

DOI: 10.7524/j.issn.0254-6108.2020051402

高渊, 陆晨希, 袁鹏, 等. 肠道微生物与环境健康关系的研究进展与展望[J]. 环境化学, 2021, 40(1): 1-10.

GAO Yuan, LU Chenxi, YUAN Peng, et al. Research progress and prospect of relationship between gut microbiota and environmental health[J]. Environmental Chemistry, 2021, 40(1): 1-10.

## 肠道微生物与环境健康关系的研究进展与展望\*

高渊 陆晨希 袁鹏 胡献刚\*\*

(南开大学环境污染过程与基准教育部重点实验室, 环境科学与工程学院, 天津, 300350)

**摘要** 尽管肠道微生物群落在调节宿主多种生理功能的稳态以及抵抗环境污染物的毒性等方面至关重要, 但是其在环境健康上的作用直到近几年才引起关注. 本综述主要概述了环境污染物对肠道微生物的作用导致的健康效应的最新研究进展. 发展迅速的高通量测序平台与合成生态学方法有助于快速确定肠道微生物组成, 结合信息化综合分析方法可进一步探明肠道微生物对污染物的调节机制. 本综述进一步重点举例, 讨论了重金属、有机污染物、纳米颗粒、微塑料与肠道微生物群落相互作用的机制, 及其对宿主健康产生的影响. 目前对于肠道微生物群落介导环境污染物诱发环境健康效应的研究还不够成熟, 存在诸多需要克服的科学技术难点. 综述在最后从研究对象、技术方法和应用方面提出了对未来研究内容的展望.

**关键词** 肠道微生物, 环境健康, 环境毒理, 重金属, 有机污染物, 纳米颗粒.

## Research progress and prospect of relationship between gut microbiota and environmental health

GAO Yuan LU Chenxi YUAN Peng HU Xiangang\*\*

(Key Laboratory of Pollution Processes and Environmental Criteria (Ministry of Education),  
College of Environmental Science and Engineering, Nankai University, Tianjin, 300350, China)

**Abstract:** Although gut microbiota communities are crucial in regulating the homeostasis of host physiological functions and resisting the toxicity of environmental pollutants, their role in environmental health has not attracted attention until recently. This review mainly summarized the latest research progress on health effects caused by the effects of environmental pollutants on gut microbiota. The use of high-throughput sequencing platform and synthetic ecology methods had made rapid progress in determining the composition of gut microbiota. The combination of information-based comprehensive analysis methods was helpful to explore the regulation mechanism of intestinal microorganisms on pollutants. Furthermore, this review focused on examples and discussed the mechanism of interaction between heavy metals, organic pollutants, nanoparticles, microplastics and intestinal microbial communities, and its impact on health of hosts. The research on gut microbiota community in environmental health has just started, and there are many scientific and technical difficulties to be overcome. At the end of the review, the author pointed out the prospect of future research contents from the aspects of research objects, technical methods and applications.

**Keywords:** gut microbiota, environmental health, environmental toxicology, heavy metals, organic

2020年5月14日收稿(Received: May 14, 2020).

\* 国家自然科学基金(31770550), 天津市自然科学基金(19JCJQC62500)和国家重点研发计划(2019YFC1804603)资助.

**Supported by** the National Natural Science Foundation of China (31770550), the Natural Science Foundation of Tianjin(19JCJQC62500) and National Key Research and Development Project (2019YFC1804603).

\*\* 通讯联系人 **Corresponding author**, Tel: 022-23507800, E-mail: huxiangang@nankai.edu.cn

pollutants, nanoparticles.

肠道微生物指人和动物肠道中存在的数量庞大的微生物,这群微生物通过帮助消化食物、解毒有害分子、提供必需营养素、对抗入侵病原体、调节发育和免疫来使宿主受益<sup>[1]</sup>.动物与微生物之间产生的关联会深刻影响动物组织的成熟和成年器官的功能,特别是胃肠道的发育受到肠道微生物群存在和组成的强烈影响<sup>[2-3]</sup>.遗传因素和生活方式,包括饮食、抗生素和其他药物,以及自然环境的暴露等都会影响微生物的组成<sup>[4]</sup>.而在其暴露于环境污染物时,污染物可能通过影响肠道微生物的多样性,进而调控生物的生长发育、免疫甚至神经发育<sup>[5]</sup>.当前,环境污染引起的健康风险的机制通常是从代谢、蛋白、基因等水平去解释<sup>[6]</sup>.

鉴于近几年人们对肠道微生物功能的认识逐渐深入,研究肠道微生物与环境健康的关系,将推动环境污染致病机理的认识与疾病的控制.本综述探讨了肠道微生物的最新的研究方法与技术、肠道微生物的结构功能、肠道微生物在重金属、有机物以及颗粒物的环境污染、环境健康效应研究上的最新进展,为今后开展基于肠道微生物的环境健康研究提供参考.

## 1 肠道微生物的研究方法与技术 (Research methods and technologies for gut microbiota)

研究肠道微生物群落的一般步骤大致为:(1)微生物组样品制备,即通过采集肠道或粪便中的微生物群落或采用体外培养微生物群落的方法获得微生物样本.(2)取得原始测序数据,即使用高通量测序技术(NGS)和通过构建测序文库来获得宏组学数据.(3)分析和处理数据,即通过信息化高通量分析平台对数据进行可视化处理和建模.在此基础上结合信息学工具,又发展出了“测序-分析”、“培养-分析”等不同于传统“培养-测序-分析”手段的更为高效便捷的方法.同时,测序数据分析的丰硕成果又推动了微生物样本制备技术的发展.有关肠道微生物的研究方法与技术的优劣势分析,如图1所示.

