

综述

骨质疏松症与肠道菌群间联系的研究进展

李子林¹, 顾文钦^{2#}, 沈 恬^{1#}

1. 上海交通大学公共卫生学院, 上海 200025; 2. 上海市徐汇区枫林街道社区卫生服务中心, 上海 200032

[摘要] 骨质疏松症是中老年人群中预后较差的疾病之一, 为正常骨转换过程紊乱的结果。目前较多研究表明骨转换与人体内微生物环境息息相关。人体内最多的微生物群存在于肠道中, 在机体正常生理活动中扮演着重要角色, 起着营养、代谢、免疫及屏障等重要作用。肠道微生物可通过一系列过程调节内分泌及免疫应答, 从而影响机体内骨转换的进行。文章简要回顾了目前有关肠道微生物影响机体内骨转换过程的研究, 通过探讨骨质疏松症与肠道微生物间联系, 为骨质疏松症的治疗提供新思路。

[关键词] 骨质疏松症; 骨转换; 肠道微生物

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.10.020 **[中图分类号]** R589.5 **[文献标志码]** A

Advances in research on relationship between osteoporosis and intestinal microbe

Li Zi-lin¹, GU Wen-qing^{2#}, SHEN Tian^{1#}

1. Shanghai Jiao Tong University School of Public Health, Shanghai 200025, China; 2. Fenglin Street Community Health Service Center, Xuhui District, Shanghai, Shanghai 200032, China

[Abstract] Osteoporosis, one of the severest diseases in the middle-aged and elderly population, is the result of the disorder of the normal bone turnover process. At present, many studies have shown that bone turnover is closely related to the microbial environment in the human body. The largest microbiota in the human body exists in the intestine and plays an important role in the normal physiological activities of the body, such as nutrition, metabolism, immunity and barrier. Intestinal microbe can regulate endocrine and immune system through a series of processes, thereby affecting the process of bone turnover in the body. This article briefly reviews the current research about the effects of intestinal microbe on the process of bone turnover in the body. It is expected to provide new ideas for the treatment of osteoporosis by exploring the relationship between osteoporosis and intestinal microbe.

[Key words] osteoporosis; bone turnover; intestinal microbe

骨质疏松症是一类代谢性骨骼疾病, 为正常骨转换过程紊乱的结果。在正常成年人体内, 骨转换这一过程通过骨形成成骨细胞和骨吸收破骨细胞的分化、激活及凋亡保持平衡。骨质疏松症通常表现为骨量和骨密度的降低, 以及骨组织微结构的改变^[1]。这些改变通常会导致骨脆性降低, 严重者可引起骨折, 为老年人死亡的主要原因之一^[2]。与骨质疏松症相关的因素有很多, 包括年龄、性别、停经等^[3]。饮食因素也不可忽视, 例如钙及维生素D摄入量不足同样可导致骨质疏松症^[4]。在老年人中, 运动量减少亦可使患病风险增加^[5]。某些研究指出, 甲状腺功能及其激素分泌与骨质疏松症等骨骼疾病有密切联系^[6]。

肠道微生物群为人体内重要生态系统。据某测序结果显示, 肠道菌群基因数约为人体的150倍^[7]。肠道菌群可视作体内一个多细胞器官^[8], 在紊乱时可引发一系列疾病, 例如: 内分泌系统紊乱引发的肥胖和糖尿病^[9], 免疫

系统紊乱引发的红斑狼疮^[10]、类风湿性关节炎、炎症性肠病和多发性硬化症^[11], 动脉粥样硬化等心血管疾病^[12-13], 以及脑卒中等神经系统疾病^[14]。

近年来多项研究表明, 肠道微生物可引起骨骼发育异常, 从而导致骨质疏松症。本文综述近年来有关肠道菌群与骨质疏松症间关系的研究, 希冀为骨质疏松症的治疗提供更多思路。

1 肠道微生物影响远端器官机制

1.1 肠道微生物概述

在我们日常生活中, 各方面都离不开微生物。人体内同样存在着众多微生物, 例如真菌和细菌等, 它们分布于皮肤、口腔、鼻腔及肠道等部位。人体内菌群数量及种类繁多, 经测量, 大量微生物存在于人体内, 数量远远超过

[基金项目] 国家自然科学基金 (71603167) (National Natural Science Foundation of China, 71603167)。

