

Recent Advances in Immunological Studies of Intestinal Microbes and Inflammatory Related Diseases

Zeqing Chen, Jianxin Wen*

College of Veterinary Medicine, Qingdao Agriculture University, Qingdao Shandong
Email: 1020920707@qq.com, *wenjianxin@126.com

Received: Mar. 2nd, 2018; accepted: Mar. 16th, 2018; published: Mar. 23rd, 2018

Abstract

The relationship between the body's own immune system and intestinal flora is not only coexisting, but also affecting each other. Recent studies have shown that metabolic diseases such as diabetes, gout, hyperuricemia and other metabolic diseases are closely related to changes in intestinal flora. The detection of intestinal flora change may be helpful to the diagnosis and treatment of metabolic diseases. The intestinal microflora of the healthy population and patients with metabolic diseases are different, we can use the drugs and the role of diet, and readjust the distribution of intestinal microflora, which is conducive to disease remission and composition. This article reviewed the pathogenesis of diabetes, hyperuricemia, inflammatory bowel disease and gout, the mechanism of intestinal flora and the development of diagnosis and treatment strategy of the disease.

Keywords

Enteric Microbiota, Inflammatory Related Diseases, Immunological Study

肠道微生物与炎性相关疾病的免疫学研究新进展

陈泽庆, 温建新*

青岛农业大学动物医学院, 山东 青岛
Email: 1020920707@qq.com, *wenjianxin@126.com

收稿日期: 2018年3月2日; 录用日期: 2018年3月16日; 发布日期: 2018年3月23日

*通讯作者。

摘要

人体自身免疫系统与肠道菌群存在着互相影响的关系。近年大量研究表明,代谢性疾病如糖尿病、痛风、慢性肝炎等的出现与肠道菌群的变化密切相关。健康人群和代谢性疾病患者的肠道微生物有不同程度的差异,可通过药物和饮食的作用,重新调节肠道微生物的分布与构成,有利于疾病的缓解。通过对肠道菌群变化的检测可对代谢性疾病的诊断和治疗有一定的促进作用。本文从免疫学的角度切入,对肠道菌群在糖尿病、炎性肠病和痛风等代谢性疾病发病中的作用机制及肠道菌群在疾病诊断和治疗策略进行了综述。

关键词

肠道微生物, 炎性相关疾病, 免疫学研究

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在人体的肠道中存在着数亿种菌群,主要由厚壁菌属、拟杆菌属、变形杆菌属构成。肠道微生物群落的变化影响宿主免疫系统的状态,使肠道微生态出现失衡的状态,导致人体出现多种炎症性疾病和代谢性疾病。Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)和Nod样受体(Nod-like receptors, NLRs)及其他相关的受体相互作用,是肠道菌群产生多种炎症性疾病和代谢性疾病的重要原因之一。研究表明,肠道菌群紊乱可以导致多种代谢性疾病和炎症性疾病的发生,如糖尿病、自身免疫性肝炎、痛风,炎性肠病等[1]。本文从免疫学的角度切入,对肠道菌群在代谢性疾病发病中的作用机制及肠道菌群在疾病诊断和治疗策略进行了综述。

2. 肠道微生物与炎性肠病的发病机制

1) 炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD),是一种特殊的慢性肠道炎症性疾病,主要包括克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)。有研究表明,该病患者肠道的微生物丰富度存在明显差异,主要表现为变形菌门增多和厚壁菌门减少[2]。有学者利用荧光定量PCR方法对IBD患者进行肠道菌群的活性分析发现,双歧杆菌、肠球菌、乳酸杆菌和大肠杆菌的数目明显高于健康人群,而丁酸菌、梭状芽胞杆菌、乳酸杆菌和双歧杆菌的数量与正常人群相比显著降低,并且发现不同IBD患者肠道菌群的紊乱程度不一[3]。正由于菌群之间的差异性,降低了肠粘膜的屏障功能,使机体的免疫防御能力减弱,诱发了肠道炎症反应。

2) 肠道细菌的抗原耐受性是否丧失是产生炎性肠病的关键因素。肠粘膜在环境或感染因素作用下,肠粘膜的屏障功能被破坏,免疫系统丧失了对肠道内的抗原免疫耐受性,从而激活树突状细胞,促进T淋巴细胞的分化和炎症细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)等产生[4]。

