

靶向基石菌种可恢复非酒精性脂肪肝中失调的产丁酸菌

吴顶峰^{1,2,#}, 刘蕾^{2,#}, 焦娜^{1,3,#}, 张一达⁴, 杨莉⁵, 田川², 兰平^{3,6},
朱立新^{3,6,7,*}, Rohit Loomba^{8,*}, 朱瑞新^{2,9,*}

¹浙江大学医学院附属儿童医院, 国家儿童临床医学研究中心; 中国, 浙江杭州, 310058

²同济大学生命科学与技术学院, 上海第十人民医院; 中国, 上海, 200072

³广东省胃肠病研究所, 广东省结直肠盆底病研究重点实验室; 中山大学附属第六医院; 中国, 广州, 510655

⁴哈佛大学医学院生物医学信息系; 美国, 波士顿, 02215

⁵生物治疗国家重点实验室, 四川大学华西医院, 协同创新中心; 中国, 四川成都

⁶中山大学附属第六医院结直肠外科; 中国, 广州, 510655

⁷纽约州立大学布法罗分校, 儿科消化疾病与营养中心; 美国, 纽约, NY14214

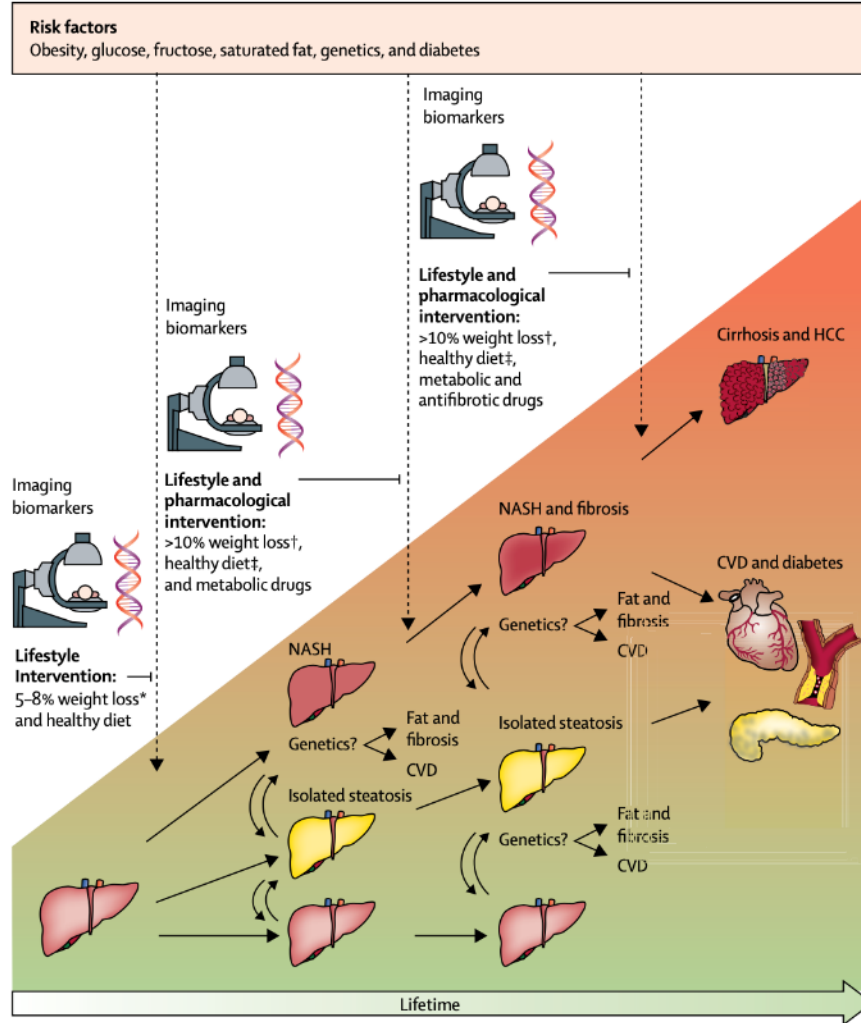
⁸美国加州大学圣地亚哥分校, 医学系胃肠病学和流行病学NAFLD研究中心; 美国, 加州, 92093

⁹上海仁东医学检验所有限公司研究院; 中国, 上海, 201318



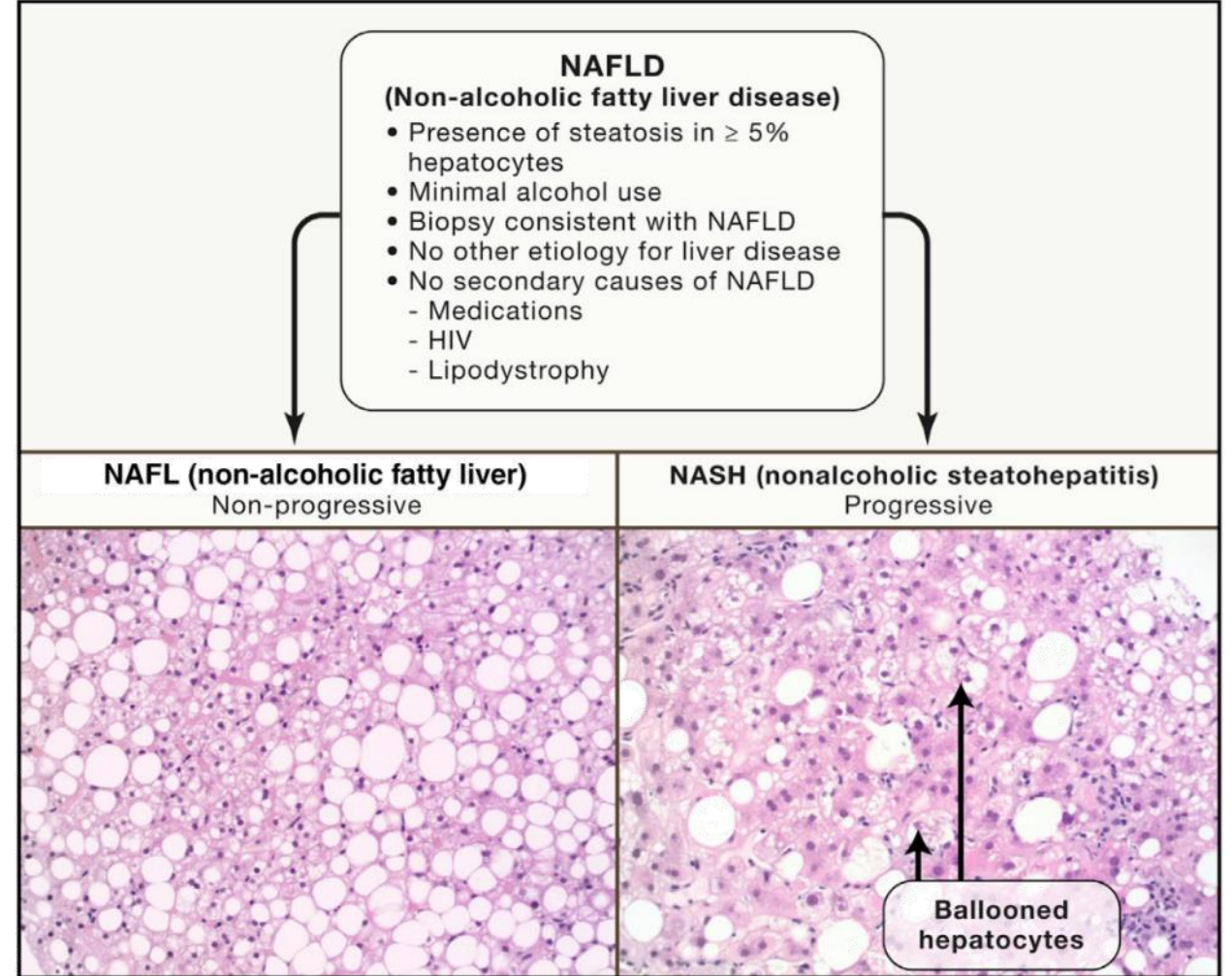
Wu, Dingfeng, Lei Liu, Na Jiao, Yida Zhang, Li Yang, Chuan Tian, Ping Lan, Lixin Zhu, Rohit Loomba, Ruixin Zhu. 2022. Targeting keystone species helps restore the dysbiosis of butyrate-producing bacteria in non-alcoholic fatty liver disease. *iMeta*. e61. <https://doi.org/10.1002/imt2.61>

