

Research Progress of Human Longevity and Intestinal Flora

Yiying Yu¹ Jinqing Liu² Zhilu Li¹ Xi Chen^{3*}

1.The First Clinical College of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, 570100, China

2.College of Basic Medicine and Life Sciences, Hainan Medical College, Haikou, Hainan, 570100, China

3.Clinical Skills Center of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, 570100, China

Abstract

Human beings' exploration of life and health is advancing with the change of times. With the growth of age, human immunity is low and chronic diseases of organ system occur frequently, which have a serious impact on human health. Genes, environment and other random factors determine the outcome of longevity, while intestinal flora is considered to be the determinant of human health and longevity, mainly because it has a huge impact on human immunity, growth and development and other aspects. Research on the relationship between intestinal flora and longevity is of great scientific value, which is conducive to improving the health status of elderly people and increasing the overall life expectancy of human beings. The paper reviews the research progress of intestinal flora and longevity.

Keywords

intestinal flora; a long life; life and health

人类长寿与肠道菌群的研究进展

余奕颖¹ 刘金青² 李志路¹ 陈喜^{3*}

1. 海南医学院第一临床学院, 中国·海南海口 570100

2. 海南医学院基础医学与生命科学学院, 中国·海南海口 570100

3. 海南医学院临床技能中心, 中国·海南海口 570100

摘要

人类对于生命健康的探索随着时代的变迁不断前进, 伴随年龄的增长、人体免疫力低下及器官系统的慢性疾病频发, 给人类的健康产生了严重影响。基因、环境和其他随机因素等决定了是否长寿的结果, 而肠道菌群被认为是影响人健康长寿的决定因素, 主要是因为其对人体免疫和生长发育等多方面有巨大影响。研究肠道菌群与长寿的关系, 有利于改善高龄老人的身体健康状态, 提高人类总体寿命水平, 具有重大的科研价值。论文针对肠道菌群与长寿的相关研究进展进行综述。

关键词

肠道菌群; 长寿; 生命健康

1 肠道菌群研究在长寿研究中的必要性

1.1 正常人的肠道菌群

丰富的微生物生长于机体肠道内, 尤其是细菌, 其数量在 500~1000 之间变动, 数目达 10¹²~10¹⁴ 个, 其中人体自身所存在的基因数目仅为微生物所拥有的基因数目的几百分之一, 据相关数据显示其数目超过 987 万个^[1,2]。肠道菌群相互依存、相互影响以保持肠道内的生态平衡, 它在肠道

免疫、消化吸收、生长发育、生物拮抗等方面具有重要作用, 组成了生命必不可少的部分^[3]。肠道菌群大致可以分为以下 3 类:

①优势菌群: 主要是专性厌氧菌, 包括拟杆菌、双歧杆菌、优杆菌、乳酸杆菌等, 可以定植在肠道黏膜表面的深部, 是对宿主健康有利的细菌, 其免疫原性较低。

②机会性致病菌: 大多为兼性厌氧菌, 包括肠球菌、肠杆菌, 都是肠道的非优势菌群, 与宿主共生, 一般情况下是没有传染性的。当人体免疫力低下或是肠道菌群紊乱, 才会对人体健康造成伤害。

③病原菌: 可以在肠腔表面游动, 在肠腔长期定植的可能性较小, 多为过路菌。只有当数量达到一定程度才会对人

【作者简介】余奕颖(2001-), 海南医学院 2018 级临床医学, 本科学历, 从事临床医学研究。

【通讯作者】陈喜(1985-), 海南医学院临床技能教研室, 实验师, 从事临床内科及教学管理研究。

体造成损害^[4]。

1.2 肠道菌群与长寿

长寿指人拥有健康的体质,保证生命的质量,获得更长的寿命。影响人类长寿的因素繁多且复杂。一般来说,除天灾、人祸、疾病、瘟疫等因素外,还有遗传基因、自然、社会、家庭、性别、疾病、膳食、生活方式、心理状态等因素^[5]。