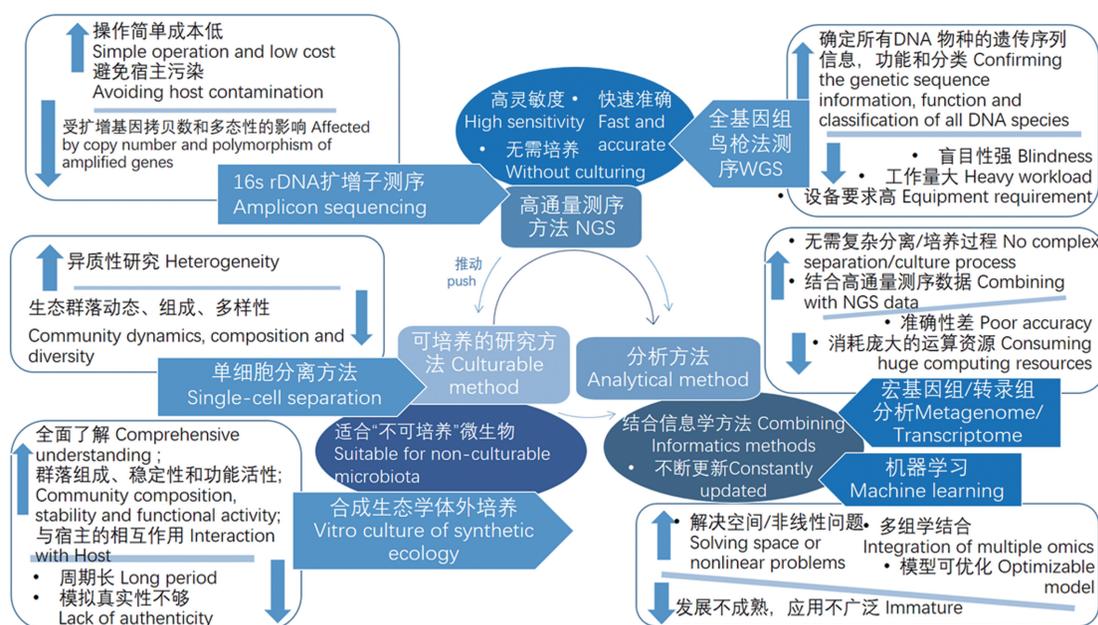


图1 肠道微生物的研究方法与技术

向上箭头指示的相关分析方法的优点,向下箭头指示的是相关分析方法的劣势或需要发展的方向

Fig.1 Approaches for gut microbiota studies

The upward and downward arrows indicate the advantages and disadvantages of the related approaches, respectively

独立于培养的高通量测序技术(NGS)是目前研究肠道微生物种群的主流方法,其分为扩增子测序和宏基因组鸟枪法测序技术(WGS).尽管近年来基于培养的微生物研究方法已经不再是主流,但最近快速发展的合成生态学方法和单细胞微生物分离方法使得不可培养微生物的培养得到了迅速发展<sup>[6]</sup>.单细胞微生物分离基本上是指从微生物数量大、组成复杂的群落中物理分离出单个细胞.单细胞分析将研

研究对象转向单个细胞,更适合于细胞的“异质性”研究,且单细胞分离技术为体外培养的微生物的纯度提供了保证,是研究单个生物体下游表型和基因组特征的重要前提.目前主要通过单细胞拉曼光谱法<sup>[7]</sup>,或通过纳/微米制造的隔室和微流体装置<sup>[8]</sup>中的单细胞物理随机约束方法,以及两者结合的自动分选平台<sup>[9]</sup>分离特定的肠道培养物,从而产生适合后续单细胞基因组学、微型宏基因组学或培养的活细胞.在多参数测定时,微流控技术使用的样品量选择范围很广,不仅适用于高通量的细胞群体及其组分的研究,还能进行少量细胞( $10^2$ — $10^3$ )的单细胞分析<sup>[10]</sup>.拉曼光谱可以以外部无标记和非破坏性的方式获得单个微生物细胞的生物化学指纹,结合稳定同位素探测可直接揭示单个微生物在其生态位的功能<sup>[7]</sup>,更精确地分析其代谢作用.单细胞分离技术还可以与其它分析手段相结合或集成,比如单细胞分离技术与宏基因组测序结合,在单细胞水平研究功能基因的响应<sup>[11]</sup>.

目前具有前景的分析技术包括基于信息化数据集成的宏基因组/宏转录组分析和机器学习技术.采用宏基因组/宏转录组分析方法,结合数学模型对获取的大量实验数据进行分析,摒弃了对单个微生物分离培养的步骤,克服了复杂环境中微生物难以培养困难,直接对环境中的所有微生物进行研究宏基因组/宏转录组分析,从高通量测序读数中准确有效地表征微生物群落的分类、功能和进化情况.机器学习是指计算机通过评估给定足够的数据和规则发现算法,学习数据集背后的规则不断提升自身性能,并建立模型以预测物质的组成、结构和属性<sup>[12]</sup>.机器学习作为处理高通量数据的先进方法,目前常用于基于肠脑轴或肠道微生物-神经疾病相关的数据分析<sup>[13]</sup>,确定与疾病最相关的肠道微生物种类或微生物多样性( $\alpha$ 、 $\beta$ 多样性指数,菌群丰度(Chao1 和 ACE)和菌群多样性指数(shannon 和 simpson)等等)从而通过少量的肠道微生物种类或肠道微生物多样性变化预测脑部疾病.在微生物组领域常用的机器学习方法有支持向量机(SVM)和随机森林(random forest)等.支持向量机在生物信息学中应用广泛,通过将生物分子的结构功能等转化为计算机可以识别的描述符,应用于蛋白质分类、结构预测和微阵列基因表达数据分析等<sup>[14]</sup>.基于 R 语言中的 Random Forest 包开展的随机森林分析包括随机森林分类(classification)和随机森林回归(regression),在疾病诊断、预测微生物群年龄、治疗结果预测等领域应用广泛<sup>[15]</sup>.近些年来的高通量分析及数据库的建立,也为机器学习在肠道微生物-环境健康领域的研究提供了更好的可能性<sup>[16]</sup>.

## 2 肠道微生物的结构功能与健康 (Connections between structures & functions of gut microbiota and health)

肠道微生物群种类复杂繁多,它们同宿主共同进化<sup>[17]</sup>,成为控制人类健康和疾病的关键角色.以人类肠道微生物组为例,大约有  $10^{13}$  数量级的微生物寄宿在人体肠道中,其赋予人类宿主的几项基本功能证明了它的重要性,其中包括抵抗病菌侵扰,调节宿主基因表达和免疫功能,合成必须的维生素和营养物质以及将不可消化的食物成分发酵成人体可吸收的代谢物<sup>[18]</sup>,这些功能大多数都与人体生理机能相互关联并最终影响整体健康.