炎性肠病的发病率除了与周围的环境、免疫、微生物及其他相关因素有关之外,还具有一定的遗传易感性。炎性肠病的基因组学研究表明,某些多态性的基因产物与黏膜固有免疫有关,作用包括识别细胞内的细菌(核苷酸结合寡聚化结构域蛋白2)、上皮屏障功能(肝细胞核因子4A)、抗原呈递(人类白细胞

抗原)和炎症因子生成(肿瘤坏死因子配体超家族成员 9) [5]。这些基因的突变导致先天免疫的功能缺陷并无法把细胞内的细菌有效的清除。因此, 我们通过对肠道菌群的研究开辟了一种新的治疗炎性肠病的治疗方法。通过改变微生物种群, 重塑肠道菌群的结构和功能, 从而调节免疫力, 就有可能自我治疗, 这为治疗炎性肠病提供了一个新思路。Hanage 等人在动物实验上的结果表明, 炎性肠病患者的体内双歧杆菌等菌株, 可通过抑制异常的 T 细胞活化, 降低 IFN- γ 及单核细胞趋化蛋白-1 水平, 阻止 CD4 + CD45 R^{Bhigh} T 细胞介导的炎性肠病[6]。实验表明, 使用健康人的粪便移植可以缓解炎性肠病, 与使用双歧杆菌、乳酸菌和其他益生菌的效果一样[7]。

3. 肠道微生物与糖尿病的发病机制

1) 国内外已经有大量的研究证明了糖尿病与肠道微生物之间的关系是密不可分的。最近研究发现, I 型糖尿病可能与肠道菌群的分布和结构变化有关。某些产丁酸盐和产乳酸盐的细菌可能会受到 B 细胞的自身免疫的影响。通过分析患有 I 型糖尿病儿童肠道菌群的构成, 与正常儿童的肠道菌群对比, 发现患有 I 型糖尿病儿童的肠道菌群中双歧杆菌和产乳酸盐、丁酸盐的细菌数量下降, 然而拟杆菌的数目与正常儿童相比是增多的[8]。

2) 研究表明肠道菌群紊乱的现象同时也存在于 II 型糖尿病患者中。通过对 II 型糖尿病患者和正常人群的肠道菌群进行分析, 发现在 II 型糖尿病患者的肠道菌群中梭状芽胞杆菌与厚壁菌的数量明显减少, 而拟杆菌属和变形菌门、普雷沃氏菌的数量增多, 拟杆菌门/厚壁菌门的比例增高, 其中变形菌门细菌的数量与血糖的高低呈正相关。通过对 II 型糖尿病患者的肠道菌群进行全基因组分析, 发现 II 型糖尿病患者的肠道菌群存在中度失调的情况, 一些机会致病菌的数量增多, 比如硫酸盐还原菌和黏液素降解菌, 而一些产丁酸盐的细菌数量下降, 比如粪便杆菌和罗斯氏菌[9]。

3) 糖尿病的发病原因是因为胰岛素的变化, 而肠道菌群的改变可能引起胰岛素耐受, 改变胰岛素的耐受水平, 这个结果已经被许多研究学者证实。有学者同时用高脂饲料对无菌小鼠和正常小鼠进行饲喂, 结果表明正常小鼠有胰岛素抵抗, 而高脂饮食并不能影响无菌小鼠的胰岛素敏感性, 这表明在以高脂饮食为主要原因引起的胰岛素抵抗过程中有肠道菌群的参与[7]。

胰岛素抵抗是产生 II 型糖尿病的原因之一, 这说明机体需要分泌比正常状态下更多的胰岛素才能维持稳定水平。内毒素(LPS)是革兰阴性细菌细胞壁外膜的主要成分, 由革兰阴性菌溶解后释放, 进入到体内, 引发系统炎症反应。LPS 被释放入血循环后, 先与脂多糖结合蛋白(LBP)相结合, 然后再和其受体 CD14 结合, 构成 LPS-LBP-CD14 复合物, 激活 Toll 样受体 4(TLR-4), 引发炎症级联反应, 导致大量炎症因子的转录合成, 参与炎症反应和代谢性疾病的发生[10]。动物实验证明, 高脂饲料饲养的小鼠肠道菌群中含 LPS 的变形菌门细菌增多, 出现了炎症反应, 在对小鼠使用抗生素后, 发现抗生素改变了小鼠的肠道菌群, 革兰氏阴性菌的数量减少, 血清中的 LPS 水平下降, 提高了胰岛素的敏感性, 说明内毒素是产生胰岛素抵抗的媒介之一。