[作者简介] 李子林 (1998—), 男, 本科生; 电子信箱: lzl9841@outlook.com。

[通信作者] 沈 恬, 电子信箱: pedyshe@126.com; 顾文钦, 电子信箱: flsqkf@163.com。# 为共同通信作者。

人体自身细胞。其中,最多且最重要的一部分菌群集中在肠道内^[15],扮演着人体正常生命活动中各种不可或缺的角色,例如分泌日常所需营养物质^[16]、从食物中摄取营养和能量^[17]、代谢^[18]、先天和适应性免疫的调节^[19]以及屏障作用^[20]。人体内微生物菌群通常是在出生时经阴道内微生物定植获得,在胎儿时期经外界刺激后逐渐稳定^[21]。在成人体内,肠道菌群已趋于动态平衡,当某一刺激作用于人体时,菌群数量及种类可能存在波动,但这种变化多为一次性,通常在原刺激解除后可恢复。一些研究表明,在人体内大部分菌群相对个体都是独一无二的,因此可利用肠道菌群这一特点探究不同个体间菌群组成差异或相似之处是否与某些疾病相关^[22]。

1.2 肠道微生物影响远端器官机制

可将远离肠道的器官统称为远端器官,例如骨骼、心脏及大脑等。肠道微生物影响远端器官的机制可大致分为3类:调节肠上皮细胞对营养素的吸收,调节黏膜和全身免疫系统,微生物通过肠道屏障的信号转导^[23]。

1.2.1 肠道微生物调节肠上皮细胞吸收营养素的过程 微生物的组成可改变机体肠上皮细胞对营养素以及对热量的吸收,且微生物还可以通过调节机体合成维生素来调节机体代谢状况。肠道微生物的代谢活动主要是结肠代谢中膳食纤维中碳水化合物的发酵,由此产生短链脂肪酸,一方面可为结肠上皮细胞提供能量,另一方面也可作为糖异生和脂肪合成的底物。其他代谢作用包括胆汁酸的转化和氨基酸吸收的增加等^[18]。肠道中的细菌主要依靠分解在上消化道未消化完全的食糜来维持代谢,糖化细菌发酵产生的通常是有益的代谢物,但是如果可供分解的碳水化合物不足,肠道菌群就会转而分解其他替代的产能营养素,从而产生对人类健康有潜在危害的其他代谢物^[24]。肠道菌群合成的维生素,例如叶酸、四氢叶酸、硫胺素、烟酸、泛酸和维生素K等,在人体内具有广泛作用^[21]。肠道内菌群可合成在凝血功能中发挥重要作用的维生素K。在饮食中没有提供维生素K的无菌鼠中凝血酶原水平较低,并且伴有出血倾向;作为对照,饮食中没有提供维生素K的正常鼠凝血酶原水平正常,且无出血倾向^[25]。Le Blanc等^[16]在人群中也发现,受试者体内肠道提取菌群可参与合成脱氧木酮糖-5-磷酸(硫胺素和吡哆醛的前体)的各种相邻类聚簇,具有丰富的代谢能力。

1.2.2 肠道微生物调节黏膜和全身免疫系统的机制 微生物在免疫系统发育过程中也起着重要作用,微生物的代谢物或是微生物与免疫细胞的直接接触,均可以刺激免疫系统的成熟与活化,以及B细胞和T细胞的分化。有

实验证明,在生命发育前期,体内菌群的变化或缺失会引发II型超敏反应。体内菌群可促进肠道中辅助T细胞17(helper T cell 17, Th17)和调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)的分化,同时Tregs也会通过诱导视黄酸相关孤儿受体 γ t(retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor γ t, ROR γ t)的生成而促进Th17的分化。在ROR γ t阳性Tregs细胞缺失的情况下,与Th2相关的病理活动会相应增强。由此可知,肠道微生物通过Th17和ROR γ t阳性的Tregs细胞来调节II型超敏反应,从而平衡肠道黏膜表面的免疫反应^[26]。同时,肠道内共生菌群可填充肠道壁龛并与外来菌群进行竞争,从而减小外来菌群对机体内环境的影响,其代谢物也可以通过激活免疫系统抑制外来菌群的生长发育。

1.2.3 肠道微生物通过肠道屏障的信号转导 微生物分子模式(microbiome-associated molecular patterns, MAMP),是肽聚糖、鞭毛蛋白、脂多糖和微生物的核酸结构,可被模式识别受体识别。在体循环中,MAMP可进入循环内,从肠道分布到机体各部,从而与受体结合引起相关免疫应答反应。这些模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)包括表面或内体膜相关Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)和C型凝集素受体,以及核苷酸结合寡聚化结构域蛋白受体,视黄酸诱导基因蛋白I受体和DNA传感器^[27]。PRR信号转导依赖于细胞内衔接子,其中研究最多的是MyD88,该内衔接子是除TLR3之外其余TLR的下游分子。暴露于MAMP的细胞中的PRR信号转导会导致一些细胞中主要组织相容性复合体和共刺激分子上调,特别是抗原呈递细胞,以及一些可以增强对T细胞抗原传递信号的内皮细胞和上皮细胞^[28]。骨细胞上存在许多先天免疫受体,包括TLR,可与MAMP结合并影响骨重建^[29]。