肠道微生物的结构主要指肠道微生物的多样性.2005年,Eckburg 等<sup>[19]</sup>通过宏基因组研究发现,肠道微生物在系统发育地位上基本分属厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、变形菌门(Proteobacteria)、放线菌门(Actinobacteria)、疣微菌门(Verrucomicrobia)、梭杆菌门(Fusobacteria)6大门,其中拟杆菌门和厚壁菌门为主要优势菌群.肠道微生物的多样性通过丰度( $S$ )、指数( $H$ )和均匀度( $E$ )来衡量;一般,通过计算 Simpson 多样性指数、Shannon-Weaver 多样性指数和均匀度来评价肠道微生物的多样性.微生物群是高度可塑的,对多种环境因素变化敏感.在人类中,食用完全由动物产品组成的饮食会导致耐胆汁细菌(*Alistipes*、*Bilophila* 和 *Bacteroides*)的富集,并降低代谢植物多糖的厚壁菌门(*Roseburia*、*Eubacterium rectale* 和 *Ruminococcus bromii*)的丰度<sup>[20]</sup>.在年龄方面,老年人(65岁以上)肠道微生物中拟杆菌属所占比例比年轻人(28—46岁)高出16%,且梭菌属在两者之间也存在着丰度差异<sup>[21]</sup>.

人体或实验动物肠道微生物功能基本明确,其功能变化可以诱发不同的负效应,因此应进一步讨论肠道微生物与其他效应的直接关联.例如,肠道微生物群及其代谢物在肝病的发展过程中会发生显著变化,削弱肠屏障功能,驱动晚期肝病的典型并发症,导致脂肪变性、纤维化,最终导致肝细胞癌变;胃肠道

功能障碍使上皮屏障和血脑屏障通透性增加,刺激免疫系统引发慢性炎症.肠道微生物的结构和多样性在许多方面直接或间接影响人体健康.正常情况下,肠道正常菌群与人体内外环境始终维持着动态平衡,一旦这种平衡被打破,肠道微生物失调将会导致包括消化系统疾病、代谢疾病等各种病症的发生.有报道表明滥用抗生素、免疫效应器(如 NLRP3 炎性体及 Toll 样受体家族的常见适配器 MyD88)缺乏会导致肠道内共生微生物的多样性降低及数量减少,进而导致肠黏膜损伤并诱发结肠炎<sup>[22]</sup>.与正常个体相比,肥胖个体肠道中厚壁菌门比例较高,当肥胖个体体重减轻时,其肠道微生物中厚壁菌门比例则变得与正常个体较为相似<sup>[23]</sup>.还有研究明确了中国人群中的糖尿病患者与非糖尿病患者肠道微生物组成上的差异,发现 2 型糖尿病患者均有中等程度的肠道微生态紊乱,且表现出产丁酸细菌种类的缺乏<sup>[24]</sup>.

在肠道微生物影响神经系统方面,微生物群-肠-脑轴参与了多种神经和精神疾病,例如抑郁、成瘾、中风和帕金森氏病等.在这些症状和动物模型中都记录到了微生物群失调,且微生物的耗竭或调节能影响各种脑部疾病的严重程度和行为缺陷<sup>[25]</sup>.肠道细菌可以通过多种机制向大脑发出信号,包括通过迷走神经,免疫系统,微生物代谢产物的产生以及循环色氨酸的调节<sup>[26]</sup>.此外,使用益生菌,益生元或通过饮食和微生物群转移调节微生物群在临床前研究中显示出功效,可能成为未来神经疾病的治疗方向<sup>[27]</sup>.除了上面提到的具体疾病外,研究人员使用质谱信息学和数据可视化方法,通过比较无菌和无特定病原体小鼠的代谢组学数据,发现微生物组对整个动物化学会产生明显影响,但仍未得到充分研究<sup>[28]</sup>.肠道微生物与环境相关的疾病密切相关,如图 2 所示.

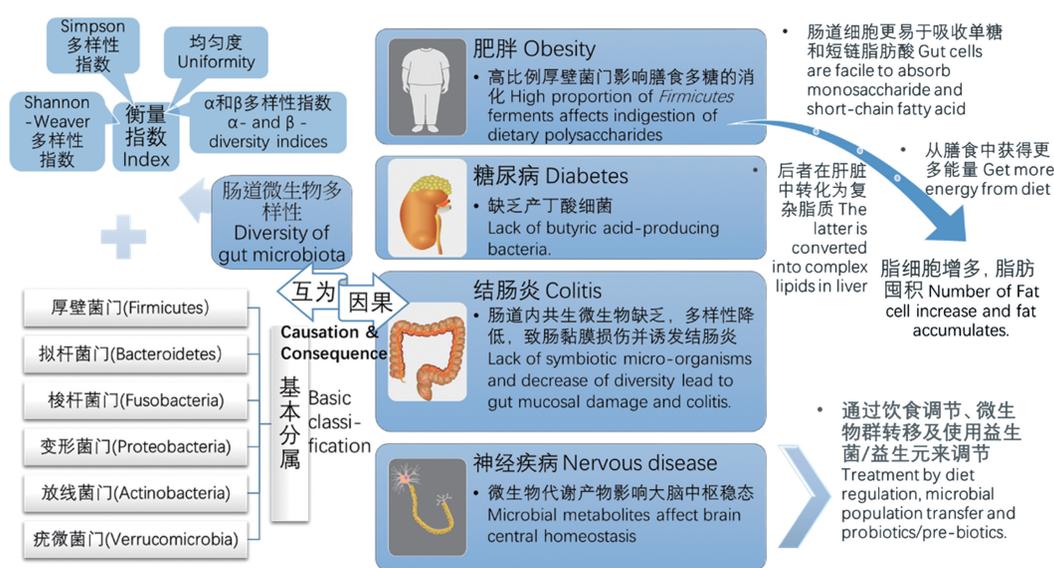


图 2 肠道微生物与环境相关的疾病密切相关

Fig.2 The close connections between gut microbiota and environment-related diseases

### 3 肠道微生物介导的重金属诱发的环境健康效应 (Gut microbiota mediate environmental health effects induced by heavy metals)

肠道微生物与环境重金属污染相互影响,互相作用,如图 3 所示.一方面,重金属暴露会扰乱人体内肠道微生物群落结构,并引发多种受肠道微生物调控的免疫和神经系统疾病,对人体健康造成威胁.研究表明,铅、铬(VI)暴露能显著改变肠道菌群的多样性和组成,影响新陈代谢并增加疾病风险<sup>[29]</sup>.成年人尿铅水平的增加与微生物  $\alpha$  多样性和丰度的增加相关,微生物  $\beta$  多样性的差异与尿铅水平的差异显著相关<sup>[30]</sup>,诱发神经和免疫功能障碍的风险.砷和镉暴露通过影响与代谢健康相关的胆汁酸、氨基酸和分类群,引起肠道微生物群和代谢群的显著变化<sup>[31]</sup>,进而导致包括 2 型糖尿病(T2DM)<sup>[32]</sup>在内的代谢健康问题.对蚯蚓肠道微生物群落的镉暴露研究显示,具有重金属抗性(如 *Achromobacter* strains)<sup>[33]</sup>或能够结合重金属(如 *Agrobacterium tumefaciens*<sup>[34-35]</sup>)的菌种增加,揭示了肠道微生物群落代谢重金属污