另外, 肠道菌群的紊乱可以引起体内的炎症发生。通过摄入食物中的饱和脂肪酸和胆固醇, 可以使肠道菌群的组成发生改变, 导致失调。肠道菌群的失调有利于降低可以产生具有抗炎特性的代谢物(短链脂肪酸)的细菌种类, 促进肠道内炎症免疫的变化。此外, 这些微生物变化可以触发先天免疫系统, 激活 TLRs 和 NLRs 受体或激活固有免疫细胞促进肠道内炎症[11]。分泌的炎症因子削弱肠道屏障, 增加肠道对管腔微生物或饮食成分的通透性。这些成分的渗漏加剧了肠道内固有免疫细胞和适应性免疫细胞群的炎症反应, 导致了机体处于低度慢性肠道炎症的状态。炎症细胞因子的释放也可以影响肠道细胞产生的胃肠激素, 进一步影响了降低全身血糖的效率。此外, 泄漏的管腔微生物和膳食成分进入循环诱导全身和代谢组织炎症。这些成分可以转运到肝脏, 使葡萄糖的产量增加, 加强了炎症反应、脂肪变性和胰岛

素抵抗[12]。内脏脂肪组织中也会流入肠道中的微生物和膳食成分,加剧了组织炎症的程度,提高胰岛素敏感性,进而增加游离脂肪酸(FFA)和促炎症反应。

国外的研究表明,通过补充短链脂肪酸可以改善血糖水平和胰岛素的敏感性,这提示我们,糖尿病可以通过肠道菌群所产生的短链脂肪酸影响宿主代谢的方式来治愈。乳酸菌和双歧杆菌等益生菌,能调节宿主的肠道菌群平衡,比如双歧杆菌可以改善高脂饲料小鼠的胰岛素分泌,使血糖平稳。实验证明服用益生元(可刺激细菌生长,对宿主产生有利影响的物质)可以提高肠道菌群中的双歧杆菌数量,减轻炎症反应的程度,提高糖耐量,改善胰岛素的分泌,为治疗糖尿病开辟了一条新的道路。

4. 肠道微生物与自身免疫性肝炎的发病机制

1) 自身免疫性肝炎是一种慢性免疫介导的炎症性肝病。研究表明自身免疫性肝炎的发生过程中有肠道菌群的参与,然而自身免疫性肝炎的致病途径仍需继续研究。肠道菌群是一个抗原库,可以激活免疫细胞,然后引发、加重或延长自身免疫性肝炎,这已在实验和人类自身免疫性肝炎的临床表现中得到证实。

2) 研究表明,人体微生态的平衡对自身免疫性肝炎有影响。与正常人群相比,自身免疫性肝炎患者体内的乳酸杆菌和双歧杆菌的数量呈降低的趋势,而大肠杆菌和粪肠球菌的数量显著的增加。肠道微生态的平衡维持了人机体的稳态,每个菌群之间的数量与比例是相对衡定的,互相制约与平衡,若一部分出现了问题,则会影响整个机体的平衡,引发相关疾病[13]。

3) 肠道菌群的失调是引发自身免疫性肝炎的原因之一。肠道菌群主要通过两条途径导致了自身免疫性肝炎:一方面,共生细菌的减少可能会使肠道致病性或免疫原性微生物种群增殖并产生配体激活 TLRs 和 NLRs,激活转录因子核因子 κ B(NF- κ B),促进巨噬细胞产生炎症细胞因子。另一方面,菌群失调也可产生短链脂肪酸,内毒素脂多糖(LPS),并且细菌也可以作为抗原配体,减弱肠粘膜的紧密链接,使肠道内的内毒素转运到肠道外,通过门静脉送到肝脏[14]。肝内细菌配体激活肝细胞、窦上皮细胞、Kupffer 细胞和肝星状细胞内的 Toll 样受体,产生促炎性细胞因子和活性氧,损伤肝细胞[15]。肝细胞的 TLRs 受体可以提高 CD4 淋巴细胞对细菌配体和类似细菌配体的自身抗原的敏感性。同时,细菌配体和肠源性内毒素能激活 NLR 受体,引起肝细胞的炎症。

