11
	<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
运动	多	230.57 ± 42.91	276.28 ± 65.02	271.84 ± 58.05	2.89 ± 0.63	0.17 ± 0.16
	中等	229.43 ± 49.58	271.78 ± 59.48	272.63 ± 57.15	3.07 ± 0.49	0.14 ± 0.10
	少	227.63 ± 42.62	272.68 ± 58.79	271.21 ± 60.07	2.97 ± 0.63	0.12 ± 0.07
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
果蔬	高	236.94 ± 42.93	282.25 ± 49.63	279.86 ± 47.38	2.95 ± 0.59	0.16 ± 0.11
	中等	225.28 ± 47.03	269.58 ± 73.65	270.50 ± 72.13	3.14 ± 0.54	0.11 ± 0.10
	低	219.10 ± 45.09	260.87 ± 52.90	259.33 ± 53.37	2.91 ± 0.56	0.14 ± 0.08
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
白肉	高	217.57 ± 41.05	257.22 ± 51.22	255.05 ± 49.48	2.85 ± 0.60	0.16 ± 0.10
	中等	239.87 ± 49.54	289.38 ± 68.65	289.00 ± 66.84	3.13 ± 0.55	0.09 ± 0.02
	低	240.60 ± 34.81	286.33 ± 42.30	287.57 ± 39.83	3.26 ± 0.22	0.12 ± 0.10
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
红肉	高	224.09 ± 40.49	266.75 ± 52.20	263.11 ± 49.28	3.00 ± 0.55	0.14 ± 0.10
	中等	231.84 ± 55.80	277.65 ± 75.06	281.29 ± 73.80	2.99 ± 0.63	0.14 ± 0.10
	低	236.25 ± 36.82	281.50 ± 49.24	279.47 ± 49.33	3.04 ± 0.52	0.13 ± 0.09
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
腌熏制品	高	230.71 ± 43.81	283.10 ± 65.27	280.99 ± 62.98	3.08 ± 0.61	0.13 ± 0.10
	中等	218.33 ± 42.50	259.00 ± 52.64	256.69 ± 51.43	2.81 ± 0.54	0.17 ± 0.11
	低	245.00 ± 47.57	283.78 ± 59.76	286.35 ± 57.97	3.25 ± 0.43	0.09 ± 0.05
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

表 3 肠道菌群在是否吸烟的条件下的比较分析/ $\bar{x} \pm s$

门水平	属水平	吸烟		P
		是	否	
放线菌门		1.7649 ± 3.4630	0.5611 ± 0.9826	0.0202
厚壁菌门	醋杆菌属	0	0.0013 ± 0.0034	0.0433
放线菌门	双歧杆菌属	1.6031 ± 3.3624	0.4798 ± 0.8895	0.0349
厚壁菌门	氨基酸球菌属	2.9248 ± 2.8752	1.3039 ± 2.1122	0.0157
拟杆菌门	帕拉普菌属	0.7440 ± 1.9586	0.0360 ± 0.1049	0.0462
放线菌门	<i>Adlercreutzia</i> 属	0.0038 ± 0.0148	0	0.0443

2.5.2 不同的运动条件下肠道菌群物种差异 采用 kruskal 方法检验研究对象微生物群落丰度是否存在不同的运动条件下存在显著性差异,结果由表 4 可知,在门水平上,肠道菌群在不同运动频次条件下无显著性差异($P > 0.05$)。在属水平上,帕拉普菌属、链球菌属、粪球菌属、毛螺旋菌属丰度在不同的运动频次条件下差异具有统计学意义($P < 0.05$)。其中帕拉普菌属和链球菌属的丰度在高运动频次条件下最高,中等运动频次条件下的次之,低运动频次条件下的最低。毛螺旋菌属为高运动频次条件下的特有菌属。