染物的潜力。

另一方面,人类肠道微生物通过主动摄入或被动吸收而改变各种重金属化合物的结构和毒性,减少机体受到的伤害。例如,大鼠肠道中的微生物将甲基汞( $\text{CH}_3\text{Hg}^+$ )还原为毒性较低、不易吸收的无机汞,抑制其由肠道扩散至外周血液或组织,从而促进宿主排出<sup>[36]</sup>。已从人类肠道分离物中确定的相关酶包括去甲基化酶、有机汞裂解酶(MerB)和汞还原酶(MerA)的同系物<sup>[37]</sup>。但也有研究表明 mer 基因的丰度与粪便中的甲基汞水平无关,这增加了附加酶或间接作用的可能性<sup>[38]</sup>。此外,最近的一项研究表明,依赖于肠道微生物群的调节,补充低聚半乳糖(GOS)饮食可促进粪便铅排泄和减少铅在小鼠血液和组织中积累。补充 GOS 的保护机制为,通过增加具有良好铅结合能力的肠道细菌的丰度来增强肠道铅隔离,通过恢复肠道屏障功能来抑制肠道铅吸收,通过钡代谢调节来促进粪便铅排泄,并提高必需金属利用率以抑制组织中铅的积累<sup>[39]</sup>,这说明肠道微生物及其代谢产物通过调节肠道内环境的代谢方式、氧化平衡和酶活性等并维持肠道屏障的完整性,来提高抵抗重金属污染的能力并保护机体的正常代谢。然而,使用具有还原砷酸盐[As(V)]能力的大肠杆菌 BL21 和 BL21M 定殖秀丽隐杆线虫后暴露于砷(V)长达 6 h,发现砷(V)被还原为砷(III),同时与生殖和抗氧化指标密切相关的卵黄蛋白原(VTG)、谷胱甘肽硫转移酶(GST)和超氧化物歧化酶(SOD)的水平相较于对照组显著升高,线虫幼体体积减小<sup>[40]</sup>。这说明微生物在调节重金属污染物代谢时仍会对宿主产生一定毒性。

必须指出的是,重金属可以通过干扰微生物组成的动态平衡,作用于肠脑轴<sup>[41]</sup>而影响儿童脑部的生长发育,诱发神经系统相关疾病。对中国儿童自闭症谱系障碍(ASD)肠道菌群分析显示,自闭症的铅、砷、铜、锌、汞、钙和镁的浓度显著高于对照组;砷和硒与类胡萝卜素和示波螺旋菌有显著的相关性。高精度(84%)的随机森林模型证实这些参数可被视为 ASD 的生物标志物<sup>[42]</sup>。这些结果从金属代谢和肠道微生态方面揭示了 ASD 的潜在发病机制,说明重金属是 ASD 的环境危险因素之一。曼哈顿图和线性判别分析(LDA)影响因子(LefSe)分析表明,食物砷暴露显著改变了微生物类群,进一步的多响应排列组合程序试验以及  $\alpha$ -和  $\beta$ -多样性分析表明,它与肠道细菌多样性显著相关,但对肠道细菌、真菌多样性影响较小。功能预测分析表明,这些显著增加微生物代谢途径差异并干扰肠道细菌的碳水化合物、脂类和氨基酸代谢,可能与砷代谢和砷暴露介导的疾病直接相关<sup>[43]</sup>。

#### 4 肠道微生物介导的有机污染物诱发的环境健康效应 (Gut microbiota mediate environmental health effects induced by organic pollutants)

有机污染物一般以饮食摄入等途径进入人体肠道,在这个独特而复杂的生态系统中,微生物会通过广泛的酶促反应对其进行转化,进而影响有机污染物的毒性和生物利用度,从而引发对人类健康的危害,如图 3 所示。以常见的工业染料偶氮化合物为例,人类肠道菌群中的偶氮还原酶将其还原<sup>[44]</sup>为致突变性苯胺类化合物,增加致癌物暴露风险<sup>[45]</sup>,同时苏丹偶氮染料(俗称苏丹红)及其代谢物通过选择性抑制某些细菌物种而潜在地影响人类肠道细菌生态<sup>[46]</sup>,从而影响宿主-微生物群落界面,使得菌群失调,对人类健康产生不利影响。

从有机污染物影响肠道微生物机制来看,有机污染物可以直接与微生物相互作用,对微生物的生长产生促进或抑制效果。从特定的有机物中获取能量的能力赋予了肠道微生物群落中某些特定成员直接的竞争优势,使它们增殖能力更强而代价小,例如 Korem 等<sup>[47]</sup>观察到有机物摄入不仅影响肠道细菌的相对和绝对数量,而且影响它们的生长动力学,与炎症性肠病和 2 型糖尿病可能相关。此外,肠道微生物对有机污染物的代谢过程和代谢产物也可以进一步塑造微生物群落本身,诱发宿主健康问题。例如,持久性有机污染物(POPs)化学结构较稳定,在食物链中易积累,被摄入后以芳香烃受体(AHR)为媒介调节肠道微生物群落结构和功能<sup>[48-49]</sup>,破坏肠道屏障的保护功能,导致肠道炎症恶化、加剧代谢紊乱。雄性 C57BL/6/J 小鼠通过饮食暴露于  $24 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  体重(BW)的 2,3,7,8-四氯二苯并呋喃(TCDF) 5 d 后,通过 16S rRNA 基因扩增子测序、代谢组学和细菌转殖组学分析发现,肠道微生物群增加了脂多糖生物合成基因表达和谷氨酸盐的产生,从而导致肠道细菌数量减少,肠道通透性和局部肠道炎症增加<sup>[50]</sup>。

此外,有机污染物可以在与肠道微生物的相互作用下对神经系统产生影响。例如水体有机污染物全氟丁磺酸盐(PFBS)会干扰沿肠-脑轴的神经信号,而益生菌添加剂可改善神经内分泌功能,对 PFBS 神

经毒性具有调节作用<sup>[51]</sup>.该研究将成年斑马鱼暴露于 0、10、100  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  的 PFBS 中,同时给予或不给予益生菌(鼠李糖乳杆菌).检测 PFBS 和益生菌之间的相互作用(包括神经传递、免疫反应和下丘脑-垂体-肾上腺轴),证实了 PFBS 通过肠-脑轴产生健康影响的途径.