2 肠道微生物对于骨转换的影响机制

2.1 机体内骨骼发育机制

在人体中,骨主要由胶原蛋白和磷酸钙组成,其功能是移动、支撑和保护各种器官。骨发育可分为膜内骨化和软骨内骨化2个过程。膜内骨化开始于间充质细胞渐密集,并分裂分化为骨原细胞,其中部分骨原细胞增大,成为成骨细胞;成骨细胞分泌类骨质,并被包埋其中,成为骨细胞;继而类骨质钙化成骨基质,形成最早出现的骨组织。新形成的骨组织表面始终有成骨细胞或骨原细胞附着,它们向周围成骨,逐渐形成初级骨小梁构成初级骨松质。随后,初级骨松质周围的间充质分化为骨膜,此后即进入生长与改建阶段。与膜内骨化不同,软骨内骨

化发生在预先形成的软骨雏形的基础上,使软骨逐步被替换为骨。生理性骨转换可分为两个阶段:骨塑建及骨重建。其中,成骨细胞和破骨细胞是影响骨重建过程的2种主要骨细胞。实验^[30]表明,核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)可诱导造血干细胞向破骨细胞分化。破骨细胞骨吸收和成骨细胞骨形成之间存在一定平衡,而大多数骨骼疾病来源于这种平衡的紊乱,包括骨质疏松症、多发性骨髓瘤和癌症转移等^[31]。

2.2 肠道微生物影响骨转换的机制

肠道微生物影响骨转换的机制可分为2类:调节内分泌和调节免疫应答^[32]。

肠道微生物可通过调节内分泌系统激素分泌来控制骨骼发育,其产生的短链脂肪酸可直接促进破骨细胞的产生。间接地,肠道微生物通过抑制性甾体激素的生成促进RANKL、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)及白介素-17(interleukin 17, IL-17)的产生,或是通过促进外源性促肾上腺皮质激素的生成抑制机体对钙的吸收,这2种途径可同时促进破骨细胞的产生^[33]。肠道微生物菌群可影响体内血清素(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的表达^[34],而5-HT在机体骨骼发育中占有重要地位。5-HT可分为中枢性和外周性2类:中枢性5-HT可作为神经递质,通过钙调蛋白激酶依赖性信号转导来增加骨量,外周性5-HT通过5-HT受体1B和环磷腺苷效应元件结合蛋白抑制成骨细胞增殖,从而降低骨密度和骨形成这一过程^[35]。

同时,肠道微生物也可通过刺激免疫系统来控制骨骼发育。肠道微生物及其代谢物可直接刺激骨髓细胞分化为破骨细胞,也可通过Th细胞促进RANKL生成或通过影响内分泌系统促进RANKL及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等炎症因子生成,从而促进破骨细胞产生。当微生物或其代谢物刺激调节T细胞或B细胞时,也可通过促进Foxp3阳性调节T细胞或骨保护素(osteoprotegerin, OPG)的生成抑制破骨细胞的产生^[36]。免疫细胞可通过促进破骨细胞诱导因子、RANKL或其他活性因子的释放来影响骨重建^[37]。