2.5.3 不同饮食习惯的肠道菌群物种差异 采用 kruskal 方法检验研究对象不同频次摄入果蔬、白肉、红肉、腌熏制品等条件下微生物群落丰度是否存在显

著性差异。结果由表 5 ~ 8 可知,在属水平上,毛螺旋菌属、放线菌属的丰度在食用果蔬不同频次条件下存在显著性差异($P < 0.05$)。芽孢杆菌属、*Cloacibacillus* 菌属、微单胞菌属、假单胞菌属的丰度在食用白肉不同频次条件下差异具有统计学意义($P < 0.05$)。其中微单胞菌属是低频次食用白肉人群中特有菌属,芽孢杆菌属在低频次食用白肉人群中丰度最高,中等频次人群中次之,高频次人群中最低;丁酸弧菌属、脱硫弧菌属、志贺菌属的丰度在食用红肉不同频次条件下差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在高频次食用红肉人群中,丁酸弧菌属、脱硫弧菌属丰度最低,志贺菌属丰度最高。瘤胃球菌属、醋杆菌属、不动杆菌属的丰度在食用腌熏制品不同频次条件下差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 4 肠道菌群在不同运动频次条件下的比较分析/ $\bar{x} \pm s$

门水平	属水平	运动频次			P
		高	中等	低	
拟杆菌门	帕拉普菌属	0.5403 ± 0.8810	0.3536 ± 1.2411	0.4770 ± 1.9090	0.0375
厚壁菌门	链球菌属	0.7815 ± 1.1155	0.6968 ± 1.1680	0.2056 ± 0.3280	0.0476
厚壁菌门	粪球菌属	0.0005 ± 0.0014	0.0108 ± 0.0177	0.0090 ± 0.0183	0.0486
厚壁菌门	毛螺旋菌属	0.0015 ± 0.0027	0	0	0.0059

表 5 肠道菌群在摄入果蔬不同频次条件下的比较分析/ $\bar{x} \pm s$

门水平	属水平	果蔬			P
		高	中等	低	
厚壁菌门	毛螺旋菌属	1.4580 ± 1.6406	0.6709 ± 0.9208	0.8859 ± 1.8439	0.0199
放线菌门	放线菌属	0.0020 ± 0.0038	0.0110 ± 0.0115	0.0052 ± 0.0063	0.0094

表 6 肠道菌群在摄入白肉不同频次条件下比较分析/ $\bar{x} \pm s$

门水平	属水平	白肉			P
		高	中等	低	
厚壁菌门	芽孢杆菌属	0.0003 ± 0.0012	0.0024 ± 0.0044	0.0047 ± 0.0051	0.0369
厚壁菌门	<i>Cloacibacillus</i> 菌属	0	0.0017 ± 0.0029	0.0032 ± 0.0073	0.0305
厚壁菌门	微单胞菌属	0	0	0.0008 ± 0.0017	0.0247
变形菌门	假单胞菌属	0.0002 ± 0.0008	0.0003 ± 0.0010	0.0048 ± 0.0052	0.0010

表 7 肠道菌群的相对丰度在摄入红肉不同频次条件下的比较分析/ $\bar{x} \pm s$

门水平	属水平	红肉			P
		高	中等	低	
厚壁菌门	丁酸弧菌属	0.0638 ± 0.1095	0.1509 ± 0.03277	0.1517 ± 0.0950	0.0349
变形菌门	脱硫弧菌属	0.0063 ± 0.0255	0.1334 ± 0.2508	0.1111 ± 0.1805	0.0293
变形菌门	志贺菌属	0.0076 ± 0.0134	0.0003 ± 0.0011	0.0048 ± 0.0054	0.0306

表 8 肠道菌群在摄入腌熏制品不同频次条件下的比较分析/ $\bar{x} \pm s$

门水平	属水平	腌熏制品			P
		高	中等	低	
厚壁菌门	瘤胃球菌属	2.1838 ± 1.4732	1.0949 ± 0.8953	1.4198 ± 0.7843	0.0407
变形菌门	醋杆菌属	0.0017 ± 0.0038	0	0	0.0429
变形菌门	不动杆菌属	0.0003 ± 0.0010	0	0.0016 ± 0.0027	0.0294