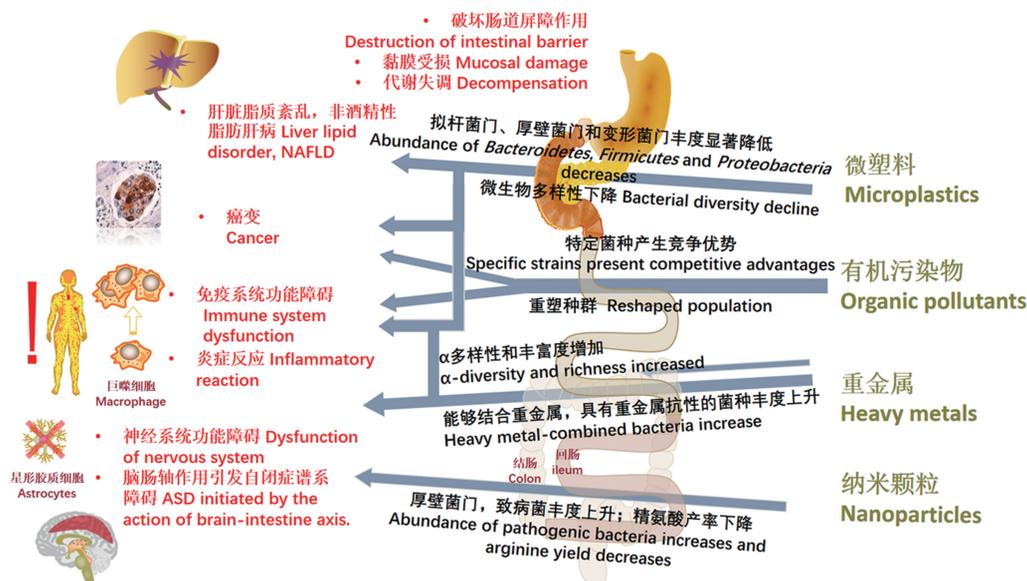


图3 环境污染与肠道微生物的响应密切相关

Fig.3 The close connections between the environmental contaminations and the responses of gut microbiota

## 5 肠道微生物介导的纳米颗粒物诱发的环境健康效应 (Gut microbiota mediate environmental health effects induced by nanoparticles)

### 5.1 人工纳米颗粒

随着纳米技术的迅速发展,人们逐渐注意到人工纳米颗粒对人和生态健康产生的潜在威胁或副作用,如图3所示.研究表明,接触银纳米颗粒会导致弹尾目昆虫肠道微生物群落失调,下调精氨酸合成,并干扰肠道细菌群落的组成,其中涵盖多种重要病原体的肠球菌科<sup>[52]</sup>相对丰度最高<sup>[53]</sup>,这可能会增加宿主的病原感染风险.暴露于氧化铜纳米颗粒的隐翅虫肠道菌群也有类似响应, $\alpha$ 多样性显著增加,普朗克菌门的相对丰度显著下降,拟杆菌门、厚壁菌门和嗜酸菌门的相对丰度显著上升,精氨酸的丰度显著降低<sup>[54]</sup>.需要指出的是,在动物实验中重金属离子对宿主的毒性往往高于同类纳米颗粒,且机制不同.例如斑马鱼暴露在卤化铅钙钛矿纳米粒子的实验中,作者认为其毒性可能归因于生物可利用的铅离子的释放,而不是纳米颗粒的吸收或纳米特异性效应<sup>[55]</sup>.

纳米颗粒常与其它污染物或微生物共同作用,产生不同于单一污染物暴露的复合效应.成年斑马鱼暴露于二氧化钛纳米粒子,双酚A及其二元混合物3个月后,其肠道内神经传递改变,上皮屏障通透性被破坏,并发生炎症反应和氧化应激,作者推测这与污染物暴露导致致病性劳森菌(*Lawsonia*)丰度较高而正常代谢性希氏菌(*Hyphomicrobium*)丰度较低有关<sup>[56]</sup>.通过接种人类粪便的体外分批发酵模型研究银纳米颗粒与益生性枯草芽孢杆菌对肠道微生物群的综合作用发现,银纳米颗粒处理的发酵培养物出现了细胞运动、翻译、转运和异种生物降解方面的功能性差异,但两者共同处理的样品则没有,而表现出厚壁菌门(Firmicutes, F)与拟杆菌门(Bacteroidetes, B)比例的快速降低<sup>[57]</sup>.这表明该益生菌对银纳米颗粒的毒性具有一定的抑制作用,为通过肠道微生物干预纳米颗粒导致的健康问题提供了新思路.

### 5.2 微塑料

微塑料(microplastics, MPs)为尺度小于5 mm的有机聚合物,具有不同程度的水生毒性并通过食物链传播,最终对人类健康构成威胁.由于其不仅可以直接与微生物相互作用,还可以作为其他污染物的载体,间接与微生物相互作用,并成为多种微生物的栖息地,因此它对于肠道微生物群落的影响不可忽视.在暴露于不同尺寸(直径0.5/50  $\mu\text{m}$ )的球形聚苯乙烯微塑料14 d后,成年雄性斑马鱼肠道菌群的组成和多样性发生显著变化,拟杆菌和变形菌的丰度显著降低,厚壁菌的丰度显著增加,并观察到炎症反

应,比如暴露后肠道中 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IFN 的 mRNA 水平和蛋白水平增加<sup>[58]</sup>。类似地,暴露在相同浓度和尺寸的球形聚苯乙烯微塑料环境下,雄性小鼠盲肠中肠道微生物群落的丰富性和多样性也发生了显著变化,肝甘油三酯和总胆固醇水平均下降,肝脏和附睾脂肪中的相应关键基因的表达水平降低,表明聚苯乙烯微塑料能诱发肝脏脂质紊乱<sup>[59]</sup>。另有长达 6 周的同种微塑料暴露实验显示,小鼠肠道菌群中放线菌的含量显著降低;血清中氨基酸代谢和胆汁酸代谢的指标表明微生物群落中功能基因的主要代谢途径紊乱,肠道屏障功能受损<sup>[60]</sup>。将斑马鱼暴露于同尺寸不同形状的 3 种微塑料(球状、碎片状和纤维状),发现微塑料在肠道中的集聚性与其形状相关(纤维状(8.0  $\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$ ) > 碎片状(1.7  $\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$ ) > 球状(0.5  $\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$ )),但都能导致包括粘膜损伤、渗透性增加、炎症和代谢中断等毒性效应,且纤维状微塑料比碎片状和球状微塑料更严重<sup>[61]</sup>。