非酒精性脂肪肝的自然史



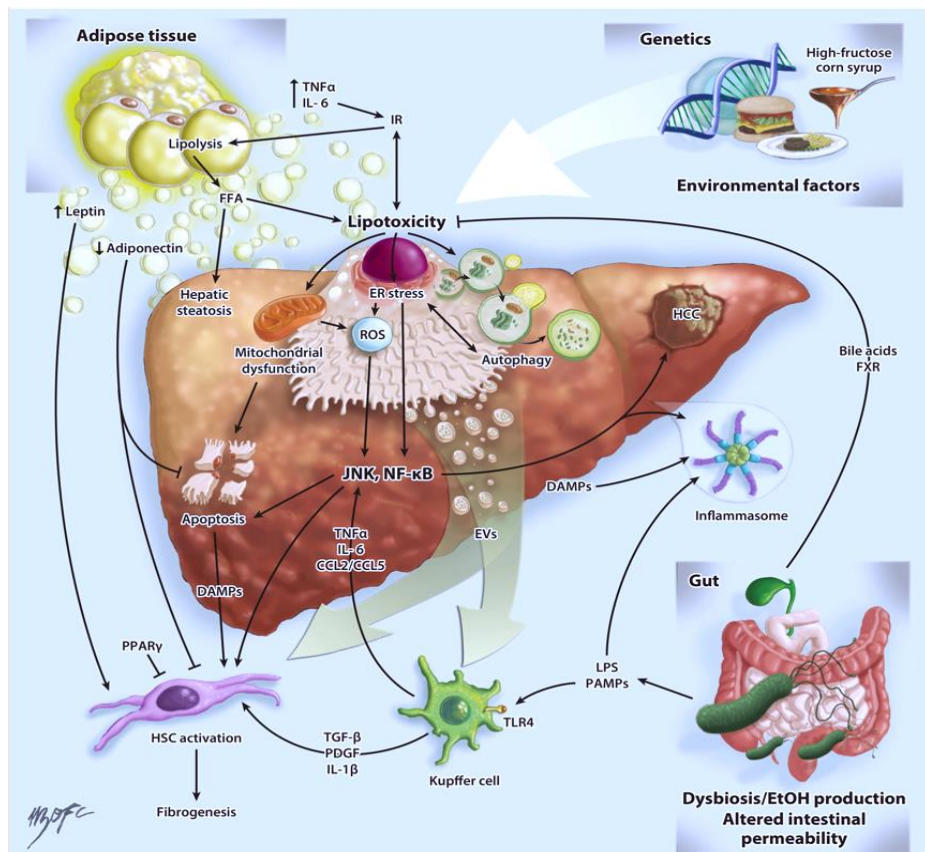
Stefan, N., et al. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2019.

非酒精性脂肪肝的镜下特征



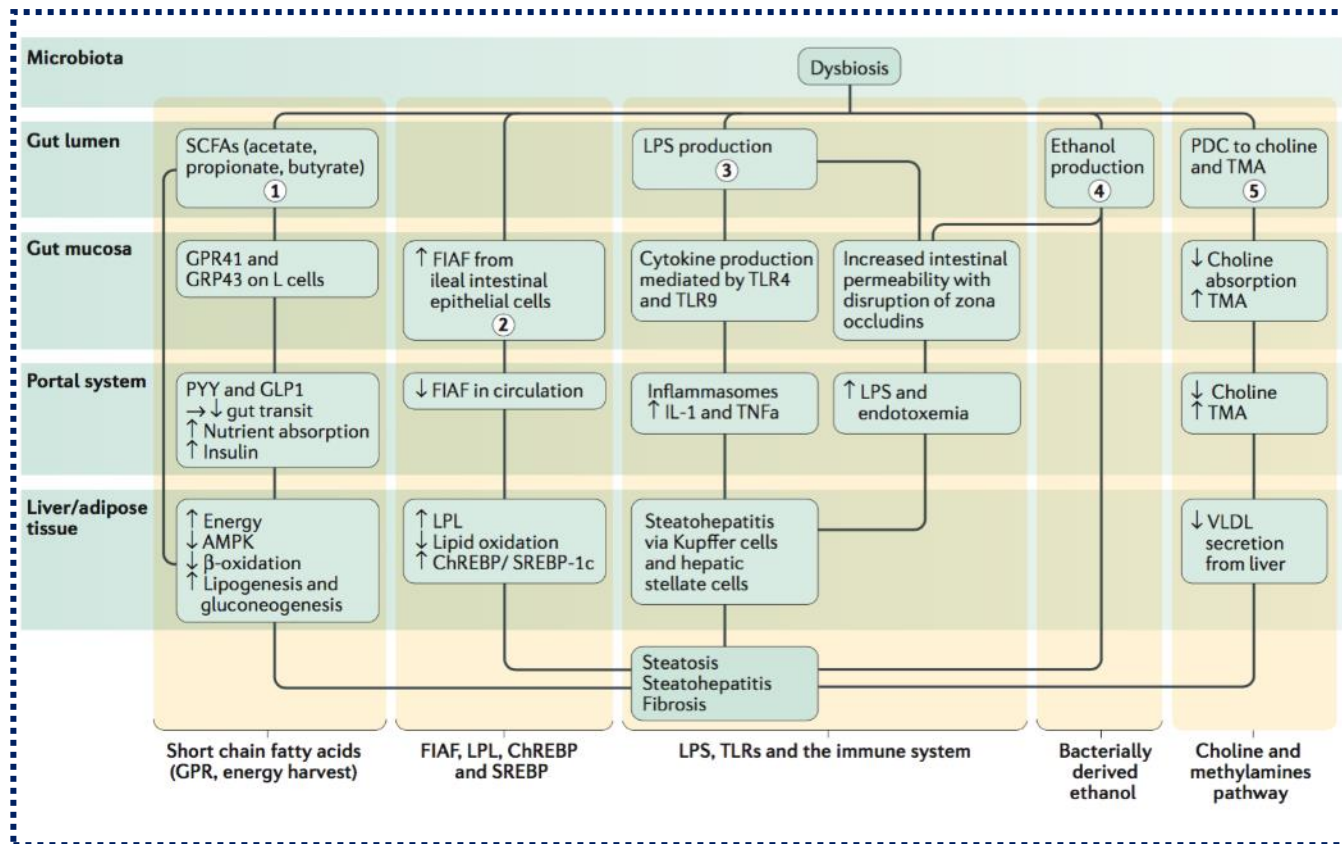
Loomba R, et al. Cell. 2021.

非酒精性脂肪肝的多重打击假说



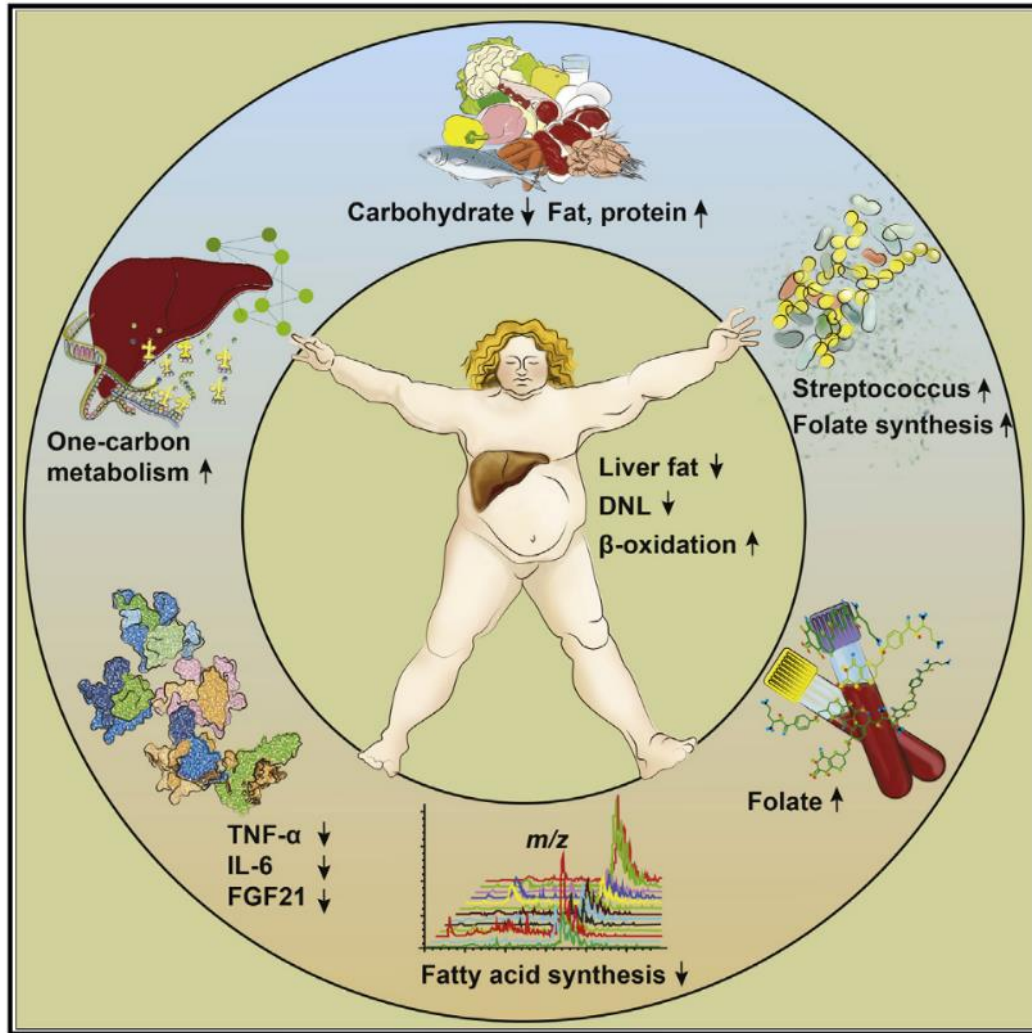
Buzzetti E, et. al. Metabolism, 2016.