3 讨论

人体肠道微生态系统的稳定对人体健康起着至关重要的作用。肠道菌群在与人体共同进化的过程中,其形成及多样性的组成结构均受人体的基因型、性别、年龄、生活方式、健康状况以及地理环境等因素影响。据报道称,人体肠道菌群主要为厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、梭杆菌门、疣微菌门、蓝藻菌门等 7 个菌门,且厚壁菌门、拟杆菌门是肠道菌群的优势菌群,数量占胃肠道菌群的 90% 以上^[7]。而金丝猴肠道菌群主要组成为拟杆菌门、疣微菌门、螺旋体门、变形菌门、厚壁菌门,与人体肠道菌群多样性不一致,推测可能受基因型影响^[8]。基于细菌 16SrDNA 基因 V4 区的测序结果在纲水平下进行分析,大学生肠道菌群存在多样性,共囊括 11 个门。其中拟杆菌门、厚壁菌门为肠道菌群的优势菌门,数量在肠道菌群中占有 90% 左右的比例。

流行病学研究显示,吸烟能减少溃疡性结肠炎的发生^[9]。Wang 等^[10]研究发现,侧流吸烟可抑制小鼠结肠黏膜炎症,改善肠紧密连接蛋白表达,改变肠道菌群组成,可解释吸烟对溃疡性结肠炎的预防作用。近年来,国内外相关研究指出吸烟能改变人体肠道菌群

的多样性,可使肠道菌群中的放线菌门、厚壁菌门以及双歧杆菌属和乳球菌属丰度减少,变形菌门、拟杆菌门以及梭菌属、拟杆菌属、普雷沃菌属丰度增加^[11]。我们发现,大学生肠道菌群的丰度在吸烟条件下,不仅限于门水平上发生显著变化,而且在属水平上也发生了显著性变化。其中大学生肠道菌群中放线菌门丰度增加,双歧杆菌属丰度也增加了,但是 α 多样性无显著性差异,可能是由于大学生一起生活在相同的环境下,身体健康、状况良好。

运动作为一项有利于机体健康的环境刺激性因素,可以调节肠道菌群的组成、结构,提高肠道菌群的多样性且增加有益菌的含量,减少有害菌的数量^[12]。Clarke 等^[13]对专业橄榄球运动员的研究表明,运动可显著提高肠道菌群的多样性,降低体内的炎症反应,并使相关代谢指标得以改善。Allen 等^[14]的研究发现,将运动训练小鼠的肠道微生物群定植到无菌小鼠中,可导致无菌小鼠对化学结肠炎的反应减弱,表现为结肠缩短减少、黏液耗竭减少和参与组织再生的细胞因子表达增加。运动引起的肠道微生物群的变化可以介导宿主-微生物的相互作用,并可能对宿主有益。运动强度不同可能会引起肠道菌群产生不一样

的变化。适度运动可以帮助人体恢复胃肠道正常生理功能,减少粪便在肠道中停留时间,同时减少致病菌与肠道的接触,从而预防肠道疾病。但是,高强度运动易引发运动性胃肠综合征^[15]。本研究发现,链球菌属、帕拉普菌属的丰度在运动次数多的条件下最高,粪球菌属在运动次数中等的条件下丰度最高。帕拉普菌属为革兰染色阴性厌氧菌,该菌属在人肠癌组织及癌旁组织对比显示,帕拉普菌属在癌旁组织(距离癌组织 10~20 cm)中丰度更高^[16]。而毛螺旋菌科的主要菌属为粪球菌属、毛螺旋菌属和丁酸弧菌属。我们研究发现,丁酸可抑制肠道致病菌的生长,起着保护肠道的作用^[17],适度运动可以使产丁酸盐的细菌(粪球菌属、毛螺旋菌属)丰度增加。因此,适度运动可以促进机体健康,同时调节肠道菌群。