早在1908年,来自俄国的一位探究保加利亚长寿秘密的科学家创造性地提出了“肠道中的益生菌有利于长寿”的理论并系统阐述了“有益细菌”与长寿秘密之间的关联性,因此获得了诺贝尔奖^[6]。

然而,随着科技的发展,人们才逐渐认识到肠道菌群与人体之间不仅仅是简单的寄生与被寄生关系,其内的复杂关系需要我们不断去探索^[7,8]。肠道菌群通过影响免疫系统、导致相关疾病、影响生长代谢等方式间接影响人类的健康状况,从而作为影响人类长寿的因素^[9]。

2 肠道菌群影响长寿的作用因素

2.1 肠道菌群与免疫系统

肠道菌群有助于早期生命中的抗原暴露,是早期免疫刺激以及适应能力最丰富的来源之一^[10]。生命健康的延续与机体免疫系统正常发挥功能密切相关,正常个体肠道菌群的多样性和足量性对免疫系统功能的正常激活起着不可或缺的作用,从而保障机体生命活动的正常进行^[11,12]。

固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)及T淋巴细胞广泛分布于胃肠道粘膜,对肠道菌群的调节及其免疫系统的发挥起重要影响作用,同时肠道菌群也会直接或间接调控ILCs的生长发育^[13,14]。

Nikolaeva等通过将正常人和动物生理胃肠道菌群的活微生物提取出来所制成的益生菌药物应用于60天断奶的60只新生小牛和45天断奶的60只大的白色仔猪上发现注射由胃肠道菌群提取出来的益生菌药物的研究对象先天免疫因子具有随年龄而激活的特性^[15]。肠道菌群在T淋巴细胞的极化及功能的调整起着重要的影响。

研究表明机体中TLR能够表达于胃肠道上皮细胞从而调控肠道菌群,同时激活TLR2/4、NF- κ B信号通路,分泌调节性T细胞极化的细胞因子,特异性结合在B细胞 κ -轻链,从而保障细菌的自身耐受能力及维持机体的正常免疫功能^[16,17]。肠道菌群是机体免疫系统中重要的影响因素从而对

个体内环境稳态及生命健康乃至长寿起着至关重要的作用。

2.2 肠道菌群与慢性疾病

慢性疾病危害是保障个体生命健康延续及长寿的一大阻碍,肠道菌群与机体相互依存,在维持机体内环境稳态及抵御外来病原菌侵害的过程中具有不可或缺性^[18]。肠道菌群对机体典型慢性病中的肥胖起着重要的调节作用,通过促进短链脂肪酸的生成、降低禁食诱导脂肪因子(Fasting-induced Adipose Factor, FIAF)的含量及抗慢性轻度炎症反应来影响短链脂肪酸等脂质的生成,从而来对肥胖和炎症起到改善作用。但是,机体长期高脂饮食对肠道菌群结构的改变仍可抑制这种改善作用^[19,20]。同时,在胃肠道菌群增加促进短链脂肪酸细菌生成的同时对治疗糖尿病过程中的降糖作用起到一定的作用^[21,22]。

有研究表明糖尿病患者与健康人的拟杆菌和放线菌等胃肠道菌群有差异并且通过对研究对象随访的6个月中发现低脂饮食治疗期间存在复杂的变化,产生丁酸盐的细菌Anarunrotruncus表现出轻微的增加,而Roseburia在T1期显著增加,但在后期逐渐减少^[23]。其胃肠道菌群的结构等理化性质的改变会导致胰岛 β 细胞的破坏从而提高糖尿病的发生率。据此,肠道菌群的正常多样性及丰度性是影响慢性病发生发展的重要因素,从而对个体健康乃至长寿起着重要的影响作用。