非酒精性脂肪肝的肠-肝关键机制通路



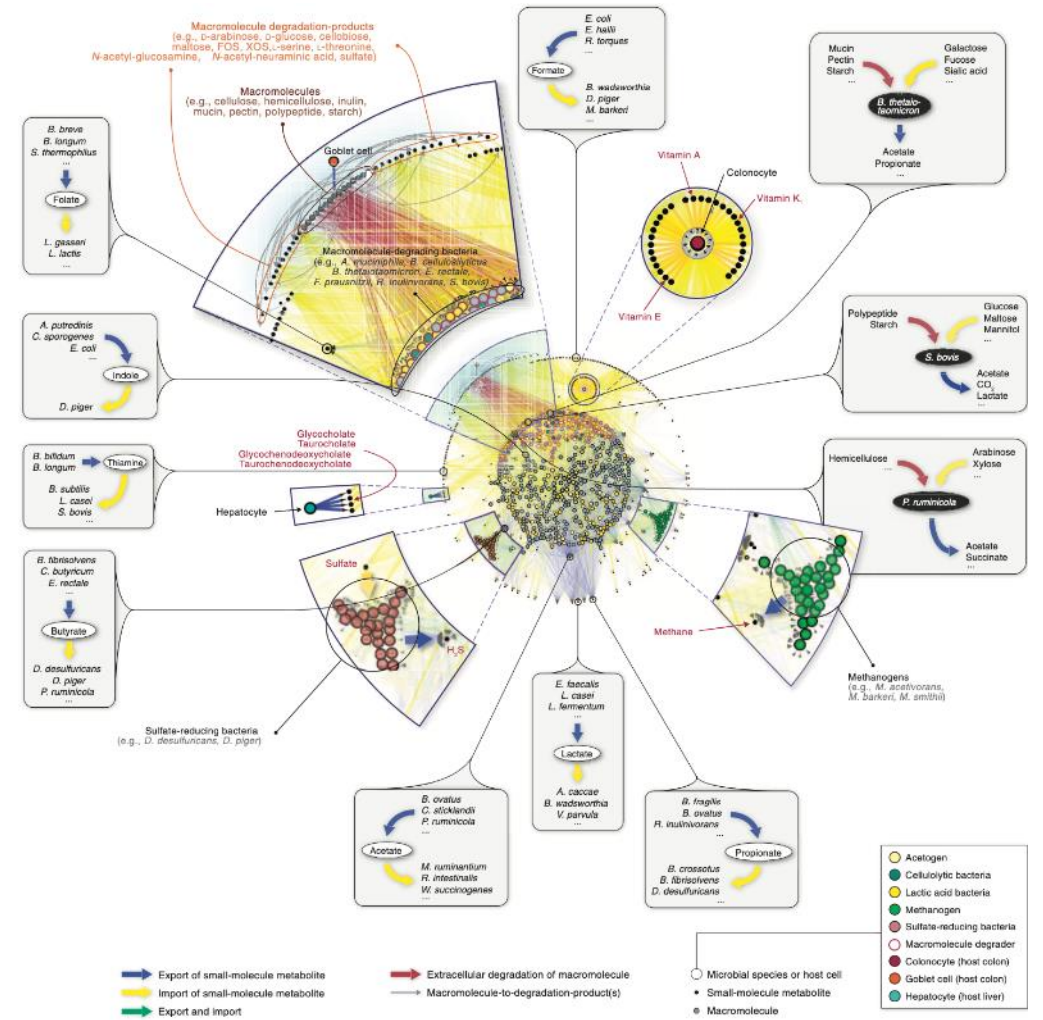
Leung C, et. al. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2016.

靶向肠道菌群的治疗



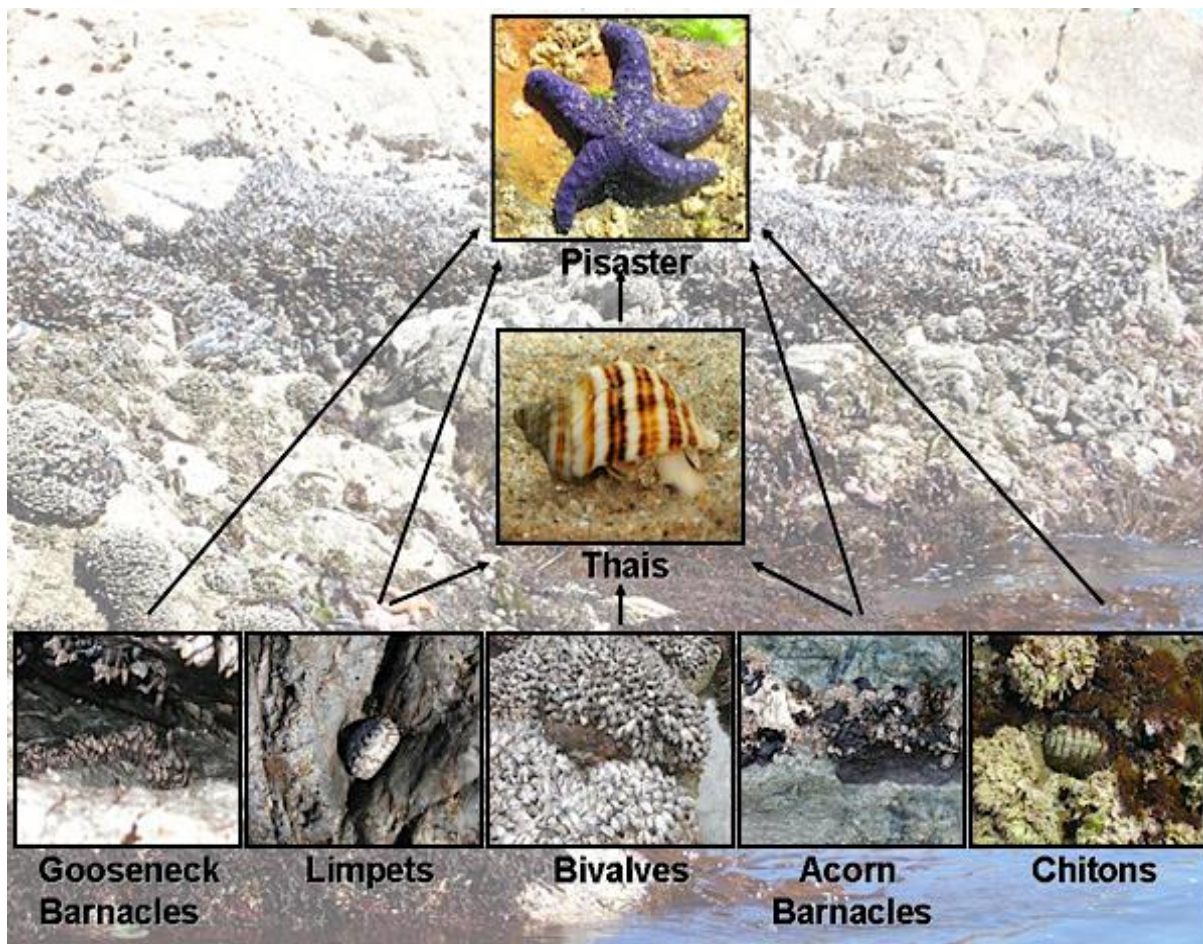
Mardinoglu A, et. al. Cell Metab. 2018.

微生物生态系统的结构复杂性



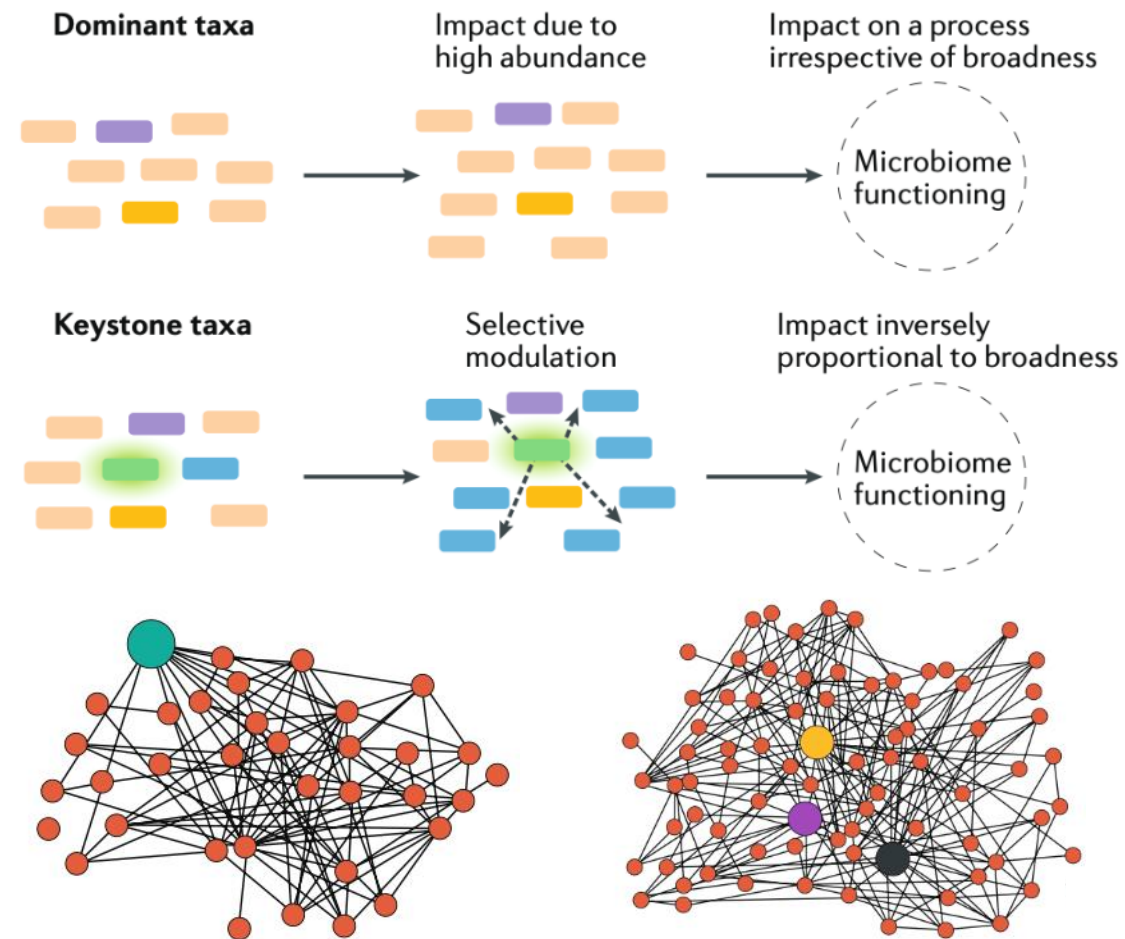
Sung J, et. al. Nat Commun. 2017.
Tarantino G, et. al. Future Microbiol. 2015.