半胱天冬酶是这两种途径的共同产物,它可通过促进白细胞介素 IL-1 β 和 IL-18 的释放引起组织损伤和免疫应答,增加肝脏炎症和肝损伤的程度,从而更加容易导致自身免疫和肝纤维化的发生[16]。肠道内的 Toll 样受体能识别与宿主抗原交叉反应的 T 辅助淋巴细胞的分子相关模式和分子亚群(分子模拟)。活化肠源性淋巴细胞迁移到淋巴结和肠源性细菌抗原作用于肠外[17]。在炎症反应过程中会形成肝细胞和肝星状细胞,而这些细胞又可以驱动由炎症和免疫介导的纤维化反应。

4) 目前已经有关于通过调整肠道菌群的分布与构成的方法来治疗自身免疫性肝炎的报道。随着对肠道菌群研究的深入,阐明肠道菌群和免疫介导的自身免疫机制之间的关系,将会为治疗自身免疫性肝炎将开辟新的方法。另外,肠道细菌的调控方法比传统的疗法更简单有效。肠道内的单个细菌可以通过饮食操纵、设计益生菌、补充维生素、抗生素,降低肠道通透性,阻断信号通路的分子干预等方式减少促炎细胞因子的产生,限制不利的基因表达并增强肠屏障的完整性,可能会成为补充传统免疫抑制治疗的辅助疗法[18]。总之,通过对肠道微生物的研究来治疗自身免疫性肝炎是可行的。

5. 肠道微生物与痛风的发病机制

1) 痛风是由于体内的异常的嘌呤代谢形成大量尿酸,造成体内长时间处于高尿酸血症状态,从而导致尿酸盐在关节处沉积导致的一种免疫代谢性疾病。痛风也与肠道菌群的多样性有关,痛风患者的肠道菌群与健康人存在明显的差异。通过使用 16S rRNA 测序的方法分析肠道菌群的结构组成,痛风患者的

肠道菌群 α 多样性与健康人群比较有显著降低, 与年龄等其他因素无关, 这表明肠道菌群参与了痛风的发病过程[19]。

2) 通过对痛风肠道菌群全基因组测序分析痛风病相关的微生物种类和基因, 结果发现痛风患者的普拉梭菌、丁酸菌和梭状芽孢杆菌的数量与健康人群相比是明显减少的, 而痛风患者体内的拟杆菌属在肠道中显著富集。痛风患者肠道菌群的高度分化提供了一个可以通过肠道菌群来诊断是否患有痛风。基于细菌 16sRNA 的测序结果表明, 拟杆菌、*Holdemania*、*Anaerotruncus* 和其他几种细菌与痛风病呈正相关, 而痛风患者肠道内的普氏粪杆菌、粪肠球菌和瘤胃球菌数量是下降的, 这与全基因组测序结果一致, 这揭示了一些潜在的细菌群落可能与痛风有密切联系[12]。因为细菌的种类与痛风有关系, 所以可以根据这些潜在的细菌菌落的相对丰度来辨别是否患有痛风。

3) 肠道菌群与痛风的发病活动之间存在紧密的联系。一方面, 通过痛风指数网络发现, 粪拟杆菌和木糖降解拟杆菌富集于痛风患者体内, 在过去的研究中, 拟杆菌是公认的炎症肠病的一个生物标志物, 通过粪拟杆菌产生的 *ompW* 蛋白是与炎症肠病相关的免疫应答的一个对象, 因此丰富了痛风患者肠道内的粪拟杆菌, 从而潜移默化地引起严重的免疫反应[20]。据报道, 普氏粪杆菌的大量减少具有抗炎的特性, 揭示了痛风患者丁酸合成降低。丁酸在肠道内的保护机制包括提供营养, 促进肠黏膜的生长和修复, 增强肠道免疫功能, 促进益生菌的生长并抑制致病菌, 从而减少许多由丁酸合成引起的生理学疾病[21]。

另一方面, 黄嘌呤脱氢酶可降低痛风患者体内的嘌呤, 而尿囊素酶可以降低痛风患者排泄的尿酸尿素。因此, 肠道菌群与痛风发病的活动之间的联系可能是过于丰富的黄嘌呤脱氢酶和肠道菌群的相对缺乏可能积累了更多的尿酸, 加重痛风症状[22]。