2.3 肠道菌群与生长代谢

肠道菌群是人体内复杂的微生物群落,其在细胞的生长发育、营养物质的摄取等方面有十分重要的作用^[24]。Gill小组曾采用大规模鸟枪法测序以及基于16S rRNA全长基因技术等,对肠道菌群的功能基因进行全面认识,发现其在人体代谢途径和过程中起着不可忽视的作用^[25,26]。此外,也有研究通过同时使用基于核磁共振(NMR)和气相质谱(GC-MS)代谢组学技术,动态检测和监测家庭成员的整体代谢谱(尿液1HNMR代谢谱)特征变化,首次发现人体微生物组能够影响人体代谢表型,并发现影响人体代谢表型的功能菌主要为B.thetaiotaomicron, Pseudobutyrvibrio等序列相近的梭菌属和拟杆菌属,并且找到了与其相关的人体代谢物^[24]。

Thaiss CA等对肠道内的G-的研究表明髓系细胞IL-23-IL-22途径被活化后,节律基因Nr1d1的转录活性被抑制,

激活 NFIL3 并进一步调控 CD36 等分子来促进体内脂质代谢^[27]。同时, Watad A 等通过对不同季节时期疾病发生发展的研究表明肠道菌群可以通过调控肠道上皮细胞中的 NFIL3 基因转录以及体内某些生物钟, 来监控节律性脂质代谢程序在机体内的正常表达^[28], 从而进一步影响体内代谢。

3 结语

随着科学领域测序手段、基因组技术等快速发展, 使得探索肠道微生物的组成和功能成为可能^[29], 肠道菌群与长寿的研究也成为热门。目前, 现有的一些研究基本是从研究“肠道菌群与调节衰老的机制”“肠道菌群改善不同疾病的机制”以及“菌群生物节律与宿主生物节律的关系”等方面进行研究, 同时, 也有对百岁老人肠道菌群与其生活方式, 环境因素等的相关性研究^[30-32]。然而, 肠道菌群与人体以一种复杂的关系在体内达到生态平衡, 并且可以通过体内代谢和基因遗传与宿主相互作用^[33]。因此, 揭示肠道菌群和长寿与衰老之间的动态关系十分重要, 未来关于肠道菌群与长寿研究的重要方向之一就是在认识机体肠道菌群特点的基础上展开肠道菌群个性化调控。此外, 对长寿人群家系的肠道菌群进行研究, 也可以进一步探究遗传等因素对肠道菌群的影响。