食物链中的基石菌种



Stephen C. et. al. Nature Education Knowledge. 2010

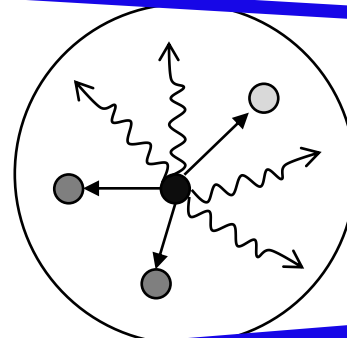
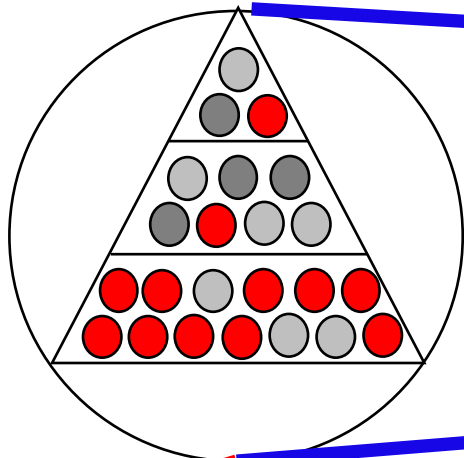
微生物互作系统中的基石菌种



Banerjee S. et. al. Nat Rev Microbiol. 2018.