2.3 肠道微生物与骨质疏松症间关系研究进展

目前,有关肠道微生物影响骨转换过程实验较多,证明其在骨转换中扮演着重要角色。

在一项前瞻性队列研究中,Anantharaju等^[38]发现腰椎和股骨颈部位的骨质流失与肠道细菌过度生长有关,表明

肠道微生物群过度生长可能是骨质减少/骨质疏松症的重要因素。之后,有研究^[39]又进一步验证了这一结果。Li等^[33]发现在无菌小鼠中,性类固醇的缺失未能导致破骨细胞生成因子的增加,并刺激骨吸收导致骨小梁丢失,而在正常小鼠中性类固醇缺失往往会导致这一结果,说明肠道菌群与骨小梁丢失以及骨质疏松有较大关联性。Sjogren等^[8]报道,与常规饲养的小鼠相比,7周龄雌性无菌小鼠的骨密度增加,破骨细胞数量减少。Neish等^[40]证明在无毒沙门菌株中,可通过抑制人核因子 κ B的产生,从而抑制肠上皮细胞中炎症细胞因子的产生。在无菌小鼠体内,存在对卵清蛋白(ovalbumin, OVA)的口服耐受不敏感;Sudo等^[41]发现,在将断奶前肠道微生物群的某单一成分引入新生小鼠后,小鼠对OVA的口服耐受不敏感解除。由于雌激素缺乏,停经后女性多容易出现骨质疏松症,而卵巢切除术可模拟雌激素缺乏环境,因此将行卵巢切除术后小鼠作为停经模型。研究发现,在利用罗伊氏乳杆菌处理小鼠时,骨吸收标记物的水平降低并且破骨细胞形成受到抑制^[42],同时炎症细胞因子TNF- α 和IL-1的表达降低,OPG水平上升^[8]。对于其他乳杆菌菌株,例如鼠李糖乳杆菌和副干酪乳杆菌等,也观察到类似的结果^[33, 43-44]。研究^[45]发现,通过在食物内添加抗生素,可调节肠道菌群从而促进机体生长及骨骼发育。在无菌小鼠体内,与骨骼发育相关的5-HT含量较低,但在引入某特定大肠杆菌后5-HT含量上升^[46]。

3 结语

机体内肠道菌群的重要性不可忽视,尤其是与骨质疏松症有关联的肠道菌群值得我们给予更多关注。虽然目前有关各地居民肠道菌群与骨质疏松症间关系报道较多,肠道菌群的确可影响骨代谢,但肠道菌群组成在不同地区居民间相差较大,因此研究本地居民肠道菌群组成与骨质疏松症之间的联系具有重要意义。肠道菌群在日常生活中相对比较稳定,如饮食、生活环境及身体状况等因素不变的情况下,菌群变动较小。目前,利用肠道微生物作为靶点治疗相关疾病的报道也日趋增多。由于粪便可直观反映肠道内菌群状态,可设计实验采集骨质疏松症患者与相同生活环境下正常人群的粪便,进行菌群的分离培养,进而利用16S rRNA测序分析等基因测序方法观察两者间菌群种类一致性或差异性。通过对比骨质疏松症患者与正常人群肠道内菌群,可为基于肠道菌群的骨质疏松症治疗研究提供理论基础。期待在不远的将来对肠道菌群的研究可推动骨质疏松症的治疗与预防工作,降低骨质疏松症的患病率,改善骨质疏松症患者的预后。