## 6 总结与展望 (Summary and prospects)

目前,基本明确了环境污染物导致肠道微生物功能变化将诱发多种负效应,但连接两者的内在机制则需要进一步明确。高通量测序技术、体外培养技术和计算信息学的不断发展,将推动人们对肠道微生物群落在环境污染与健康上的认识,为环境污染风险的识别及管控提供新思路、新手段。环境污染物通过改变肠道微生物群落的组成,引起正常代谢机制失调,继而导致宿主神经系统、消化系统和心脑血管系统等功能紊乱,诱发多种疾病导致健康问题。本综述通过总结对重金属,有机污染物及微纳米颗粒物与微生物群落组成和代谢产物的相互作用,探讨了环境污染物是如何以微生物为桥梁,导致各种有害健康、生理功能受损,进而引发各类健康问题。肠道微生物群落在环境污染物的健康风险中扮演着至关重要的角色,但相关研究刚刚起步,仍然存在诸多需要克服的科学技术难点,在以后的相关研究中以下几个方面值得着重考虑(图 4)。

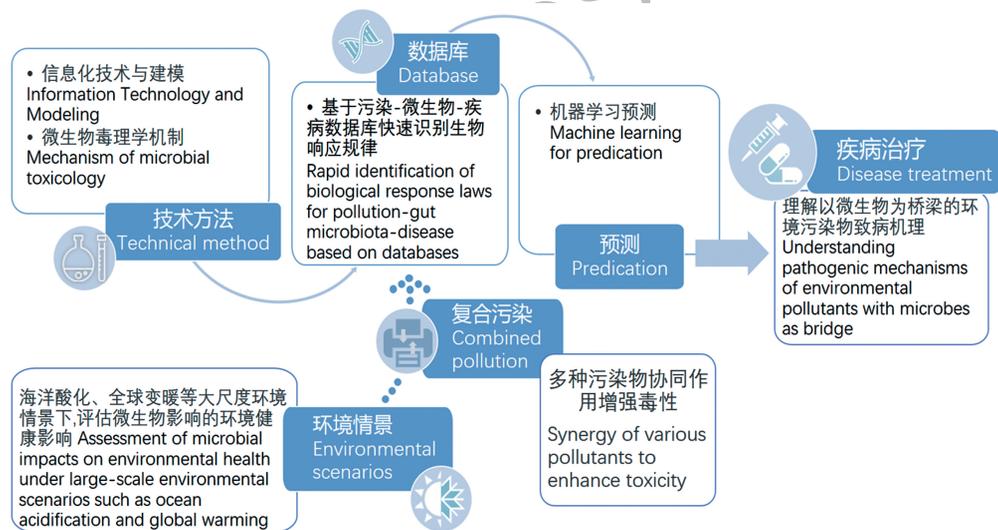


图 4 肠道微生物在环境污染物的健康风险研究中存在的主要科学技术难点

Fig.4 The major scientific and technical difficulties in gut microbes studying the health risks of environmental contaminations

(1) 技术方法。随着肠道微生物功能和作用机制研究的不断深入和综合研究技术的不断进步,肠道微生物在生理代谢调节、慢性病致病机理与环境污染物相互作用的方式与机理正在被逐渐揭开。然而,针对肠道微生物开展的生态毒理学研究尚不完善,高通量测序平台、宏基因组学、代谢组学和蛋白质组学等技术,信息化综合分析模型等实验和分析方法并未实现大规模应用,导致我们对肠道微生物群与新型污染物的相互作用以及由此产生的毒理学影响的认识存在诸多空白,因此难以建立慢性人类疾病与污染物导致的肠道微生物组成和功能改变之间的关联模型。此外,不同组学之间如何有效分析也是未来研究的重点之一。通过代谢功能,将代谢组与蛋白组,蛋白组与转录组之间进行关联已有文献报道,但是如何通过多组学关联剔除冗余生物信息,揭示肠道菌群对环境健康产生影响的关键机制或作用路径仍存在诸多认知的不足。

(2) 复合污染. 当前有关肠道微生物与环境污染诱发健康问题的研究, 集中于单一污染物的研究, 比如单一重金属或有机污染物暴露. 然而, 在实际的环境污染暴露情景中, 往往是复合暴露, 比如重金属与有机污染物的复合暴露. 单一污染物暴露对肠道微生物的多样性、功能不产生明显的作用, 而复合暴露可能诱发协同或相加作用, 产生明显的毒性作用. 在以后的研究中, 需要重视复合污染暴露情景下对肠道微生物群落的影响.

(3) 大尺度环境情景. 环境污染涉及到的对象和内涵比较广, 除了上面提到的具体污染物外, 环境污染也涉及一些大尺度的污染情景, 比如大气污染、水华、赤潮、海洋酸化、全球变暖和臭氧浓度升高等等. 这些大尺度的环境污染或变化对肠道微生物群落的影响研究难度比较大, 但是社会和科学价值比较突出.

(4) 数据库. 通过高通量的方法分析肠道微生物结构或微生物多样性, 会获得大量数据. 整合环境污染引起的肠道微生物变化, 以及导致的相关疾病信息, 构建环境污染-肠道微生物-疾病响应数据库, 对于快速识别污染物引起的肠道菌群变化规律非常重要. 该数据库的建立, 与已有的环境污染、环境毒性、环境健康数据库关联, 会起到事半功倍的效果.

(5) 精准预测. 无论是肠道微生物的高通量分析还是常规的污染物毒性效应的终点分析, 都需要投入大量的人力和物力. 这与未来可持续发展所倡导的 3R 原则(减量化, 再利用和再循环) 和动物保护是相背的. 肠道微生物效应的精准预测, 是未来相关研究的趋势. 考虑到肠道微生物响应和动物生理生化效应的复杂性, 采用常规的结构-效应模型很难预测污染物诱发的肠道微生物效应. 近期迅速发展的机器学习, 尤其是深度学习, 由于其学习能力强、泛化能力强, 在不断提高其预测的准确性、可靠性、可解释性的前提下, 在今后的生物效应预测研究中值得投入更多精力.