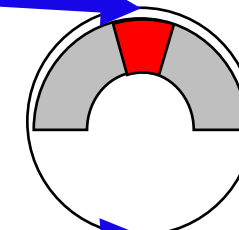
背景

基础物种
Foundation species



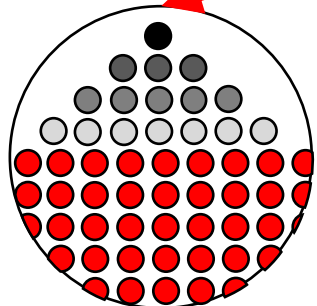
驱动物种
Driver species

计算难

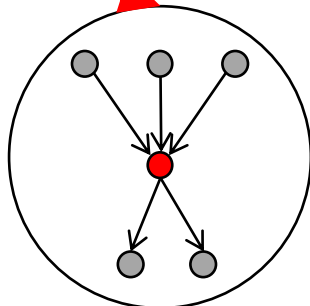


基石物种
Keystone species

易计算



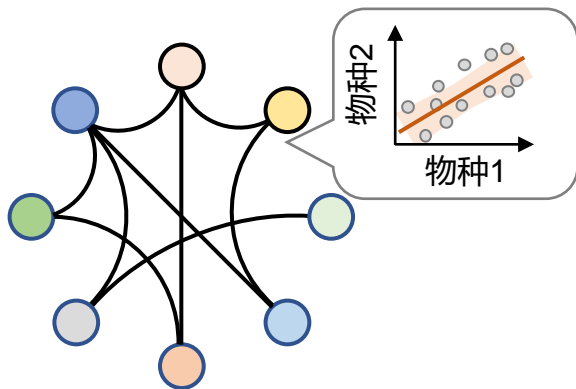
优势物种
Dominant species



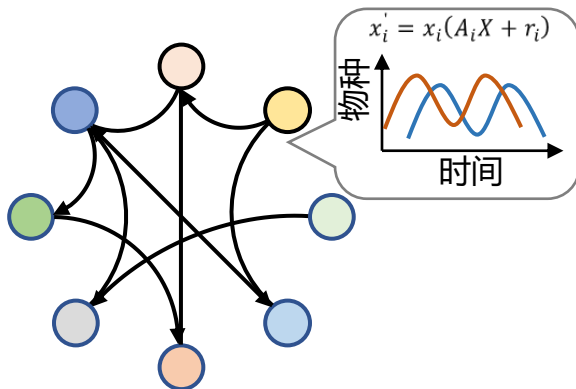
关键物种
Key species

背景

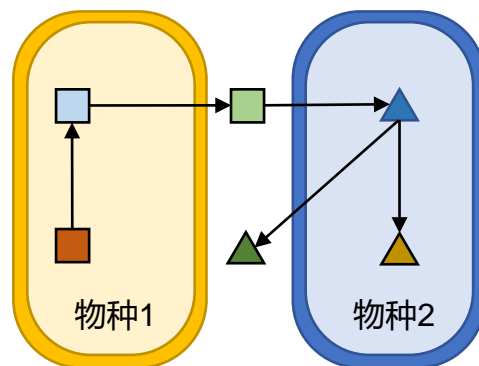
常用微生态系统建模方法



共现网络

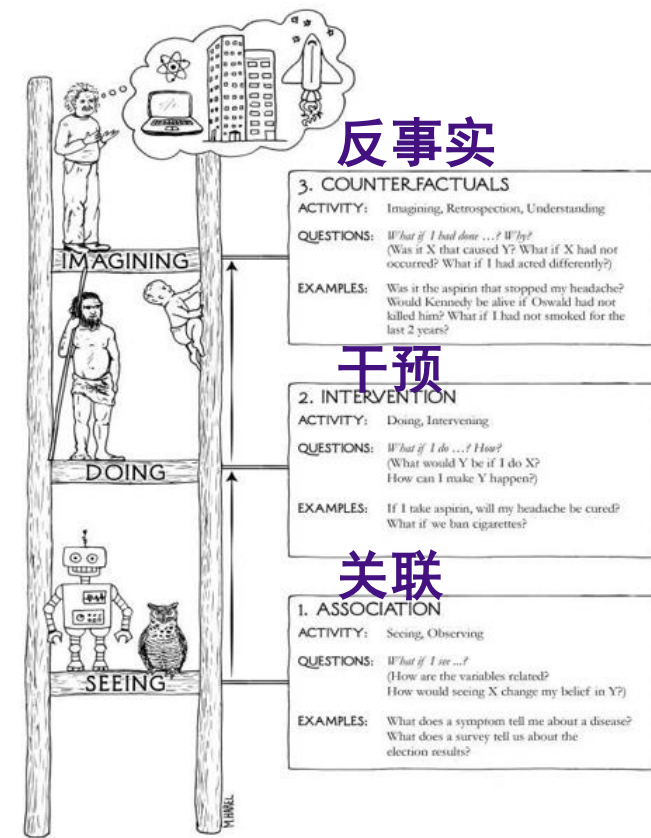