慢性低度炎症的发病主要原因之一是肠道菌群紊乱诱导发生了代谢性内毒素血症。据报道, 痛风患者肠道菌群的改变可以引起体内炎症, 如通过结合 GPR43 调节 T 细胞, IL-8, TNF- α 和 IL-1 β 的乙酸盐, 通过 HIF-1 α 诱导 IL-1 β 的琥珀酸和调节 T 细胞活化的葡萄糖, 痛风患者体内的丙氨酸调节炎症因子的表达, 如 IL-6, IL-8 和 TNF- α 等[23]。近年来, 大量文献报道肠道菌群涉及能量代谢等身体活动, 肠道菌群与高尿酸血症、痛风、糖尿病等代谢性疾病联系密切, 这些疾病共同特点是都会出现全身性慢性低度炎症。研究表明, 炎症因子使肠粘膜通透性上升, 机体内脂多糖(LPS)增多, LPS 与受体 CD14 复合, 激活 Toll 样免疫细胞表面的受体 4(TLR4), 从而进一步增加慢性低度炎症的程度[24]。

4) 痛风的症状目前的检测具有滞后性, 而通过以上研究, 我们可以了解到痛风的肠道微生物在细菌分类群中发生了变化, 其中丰富了几种机会性病原体。同时, 痛风的代谢物可能会发生炎症, 嘌呤代谢和尿酸排泄紊乱。通过从粪便中提取的微生物群基于肠道宏基因组来诊断痛风的准确率为 81.7%, 比之前鉴定痛风的指标血尿酸具有更高的诊断灵敏度。因此, 我们可以用痛风菌群指数来诊断痛风。丁酸的微生物代谢水平下降是 2 型糖尿病, 痛风这两种代谢性疾病共同的特征[14]。从这两种慢性疾病的患者中观察到普拉梭菌和丁酸生物合成抑制还原十分相似, 这揭示了将普拉梭菌作为肠道健康指标的巨大潜力, 同时也为将来治疗痛风等代谢性疾病提供了一个新的切入点。

另外, 服用抗生素或益生菌可以有效的降低循环系统中内毒素水平, 避免药物代谢紊乱。通过调节肠道菌群, 使外周血中 LPS 水平降低, 可能为治疗痛风等代谢性疾病提供了一个新的方向。

6. 结论

综上所述, 肠道微生物在代谢性疾病等疾病中起至关重要的作用。尽管其临床表现的症状不同, 但是其发病诱导机理基本上相同的, 即肠道菌群紊乱产生一些代谢产物, 通过 TLRs 和 NLRs, 激活系统产生趋化因子和促炎细胞因子, 直接增加肠上皮细胞通透性, 这使得细菌和细菌产品, 包括 LPS, 穿过屏障进入肠道粘膜固有层, 进入全身循环, 引起系统性疾病。最近几年, 对肠道菌群与代谢疾病之间关

系的研究越来越深入,明确了肠道菌群通过肠粘膜和生物体免疫系统的相互作用影响疾病的发生和发展,但是某些具体的机理仍不清楚。越来越多的许多研究都证实了,肠道微生态的异常是导致多种免疫代谢性疾病的原因之一。随着研究的深入,利用肠道菌群手段可以检测手段和治疗方法,将会为自身免疫性肝炎、炎性肠病、痛风,糖尿病等疾病的诊断和治疗提供了新的策略和方法,可实现无痛医疗,天然,绿色,无害的治疗理念,造福人类。