(6) 疾病治疗. 系统地研究人类宿主从环境污染物对肠道菌群的组成和代谢活性改变的生理后果中获益或致病的确切机制, 更好地阐明其毒理学综合效应, 是设计、改善肠道生态系统功能的关键, 将致病原因、保护措施及相关诊断方法有效整合, 进而利用不同策略改善肠道微生态, 缓解或者消灭环境污染导致的潜在健康风险.

#### 参考文献 (References)

- [ 1 ] ENGEL P, MORAN N A. The gut microbiota of insects-diversity in structure and function[J]. *Fems Microbiology Reviews*, 2013, 37(5): 699-735.
- [ 2 ] ROBERTSON R C, MANGES A R, FINLAY B B, et al. The human microbiome and child growth - first 1000 days and beyond[J]. *Trends in Microbiology*, 2019, 27(2): 131-147.
- [ 3 ] SOMMER F, BACKHED F. The gut microbiota -masters of host development and physiology[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2013, 11(4): 227-238.
- [ 4 ] ZMORA N, SUEZ J, ELINAV E, et al. You are what you eat; Diet, health and the gut microbiota[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 16(1): 35-56.
- [ 5 ] FLINT H J, SCOTT K P, LOUIS P, et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2012, 9(10): 577-589.
- [ 6 ] ARONWISNEWSKY J, VIGLIOTTI C, WITJES J J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: Disentangling microbial signatures from metabolic disorders[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2020, 17: 279-297.
- [ 7 ] WANG Y, HUANG W E, CUI L, et al. Single cell stable isotope probing in microbiology using Raman microspectroscopy[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2016, 41: 34-42.
- [ 8 ] WU F, DEKKER C. Nanofabricated structures and microfluidic devices for bacteria: From techniques to biology[J]. *Chemical Society Reviews*, 2016, 45(2): 268-280.
- [ 9 ] LEE K S, PALATINSZKY M, PEREIRA F C, et al. An automated Raman-based platform for the sorting of live cells by functional properties[J]. *Nature Microbiology*, 2019, 4(6): 1035-1048.
- [ 10 ] 方涵书, 郎明非, 孙晶. 细胞周期分析新方法[J]. *分析化学*, 2019, 47(9): 1293-1301.  
FANG H S, LANG M F, SUN J. New methods for cell cycle analysis[J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2019, 47(9): 1293-1301 (in Chinese).
- [ 11 ] HUYS G R, RAES J. Go with the flow or solitary confinement; A look inside the single-cell toolbox for isolation of rare and uncultured microbes[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2018, 44: 1-8.
- [ 12 ] BUTLER K T, DAVIES D W, CARTWRIGHT H M, et al. Machine learning for molecular and materials science[J]. *Nature*, 2018, 559

- (7715): 547-555.
- [13] DE SANTIS S, MORATAL D, CANALS S, et al. Radiomicrobiomics: Advancing along the gut-brain axis through big data analysis[J]. *Neuroscience*, 2017, 403: 145-149.
- [14] HUANG S, CAI N, PACHECO P P, et al. Applications of Support Vector Machine (SVM) learning in cancer genomics[J]. *Cancer Genomics & Proteomics*, 2018, 15(1): 41-51.
- [15] REN Z, LI A, JIANG J, et al. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2019, 68(6): 1014-1023.
- [16] DEVKOTA S. Big data and tiny proteins: Shining a light on the dark corners of the gut microbiome[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2020, 17(2): 68-69.
- [17] MOELLER A H, CAROQUINTERO A, MJUNGU D, et al. Cospeciation of gut microbiota with hominids[J]. *Science*, 2016, 353(6297): 380-382.
- [18] BUFFIE C G, BUCCI V, STEIN R R, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*[J]. *Nature*, 2015, 517(7533): 205-208.
- [19] ECKBURG P B, BIK E M, BERNSTEIN C N, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora[J]. *Science*, 2005, 308(5728): 1635-1638.
- [20] 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): 559-563.
- [21] CLAEISSON M J, CUSACK S, OSULLIVAN O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(Suppl 1): 4586-4591.
- [22] SALEH M, TRINCHIERI G. Innate immune mechanisms of colitis and colitis-associated colorectal cancer [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2011, 11(1): 9-20.
- [23] TURNBAUGH P J, LEY R E, MAHOWALD M A, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1027-1031.
- [24] QIN J, LI Y, CAI Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 55-60.
- [25] SHERWIN E, DINAN T G, CRYAN J F, et al. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2018, 1420(1): 5-25.
- [26] SARKAR A, LEHTO S M, HARTY S, et al. Psychobiotics and the manipulation of Bacteria-Gut-Brain signals [J]. *Trends in Neurosciences*, 2016, 39(11): 763-781.
- [27] BUROKAS A, ARBOLEYA S, MOLONEY R D, et al. Targeting the microbiota-gut-brain axis: Prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice[J]. *Biological Psychiatry*, 2017, 82(7): 472-487.
- [28] QUINN R A, MELNIK A V, VRBANAC A, et al. Global chemical effects of the microbiome include new bile-acid conjugations[J]. *Nature*, 2020, 579(7797): 123-129.
- [29] YAO Q, YANG H, WANG X, et al. Effects of hexavalent chromium on intestinal histology and microbiota in *Bufo gargarizans* tadpoles[J]. *Chemosphere*, 2019, 216: 313-323.
- [30] EGGERS S, SAFDAR N, SETHI A K, et al. Urinary lead concentration and composition of the adult gut microbiota in a cross-sectional population-based sample[J]. *Environment International*, 2019, 133: 105122. doi: 10.1016/j.envint.2019.105122.
- [31] LI X, BREJNROD A, ERNST M, et al. Heavy metal exposure causes changes in the metabolic health-associated gut microbiome and metabolites[J]. *Environment International*, 2019, 126: 454-467.
- [32] FORSLUND K, HILDEBRAND F, NIELSEN T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota[J]. *Nature*, 2015, 528(7581): 262-266.
- [33] SUBUDHI S, BISHT V, BATTI N, et al. Purification and characterization of exopolysaccharide bioflocculant produced by heavy metal resistant *Achromobacter xylosoxidans*[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016, 137: 441-451.
- [34] MOSA K A, SAADOUN I, KUMAR K, et al. Potential biotechnological strategies for the cleanup of heavy metals and metalloids[J]. *Frontiers in Plant Science*, 2016, 7: 303. doi: 10.3389/fpls.2016.00303.
- [35] XIE P, HAO X, HERZBERG M, et al. Genomic analyses of metal resistance genes in three plant growth promoting bacteria of legume plants in Northwest mine tailings, China[J]. *Journal of Environmental Sciences-China*, 2015, 27(1): 179-187.
- [36] ROWLAND I, DAVIES M J, GRASSO P, et al. Metabolism of methylmercuric chloride by the gastro-intestinal flora of the rat [J]. *Xenobiotica*, 1978, 8(1): 37-43.
- [37] LIEBERT C, WIREMAN J, SMITH T, et al. Phylogeny of mercury resistance (*mer*) operons of gram-negative bacteria isolated from the fecal flora of primates.[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 1997, 63(3): 1066-1076.
- [38] ROTHENBERG S E, KEISER S, AJAMI N J, et al. The role of gut microbiota in fetal methylmercury exposure: Insights from a pilot study [J]. *Toxicology Letters*, 2016, 242: 60-67.
- [39] ZHAI Q, WANG J, CEN S, et al. Modulation of the gut microbiota by a galactooligosaccharide protects against heavy metal lead