群体动力学模型

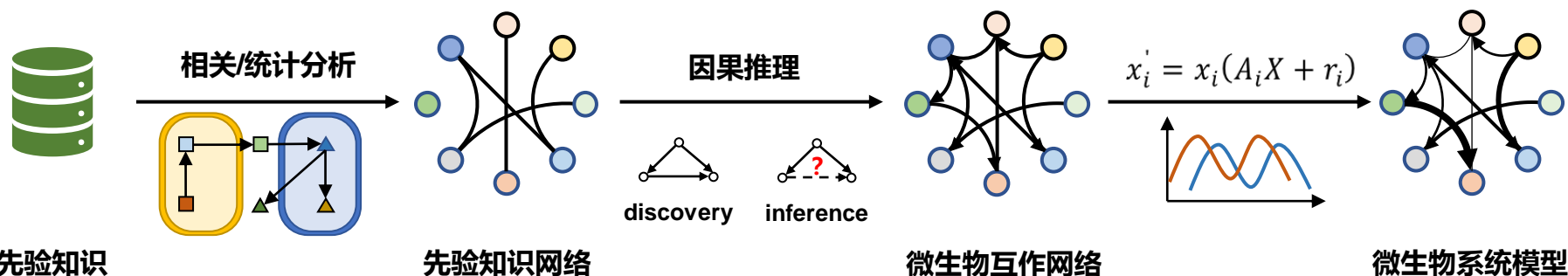


代谢模型

因果之梯

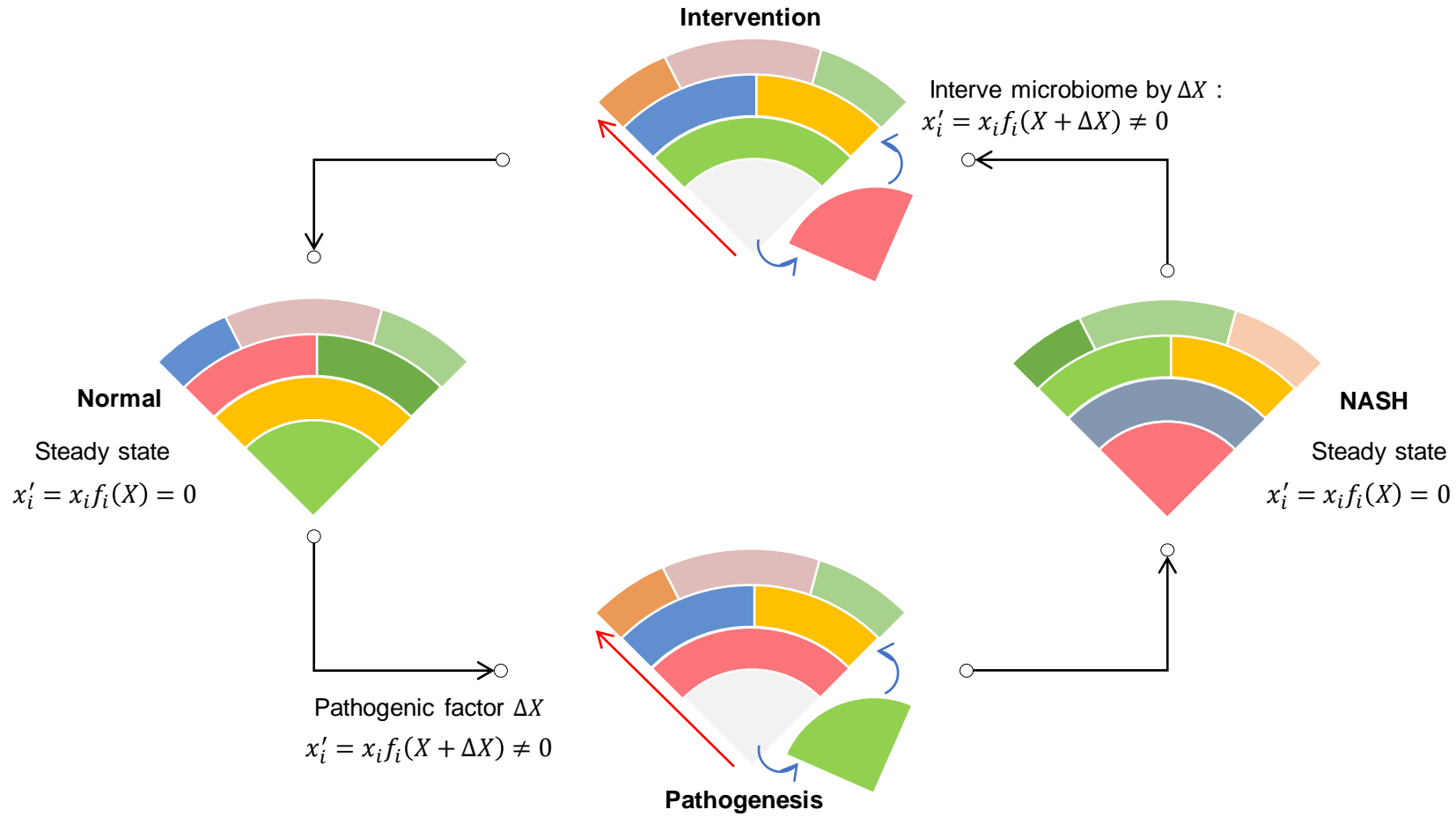


基于因果理论的微生态系统建模策略

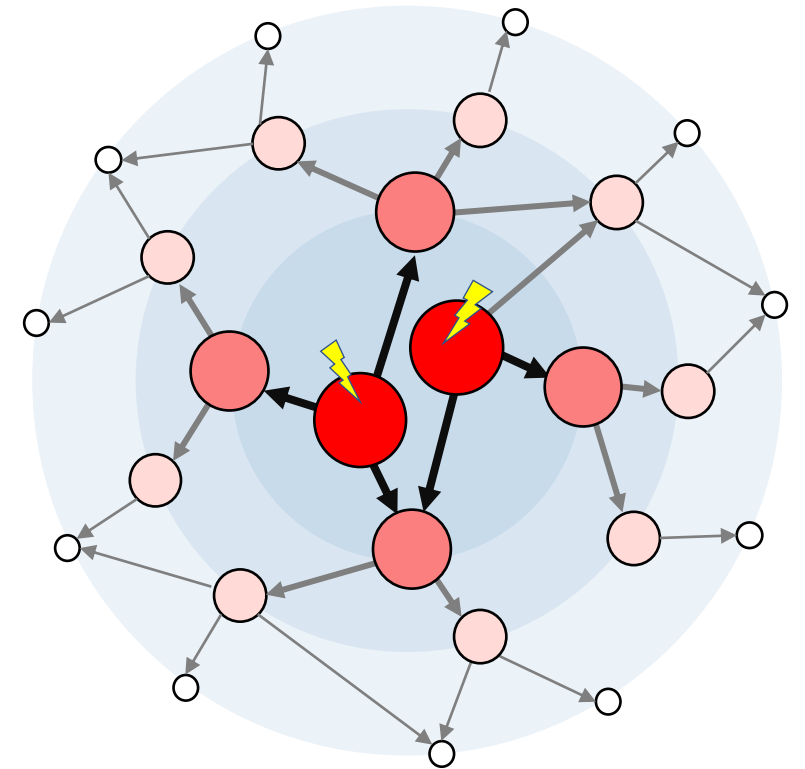


背景

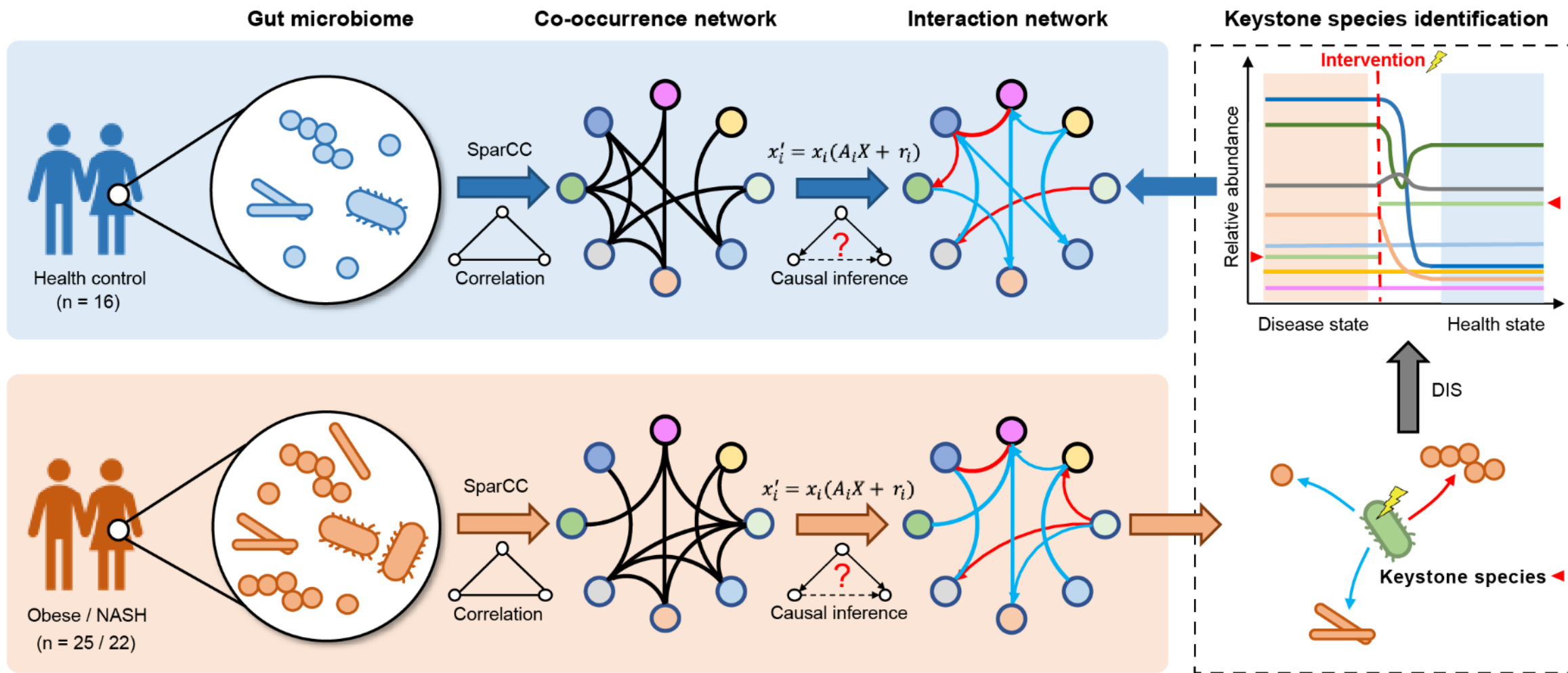
动态干预模拟



干预过程动态变化

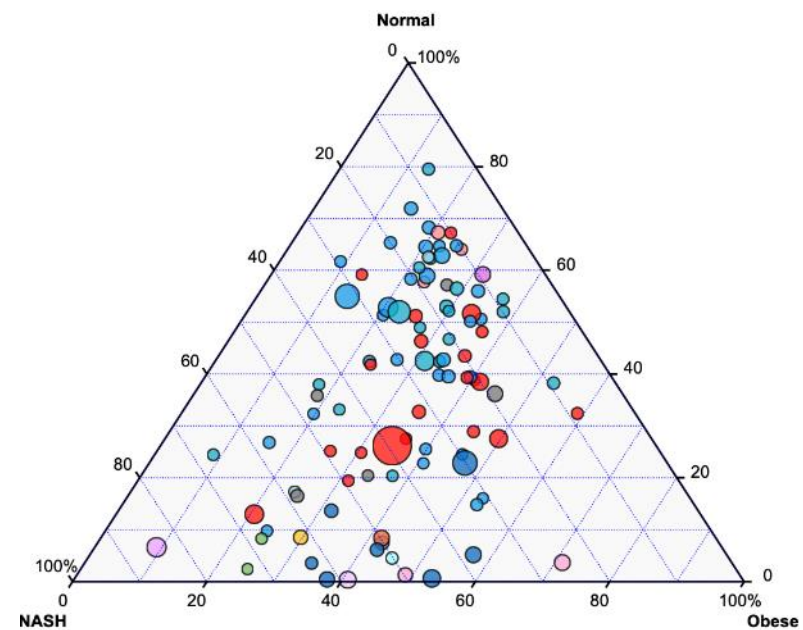
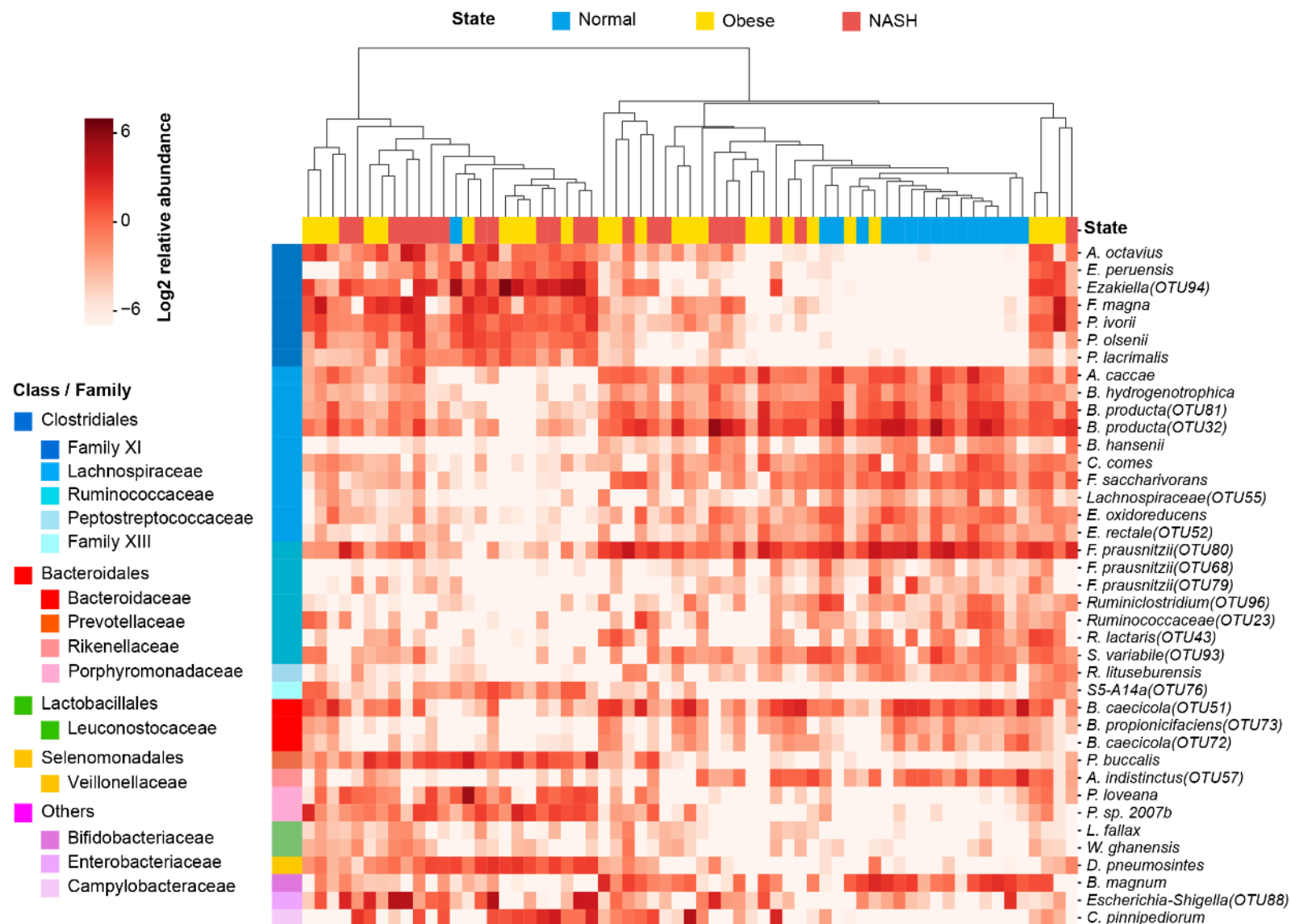


实验设计



结果

肥胖患者和非酒精性脂肪肝患者肠道微生物菌种丰度变化情况

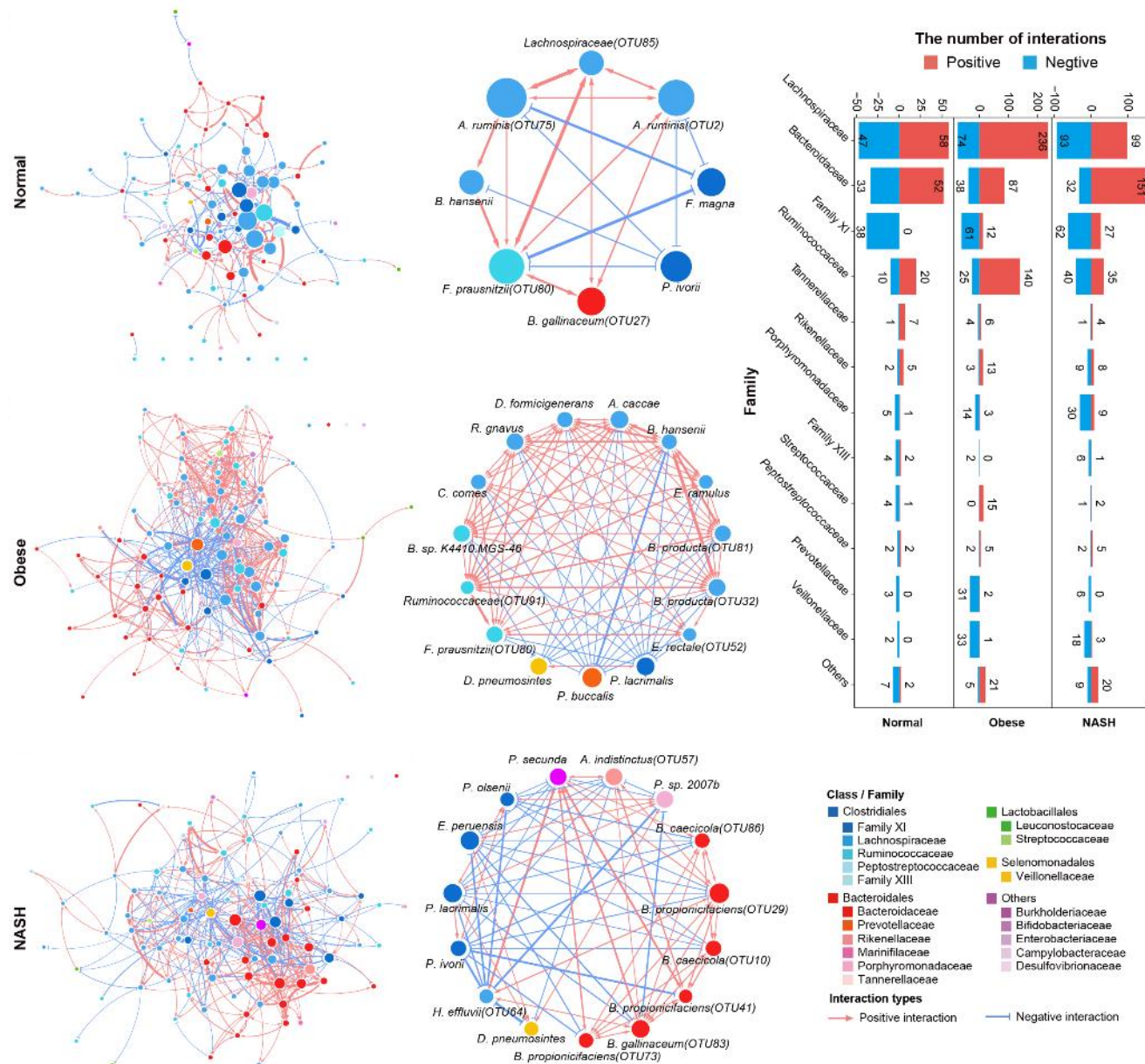


丰度下降的科:

- 毛螺菌科 (Lachnospiraceae)
- 瘤胃球菌科 (Ruminococcaceae)

结果

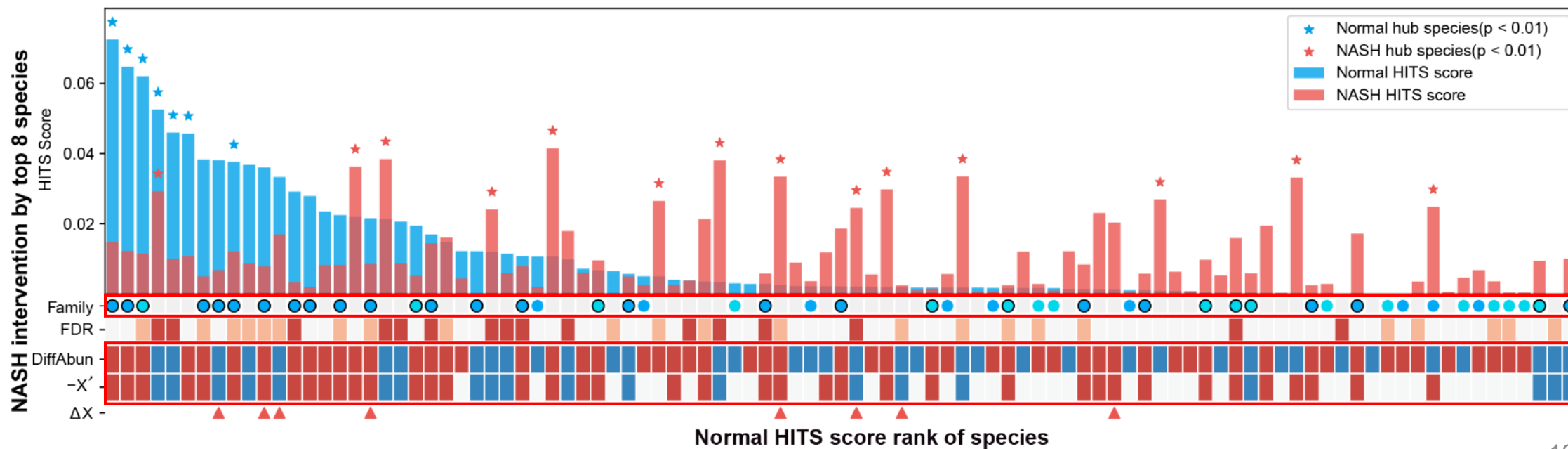
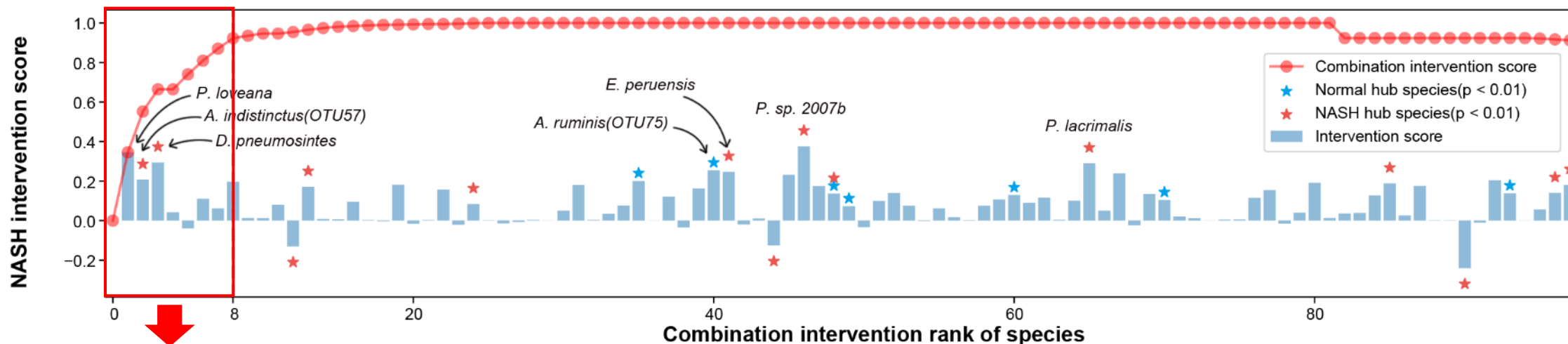
正常组、肥胖组和非酒精性脂肪肝组受试者的肠道微生物互作模式