参·考·文·献

- [1] Marini F, Cianferotti L, Brandi ML. Epigenetic mechanisms in bone biology and osteoporosis: can they drive therapeutic choices?[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8): 1329.
- [2] Bliuc D, Nguyen ND, Alarkawi D, et al. Accelerated bone loss and increased post-fracture mortality in elderly women and men[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(4): 1331-1339.
- [3] Papaioannou A, Kennedy CC, Cranney A, et al. Risk factors for low BMD in healthy men age 50 years or older: a systematic review[J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(4): 507-518.
- [4] Gerber LM, Bener A, Al-Ali HM, et al. Bone mineral density in midlife women: the Study of Women's Health in Qatar[J]. *Climacteric*, 2015, 18(2): 316-322.
- [5] Muir JM, Ye C, Bhandari M, et al. The effect of regular physical activity on bone mineral density in post-menopausal women aged 75 and over: a retrospective analysis from the Canadian multicentre osteoporosis study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14: 253.
- [6] Bassett JH, Williams GR. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance[J]. *Endocr Rev*, 2016, 37(2): 135-187.
- [7] 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.
- [8] Sjogren K, Engdahl C, Henning P, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(6): 1357-1367.
- [9] Harsch IA, Konturek PC. The role of gut microbiota in obesity and type-2 and type 1 diabetes mellitus: new insights into "old" diseases[J]. *Med Sci*, 2018, 6(2): 32.
- [10] Luo XM, Edwards MR, Mu Q, et al. Gut Microbiota in human systemic lupus erythematosus and a mouse model of lupus[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2018, 84(4): e02288-17.
- [11] Forbes JD, Domselaar GV, Bernstein CN. The gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7(19032): 1081.
- [12] Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease[J]. *Circ Res*, 2017, 120(7): 1183-1196.
- [13] Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 845.
- [14] Winek K, Dirnagl U, Meisel A. The gut microbiome as therapeutic target in central nervous system diseases: implications for stroke[J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(4): 762-774.
- [15] Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract[J]. *Annu Rev Microbiol*, 1977, 31: 107-133.
- [16] Le Blanc JG, Milani C, de Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2013, 24(2): 160-168.
- [17] Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(13): 1546-1558.
- [18] Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism[J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 242-249.
- [19] Slack E, Hapfelmeier S, Stecher B, et al. Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism[J]. *Science*, 2009, 325(5940): 617-620.
- [20] Kamada N, Chen GY, Inohara N, et al. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(7): 685-690.
- [21] Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography[J]. *Nature*, 2012, 486(7402): 222-227.
- [22] Nagpal R, Yadav H, Marotta F. Gut microbiota: the next-gen frontier in preventive and therapeutic medicine?[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2014, 1: 15.
- [23] Hernandez CJ, Guss JD, Luna M, et al. Links between the microbiome and bone[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(9): 1638-1646.
- [24] Boyd SD, Liu Y, Wang C, et al. Human lymphocyte repertoires in ageing[J]. *Curr Opin Immunol*, 2013, 25(4): 511-515.
- [25] Gustafsson BE, Daft FS, McDaniel EG, et al. Effects of vitamin K-active compounds and intestinal microorganisms in vitamin K-deficient germfree rats[J]. *J Nutr*, 1962, 78(4): 461-468.
- [26] Ohnmacht C, Park JH, Cording S, et al. MUCOSAL IMMUNOLOGY. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR γ T cells[J]. *Science*, 2015, 349(6251): 989-993.
- [27] Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity[J]. *Immunity*, 2011, 34(5): 637-650.
- [28] Alegre ML, Leemans J, Le Moine A, et al. The multiple facets of toll-like receptors in transplantation biology[J]. *Transplantation*, 2008, 86(1): 1-9.
- [29] Ma N, Guo P, Zhang J, et al. Nutrients mediate intestinal bacteria-mucosal immune crosstalk[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 5.
- [30] Sun Y, Chen X, Chen Z, et al. Neuropeptide FF attenuates RANKL-induced differentiation of macrophage-like cells into osteoclast-like cells[J]. *Arch Oral Biol*, 2015, 60(2): 282-292.
- [31] Wang Y, Li YP, Paulson C, et al. Wnt and the Wnt signaling pathway in bone development and disease[J]. *Front Biosci*, 2014, 19(3): 379-407.
- [32] Zhang J, Lu Y, Wang Y, et al. The impact of the intestinal microbiome on bone health[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2018, 7(3): 148-155.
- [33] Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6): 2049.
- [34] Ducy P, Karsenty G. The two faces of serotonin in bone biology[J]. *J Cell Biol*, 2010, 191(1): 7-13.
- [35] Yadav VK, Ryu JH, Suda N, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum[J]. *Cell*, 2008, 135(5): 825-837.
- [36] Charles JF, Ermann J, Aliprantis AO. The intestinal microbiome and skeletal fitness: connecting bugs and bones[J]. *Clin Immunol*, 2015, 159(2): 163-169.
- [37] Pacifici R. T cells, osteoblasts, and osteocytes: interacting lineages key for the bone anabolic and catabolic activities of parathyroid hormone[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1364(1): 11-24.
- [38] Anantharaju A, Klamut M. Small intestinal bacterial overgrowth: a possible risk factor for metabolic bone disease[J]. *Nutr Rev*, 2003, 61(4): 132-135.
- [39] Stotzer PO, Johansson C, Mellstrom D, et al. Bone mineral density in patients with small intestinal bacterial overgrowth[J]. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50(53): 1415-1418.
- [40] Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, et al. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I κ B- α ubiquitination[J]. *Science*, 2000, 289(5484): 1560-1563.
- [41] Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, et al. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction[J]. *J Immunol*, 2001, 159(4): 1739-1745.
- [42] Britton RA, Irwin R, Quach D, et al. Probiotic *L. reuteri* treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model[J]. *J Cel Physiol*, 2014, 229(11): 1822-1830.
- [43] Ohlsson C, Engdahl C, Fåk F, et al. Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92368.
- [44] Narva M, Nevala R, Poussa T, et al. The effect of Lactobacillus helveticus fermented milk on acute changes in calcium metabolism in postmenopausal women[J]. *Eur J Nutr*, 2004, 43(2): 61-68.
- [45] Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system[J]. *Nature*, 2011, 474(7351): 327-336.
- [46] Nzakizwanayo J, Dedi C, Standen G, et al. Escherichia coli Nissle 1917 enhances bioavailability of serotonin in gut tissues through modulation of synthesis and clearance[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17324.

[收稿日期] 2018-12-26

[本文编辑] 张慧俊