- accumulation in mice[J]. *Food & Function*, 2019, 10(6): 3768-3781.
- [40] ZHOU G, YANG X, ZHENG F, et al. Arsenic transformation mediated by gut microbiota affects the fecundity of *Caenorhabditis elegans* [J]. *Environmental Pollution*, 2020, 260: 113991. doi: 10.1016/j.envpol.2020.113991.
- [41] RADISAVLJEVIC N, CIRSTEVA M, FINLAY B B, et al. Bottoms up; The role of gut microbiota in brain health[J]. *Environmental Microbiology*, 2019, 21(9): 3197-3211.
- [42] ZHAI Q, CEN S, JIANG J, et al. Disturbance of trace element and gut microbiota profiles as indicators of autism spectrum disorder: A pilot study of Chinese children[J]. *Environmental Research*, 2019, 171: 501-509.
- [43] WANG J, HU W, YANG H, et al. Arsenic concentrations, diversity and co-occurrence patterns of bacterial and fungal communities in the feces of mice under sub-chronic arsenic exposure through food[J]. *Environment International*, 2020, 138: 105600. doi: 10.1016/j.envint.2020.105600.
- [44] MISAL S A, GAWAI K R. Azoreductase: A key player of xenobiotic metabolism[J]. *Bioresources and Bioprocessing*, 2018, 5(1): 17. doi: 10.1186/s40643-018-0206-8.
- [45] KOPPEL N, REKDAL V M, BALSKEUS E P, et al. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota[J]. *Science*, 2017, 356(6344): 2770. doi: 10.1126/science.aag2770.
- [46] PAN H, FENG J, HE G, et al. Evaluation of impact of exposure of Sudan azo dyes and their metabolites on human intestinal bacteria[J]. *Anaerobe*, 2012, 18(4): 445-453.
- [47] KOREM T, ZEEVI D, SUEZ J, et al. Growth dynamics of gut microbiota in health and disease inferred from single metagenomic samples [J]. *Science*, 2015, 349(6252): 1101-1106.
- [48] ZHANG L, NICHOLS R G, PATTERSON A D, et al. The aryl hydrocarbon receptor as a moderator of host-microbiota communication[J]. *Current Opinion in Toxicology*, 2017, 2: 30-35.
- [49] METIDJI A, OMENETTI S, CROTTA S, et al. The environmental sensor AHR protects from inflammatory damage by maintaining intestinal stem cell homeostasis and barrier integrity[J]. *Immunity*, 2018, 49(2): 1542. doi: 10.1016/j.immuni.2018.07.010.
- [50] NICHOLS R G, ZHANG J, CAI J, et al. Metatranscriptomic analysis of the mouse gut microbiome response to the persistent organic pollutant 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzofuran[J]. *Metabolites*, 2020, 10(1): 1. Doi: 10.3390/metabo10010001.
- [51] LIU M, SONG S, HU C, et al. Dietary administration of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* modulates the neurological toxicities of perfluorobutanesulfonate in zebrafish[J]. *Environmental Pollution*, 2020, 265: 114832. doi: 10.1016/j.envpol.2020.114832.
- [52] SCHMID R B, LEHMAN R M, BROZEL V S, et al. An indigenous gut bacterium, *Enterococcus faecalis* (Lactobacillales: Enterococcaceae), increases seed consumption by *Harpalus pensylvanicus* (Coleoptera: Carabidae) [J]. *Florida Entomologist*, 2014, 97(2): 575-584.
- [53] ZHU D, ZHENG F, CHEN Q, et al. Exposure of a soil collembolan to Ag nanoparticles and AgNO<sub>3</sub> disturbs its associated microbiota and lowers the incidence of antibiotic resistance genes in the gut[J]. *Environmental Science & Technology*, 2018, 52(21): 12748-12756.
- [54] MA J, CHEN Q, OCONNOR P, et al. Does soil CuO nanoparticles pollution alter the gut microbiota and resistome of *Enchytraeus crypticus* [J]. *Environmental Pollution*, 2020, 256: 113463. doi: 10.1016/j.envpol.2019.113463
- [55] PATSIU D, RIOCUBILLEDO C D, CATARINO A I, et al. Exposure to Pb-halide perovskite nanoparticles can deliver bioavailable Pb but does not alter endogenous gut microbiota in zebrafish[J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 715: 136941. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.136941.
- [56] CHEN L, GUO Y, HU C, et al. Dysbiosis of gut microbiota by chronic coexposure to titanium dioxide nanoparticles and bisphenol A: Implications for host health in zebrafish[J]. *Environmental Pollution*, 2018, 234: 307-317.
- [57] CATTÒ C, GARUGLIERI E, BORRUSO L, et al. Impacts of dietary silver nanoparticles and probiotic administration on the microbiota of an in-vitro gut model[J]. *Environmental Pollution*, 2019, 245: 754-763.
- [58] JIN Y, XIA J, PAN Z, et al. Polystyrene microplastics induce microbiota dysbiosis and inflammation in the gut of adult zebrafish[J]. *Environmental Pollution*, 2018, 235: 322-329.
- [59] LU L, WAN Z, LUO T, et al. Polystyrene microplastics induce gut microbiota dysbiosis and hepatic lipid metabolism disorder in mice[J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 631: 449-458.
- [60] JIN Y, LU L, TU W, et al. Impacts of polystyrene microplastic on the gut barrier, microbiota and metabolism of mice[J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 649: 308-317.
- [61] QIAO R, DENG Y, ZHANG S, et al. Accumulation of different shapes of microplastics initiates intestinal injury and gut microbiota dysbiosis in the gut of zebrafish[J]. *Chemosphere*, 2019, 236: 124334. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.07.065