正常组、肥胖组和非酒精性脂肪肝组
三组受试者的肠道微生物群表现出不同的
微生物互作模式。

结果

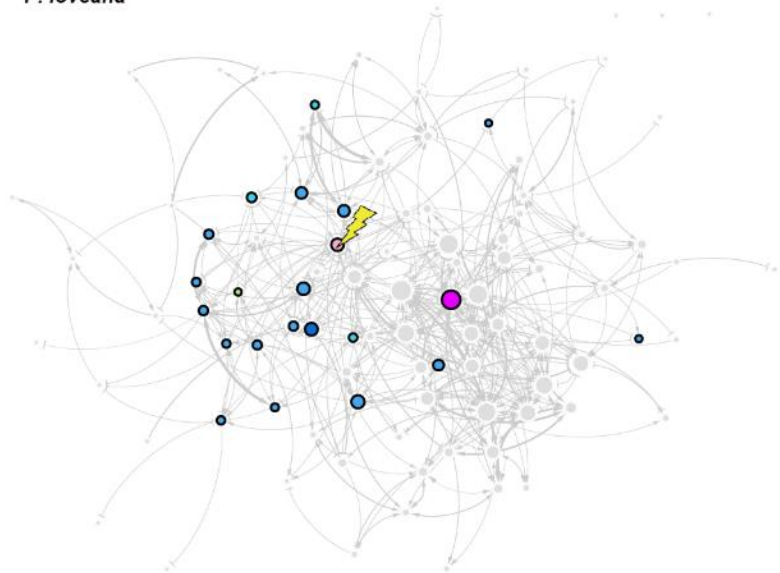
非酒精性脂肪肝组的基石菌种驱动患者肠道菌群向正常菌群的变化



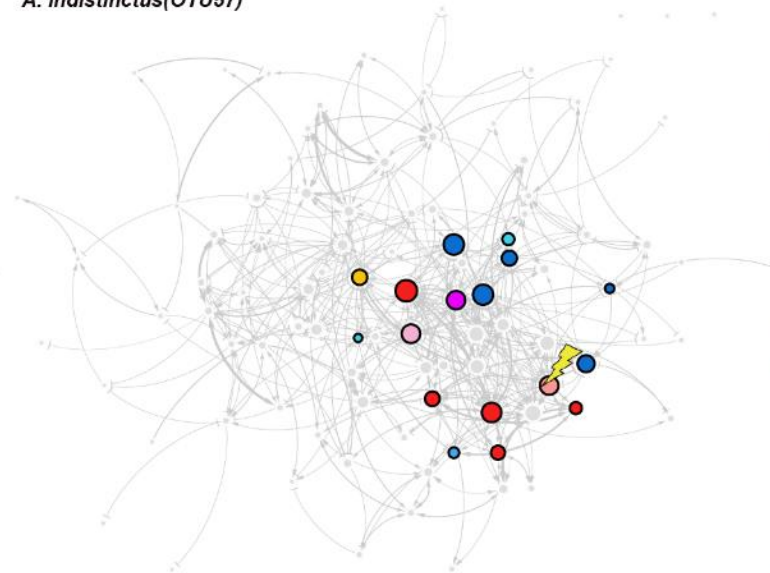
结果

非酒精性脂肪肝组的基石菌种驱动患者肠道菌群向正常菌群的变化

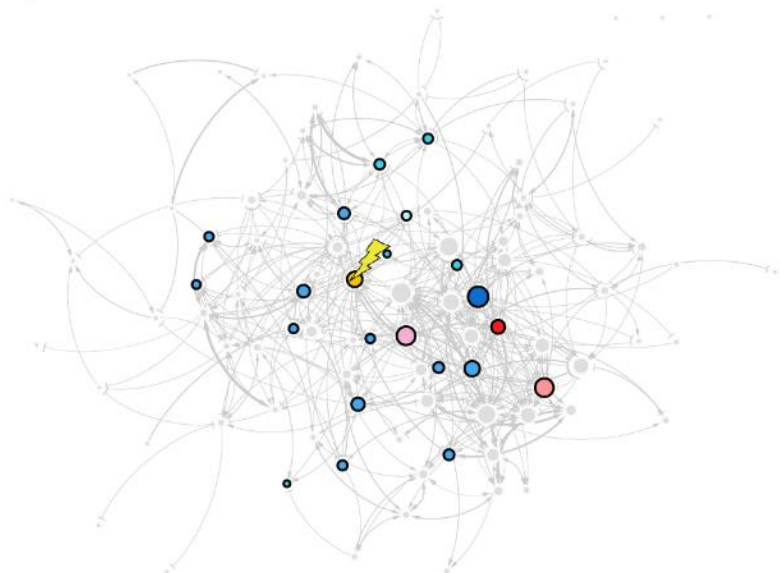
P. loveana



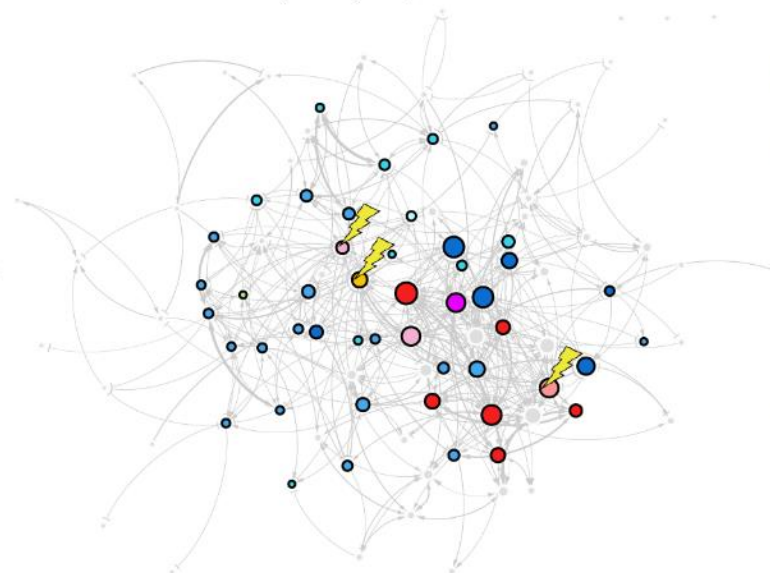
A. indistinctus(OTU57)



D. pneumosintes



P. loveana + *A. indistinctus*(OTU57) + *D. pneumosintes*



Class / Family

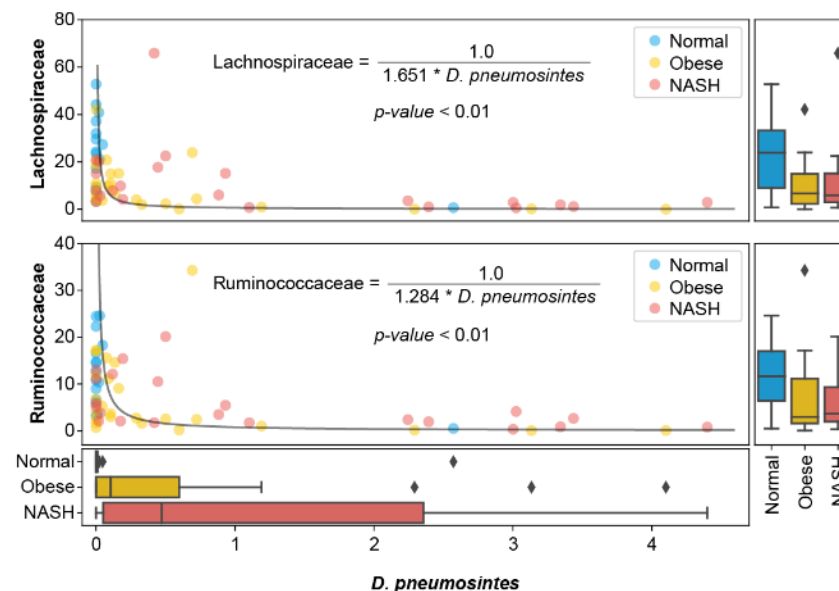
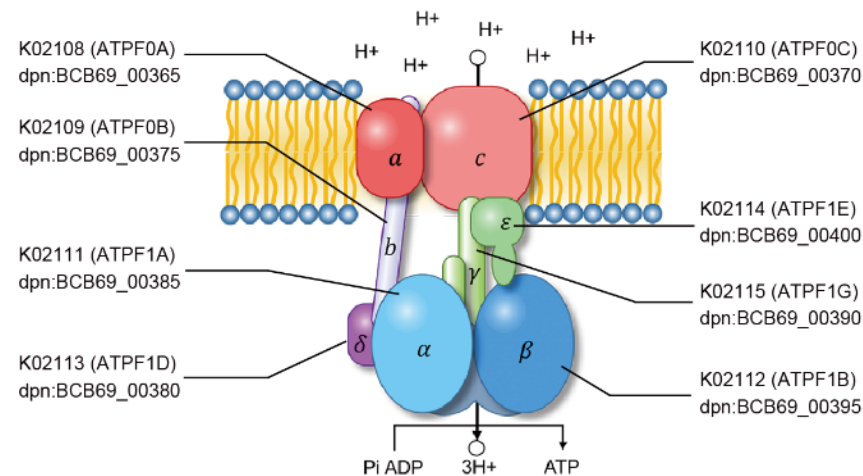
- Clostridiales
 - Family XI
 - Lachnospiraceae
 - Ruminococcaceae
 - Peptostreptococcaceae
 - Family XIII
- Bacteroidales
 - Bacteroidaceae
 - Prevotellaceae
 - Rikenellaceae
 - Marinifilaceae
 - Porphyromonadaceae
 - Tannerellaceae
- Lactobacillales
 - Leuconostocaceae
 - Streptococcaceae
- Selenomonadales
 - Veillonellaceae
- Others
 - Burkholderiaceae
 - Bifidobacteriaceae
 - Enterobacteriaceae
 - Campylobacteraceae
 - Desulfovibrionaceae

⚡ Intervention target species

○ Affected species

结果

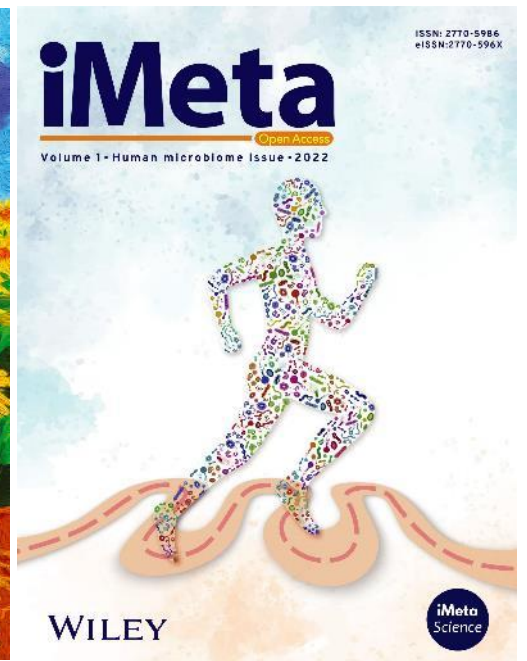
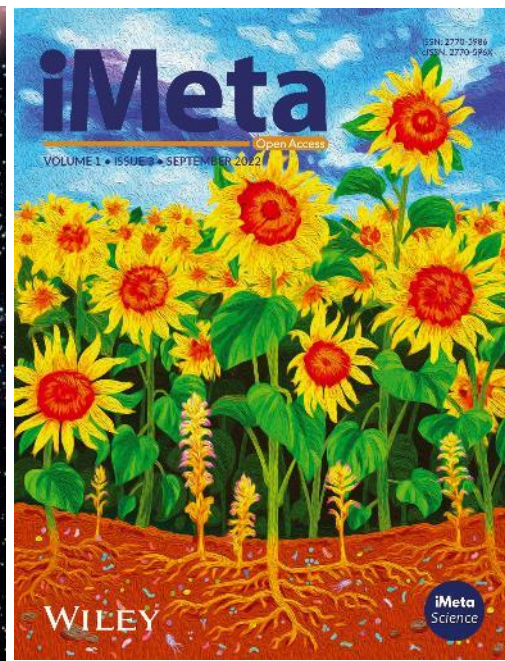
基石菌种影响非酒精性脂肪肝组患者肠道菌群的潜在作用机制



总结

- 产丁酸菌的失调是非酒精性脂肪肝发生的重要因素
- 将因果推理算法、生态学理论和动态干预模拟相结合，可以从宏基因组数据中挖掘出微生物基石菌种
- 非酒精性脂肪肝的基石菌种，如*P. loveana*、*A. indistinctus* 和 *D. pneumosintes*，为非酒精性脂肪肝的治疗提供了潜在的精准干预策略

Wu, Dingfeng, Lei Liu, Na Jiao, Yida Zhang, Li Yang, Chuan Tian, Ping Lan, Lixin Zhu, Rohit Loomba, Ruixin Zhu. 2022. Targeting keystone species helps restore the dysbiosis of butyrate-producing bacteria in non-alcoholic fatty liver disease. *iMeta*. e61. <https://doi.org/10.1002/imt2.61>



“iMeta”是由威立、肠菌分会和本领域数百位华人科学家合作出版的开放获取期刊，主编由中科院微生物所刘双江研究员和荷兰格罗宁根大学傅静远教授共同担任。目的是发表原创研究、方法和综述以促进宏基因组学、微生物组和生物信息学发展。目标是发表前10%(IF > 15)的高影响力论文。期刊特色包括视频投稿、可重复分析、图片打磨、青年编委、前3年免出版费、50万用户的社交媒体宣传等。2022年的三月、六月和九月期已正式在线出版发行！



主页: <http://www.imeta.science>
出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>
投稿: <https://mc.manuscriptcentral.com/imeta>



office@imeta.science
iMeta 宣传片