基金项目

山东省现代农业特种经济动物产业创新团队项目(SDAIT-21-13);山东省高等学校优势学科人才团队培育计划。

参考文献

- [1] 周翔, 夏先明. 肠道微生态与胰腺炎的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(2): 222-228.
- [2] 郑连鹏, 吕宗舜, 张洁, 等. 中国大陆地区炎症性肠病肠外表现的汇总分析[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(21): 2217-2220.
- [3] Vieira, S.M., Pagovich, O.E. and Kriegel, M.A. (2014) Diet, Microbiota and Autoimmune Diseases. *Lupus*, **23**, 518-526. <https://doi.org/10.1177/0961203313501401>
- [4] Sassone-Corsi, M., Nuccio, S.P., Liu, H., et al. (2016) Microcins Mediate Competition among Enterobacteriaceae in the Inflamed Gut. *Nature*, **540**, 280-283. <https://doi.org/10.1038/nature20557>
- [5] Abou-Donia, M.B., El-Masry, E.M., Abdel-Rahman, A.A., et al. (2008) Splenda Alters Gut Microflora and Increases Intestinal p-Glycoprotein and Cytochrome p-450 in Male Rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, **71**, 1415-1429. <https://doi.org/10.1080/15287390802328630>
- [6] Hanage, W.P. (2014) Microbiology: Microbiome Science Needs a Healthy Dose of Scepticism. *Nature*, **512**, 247-248. <https://doi.org/10.1038/512247a>
- [7] Stappenbeck, T.S. and Virgin, H.W. (2016) Accounting for Reciprocal Host-Microbiome Interactions in Experimental Science. *Nature*, **534**, 191-199. <https://doi.org/10.1038/nature18285>
- [8] Shao, T., Shao, L., Li, H., et al. (2017) Combined Signature of the Fecal Microbiome and Metabolome in Patients with Gout. *Frontiers in Microbiology*, **8**, 268. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00268>
- [9] Rieder, R., Wisniewski, P.J., Alderman, B.L., et al. (2017) Microbes and Mental Health: A Review. *Brain, Behavior, and Immunity*, **66**, 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.016>
- [10] Patterson, E., Ryan, P.M., Cryan, J.F., et al. (2016) Gut Microbiota, Obesity and Diabetes. *Postgraduate Medical Journal*, **92**, No. 1087.
- [11] Leach, J. (2013) Gut Microbiota: Please Pass the Microbes. *Nature*, **504**, 33. <https://doi.org/10.1038/504033c>
- [12] Costello, E.K. and Relman, D.A. (2014) Population Health: Immaturity in the Gut Microbial Community. *Nature*, **510**, 344-345. <https://doi.org/10.1038/nature13347>
- [13] 沈烽, 范建高. 肠道菌群及宏基因组学与非酒精性脂肪性肝病研究现状[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(11): 811-814.
- [14] González-Lama, Y. and Gisbert, J.P. (2016) Monitoring Thiopurine Metabolites in Inflammatory Bowel Disease. *Frontline Gastroenterology*, **7**, 301-307.
- [15] Ehrenberg, R. (2015) Urban Microbes Come out of the Shadows. *Nature*, **522**, 399-400. <https://doi.org/10.1038/522399a>
- [16] Czaja, A.J. (2016) Factoring the Intestinal Microbiome into the Pathogenesis of Autoimmune Hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 9257-9278. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i42.9257>
- [17] Abhishek, A. and Doherty, M. (2017) Incident Gout and Erectile Dysfunction: Is Hyperuricaemia the Elephant in the Room? *Arthritis Research & Therapy*, **19**, 184. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1394-x>
- [18] Wild, S. (2016) Quest to Map Africa's Soil Microbiome Begins. *Nature*, **539**, 152. <https://doi.org/10.1038/539152a>
- [19] Guo, Z., Zhang, J., Wang, Z., et al. (2016) Intestinal Microbiota Distinguish Gout Patients from Healthy Humans. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 20602. <https://doi.org/10.1038/srep20602>
- [20] Sonnenburg, J.L. (2015) Microbiome Engineering. *Nature*, **518**, S10. <https://doi.org/10.1038/518S10a>

-
- [21] Kahrstrom, C.T., Pariente, N. and Weiss, U. (2016) Intestinal Microbiota in Health and Disease. *Nature*, **535**, 47. <https://doi.org/10.1038/535047a>
- [22] Gianfaldoni, S., Gianfaldoni, R., Tchernev, G., *et al.* (2017) Asymptomatic Papules and Subcutaneous Nodules as First Sign of Gout. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **5**, 511-514. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.129>
- [23] Yang, J.-Y. and Kweon, M.-N. (2016) The Gut Microbiota: A Key Regulator of Metabolic Diseases. *BMB Reports*, **49**, 536-541. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2016.49.10.144>
- [24] Tullis, P. (2016) The Man Who Can Map the Chemicals All over Your Body. *Nature*, **534**, 170-172. <https://doi.org/10.1038/534170a>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2327-0810, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: amb@hanspub.org