参考文献

- [1] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285):59-65.
- [2] Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(08):834-41.
- [3] 栾哲, 闫斌, 孙刚. 长寿与肠道微生态的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 3(13):3321-3323.
- [4] 谈望晶, 朱向东, 申睿, 等. 溃疡性结肠炎与肠道菌群的研究进展[J]. *陕西中医药大学学报*, 2018(06):109-114.
- [5] 岑海燕, 张玉琦. 长寿相关影响因素的研究进展[J]. *广西医学*, 2018, 40(12):1351-1353.
- [6] Podolsky SH. Metchnikoff and the microbiome[J]. *Lancet*, 2012, 380(9856):1810-1811.
- [7] Kim KA, Jeong JJ, Yoo SY, et al. Gut microbiota lipopolysaccharide accelerates inflamm-aging in mice[J]. *BMC Microbiol*, 2016(16):9.
- [8] Heintz C, Mair W. You are what you host: microbiome modulation of the aging process[J]. *Cell*, 2014, 156(03):408-411.
- [9] Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, et al. Gut microbiota and extreme longevity[J]. *Curr Biol*, 2016, 26(11):1480-1485.
- [10] Öner Özdemir. Mechanisms of preventative and therapeutic role of probiotics in different allergic and autoimmune disorders[J]. *Journal of Immunology*, 2013(03):103-118.
- [11] 杨若言, 张帆, 靳稼熙, 等. 饮食与肠道菌群关系的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(09):113-117.
- [12] Qianqian Qin, Junjie Miao, Shuyue Wang, et al. Association between intestinal flora and immunity in middle-aged and aged people by PCR-DGGE[J]. *Journal of hygiene research*, 2017, 46(01):40-45.
- [13] 潘登登, 秦环龙. 固有淋巴细胞在肠道稳态和疾病中的研究进展[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2018, 38(06):464-467.
- [14] 张贺, 王玉娥, 陈洪岩. 肠道菌群参与宿主免疫应答的作用及机制研究进展[J]. *微生物学报*, 2020(04):629-640.
- [15] Nikolaeva O, Andreeva A, Altynbekov, et al. Probiotic drugs impact on the innate immunity factors[J]. *Journal of Global Pharma Technology*, 2020, 12(01):38-45.
- [16] 杨秀珍. TLR2 与胃肠道疾病关系的研究进展[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [17] 王焯. 基于肠道菌群及 LPS/TLR-4/NF-κB 信号通路探讨葛根苓连汤治疗 T2DM 代谢性内毒素血症的疗效机制[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2018.
- [18] Duo Wang, Hong Wu, Xia Yi Liang, et al. Advances in the Application of Intestinal Flora in Anti-Tumor Therapy[J]. *Journal of Nutritional Oncology*, 2019(02):59-66.
- [19] Yiming Zhou, Shen Zhao, Yue Jiang, et al. Regulatory Function of Buckwheat-Resistant Starch Supplementation on Lipid Profile and Gut Microbiota in Mice Fed with a High-Fat Diet[J]. *Journal of Food Science*, 2019(09):85.
- [20] 李潇潇, 于美玲, 卢圣锋, 等. 肠道菌群与肠上皮细胞在高脂高糖诱导的 2 型糖尿病中的作用及意义[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(09):842-846.
- [21] 费嘉, 罗军涛, 章小英, 等. 短链脂肪酸在肠道菌群调节人体能量代谢中的作用[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(05):370-373.
- [22] Sun Yue, Huang Yucheng, Ye Fanghang, et al. Effects of probiotics on glycemic control and intestinal dominant flora in patients with type 2 diabetes mellitus: A protocol for systematic review and meta-

- analysis[J].*Medicine*,2020,99(46):e23039.
- [23] Liu Chengguo,Shao Wei,Gao Ming,et al. Changes in intestinal flora in patients with type 2 diabetes on a low-fat diet during 6 months of follow-up[J]. *Experimental and therapeutic medicine*,2020,20(05):40.
- [24] 王保红. 肠道微生物多样性及其与人体代谢相关性的研究 [D]. 杭州: 浙江大学,2007.
- [25] Gill,S.R,Pop M,Deboy R.T,et al.Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome[J].*Science*,2006(312):1355-1359.
- [26] Schloss P D,Larger B R, & Handelsman J.Integration of microbial ecology and statistics:a test to compare gene libraries[J].*Appl Environ Microbiol*,2004,70(09):5485-5492.
- [27] Thaiss CA,Nobs SP,Elinav E.NFIL-trating the host circadian rhythm-microbes fine-tune the epithelial clock[J].*Cell Metab*,2017,26(5):699-700.
- [28] Watad A, Azrielant S, Bragazzi NL, et al.Seasonality and autoimmune diseases: the contribution the four seasons to the mosaic of autoimmunity[J].*J Autoimmun*,2017,82(06):13-30.
- [29] 张和平. 益生菌、肠道菌群与健康 [J]. *科学通报*,2019(06):7.
- [30] 佚名. 改善肠道菌群或能延年益寿 [J]. *养猪*,2020(02):128.
- [31] 王世荣, 田真, 秦卓明. 浅议肠道健康与长寿的相关性 [J]. *中国微生态学杂志*,2014,26(08):991-993.
- [32] 徐天成, 裴丽霞, 陈璐, 等. 菌群的生物节律现象及其临床意义 [J]. *医学争鸣*,2019,10(5):4-7.
- [33] Collino S, Montoliu I, Martin FP, et al.Metabolic signatures of extreme longevity in northern Italian centenarians reveal a complex remodeling of lipids, amino acids, and gut microbiota metabolism[J]. *PLoS One*,2013,8(03):e56564.