本研究显示,毛螺旋菌属在摄入果蔬频次高的人群粪便中丰度最高,而放线菌属的丰度最低。芽孢杆菌属在摄入白肉频次低的人群中丰度最高,摄入白肉频次中等的人群中次之,摄入白肉频次高的人群中最低。丁酸弧菌属、脱硫弧菌属在摄入红肉频次高的人群中丰度最少,志贺菌属在摄入红肉频次高的人群中丰度最大。瘤胃球菌属在高频次摄入腌熏制品人群中丰度最高。这些结果表明,不同频次摄入不同食物是影响肠道菌群的组成和结构的重要因素。而毛螺旋菌属、丁酸弧菌属、瘤胃球菌属均属于产丁酸盐细菌,丁酸是短链脂肪酸,是人类细胞重要的能源物质,可增强肠道黏膜屏障,改善细胞膜的通透性,从而预防肠道疾病^[18,19]。Filippo 等^[20]研究发现,欧洲儿童饮食主要以低纤维、高动物蛋白为主,其肠道菌群的志贺菌属和埃希菌属的数量显著高于以高纤维、低脂肪为主的非洲儿童。因此,多食用果蔬、白肉均可调节肠道菌群。

胃肠道菌群稳定是维持人体健康的重要因素,而吸烟、食用红肉及腌熏制品等可使胃肠道菌群数量和种类发生改变,导致菌群紊乱,不利人体健康;而增加运动量,多食果蔬、白肉等可以调节并保护肠道菌群,增强肠道黏膜屏障,抑制炎症反应,保障人体健康。

参考文献

- Ley R E, Peterson D A, Gordon J I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine [J]. *Cell*, 2006, 124:837-848.
- Kau A L, Ahern P P, Griffin N W, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system [J]. *Nature*, 2011, 474 (7351): 327-336.
- Eckburg P B, Bik E M, Bernstein C N, et al. Diversity of the human in-

- testinal microbial flora [J]. *Science*, 2005, 308 (5728): 1635-1638.
- Claesson M J, Jeffery I B, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly [J]. *Nature*, 2012, 488 (7410): 178-184.
- 余今菁,李欢,胡邱宇,等.基于高通量测序技术的溃疡性结肠炎患者肠道菌群多样性研究 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2018, 47 (4): 460-465.
- 张涛,刘磊,姜旭勉.结肠癌患者膳食纤维摄入情况对肠道菌群的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37 (15): 3853-3856.
- Ashton J J, Colquhoun C M, Cleary D W, et al. 16S sequencing and functional analysis of the fecal microbiome during treatment of newly diagnosed pediatric inflammatory bowel disease [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (26): 1-10.
- 姚丽娟.不同年龄段神农架金丝猴肠道菌群组成和差异的研究 [D]. 武汉:华中农业大学, 2015.
- Arslan G, Atasever T, Cindoruk M, et al. (51) CrEDTA colonic permeability and therapy response in patients with ulcerative colitis [J]. *Nucl Med Commun*, 2001, 22: 997-1001.
- Wang H, Zhao J X, Hu N, et al. Side-stream smoking reduces intestinal inflammation and increases expression of tight junction proteins [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2012, 18 (18): 2180-2187.
- Savin Z, Kivity S, Yonath H, et al. Smoking and the intestinal microbiome [J]. *Archives of Microbiology*, 2018, 39 (1): 1-8.
- Silverman M N, Deuster P A. Biological mechanisms underlying the role of physical fitness in health and resilience [J]. *Interface focus*, 2014, 4 (5): 1-12.
- Clarke S F, Murphy E F, O'Sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity [J]. *Gut*, 2014, 63: 1913-1920.
- Allen J M, Mailing L J, Cohrs J, et al. Exercise training-induced modification of the gut microbiota persists after microbiota colonization and attenuates the response to chemically-induced colitis in gnotobiotic mice [J]. *Gut Microbes*, 2018, 9 (2): 115-130.
- Peters H P, Vries De, Vanberge G P, et al. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract [J]. *Gut*, 2001, 48 (3): 435-439.
- Chen W, Liu F, Ling Z, et al. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (6): 1-9.
- 高仁元,朱庆超,伍雯,等.肠癌大鼠与正常大鼠粪便菌群的结构性差异 [J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22 (5): 661-667.
- David L A, Maurice C F, Carmody R N, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome [J]. *Nature*, 2014, 505 (7484): 559.
- Flint H J, Scott K P, Duncan S H, et al. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut [J]. *Gut Microbes*, 2012, 3 (4): 289-306.
- Filippo De, Cavalieri, Paola Di, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2010, 107: 14691-14696.