



# 整合宿主-微生物组建模揭示了口腔-肠道微生物转移在晚期肝硬化中的潜在作用

金亿<sup>1</sup>, Frederick Clasen<sup>1</sup>, Fernando Garcia-Guevara<sup>1</sup>, Sania Arif<sup>2</sup>, Robert Schierwagen<sup>2</sup>, Gholamreza Bidkhori<sup>1</sup>, Michael Praktiknjo<sup>2</sup>, Maximilian J. Brol<sup>2</sup>, Frank E. Uschner<sup>2</sup>, Florence A. Castella<sup>3</sup>, Nicolas Pons<sup>4</sup>, Benoit Quinquis<sup>4</sup>, Nathalie Galleron<sup>4</sup>, Kevin Da Silva<sup>4</sup>, Christophe Junot<sup>3</sup>, Debbie L. Shawcross<sup>5</sup>, David L. Moyes<sup>1</sup>, Rajiv Jalan<sup>6,7</sup>, S. Dusko Ehrlich<sup>8</sup>, Vishal C. Patel<sup>5</sup>, Jonel Trebicka<sup>2,7,9</sup>, Saeed Shoaie<sup>1,10\*</sup>

<sup>1</sup> 伦敦国王学院, 牙科、口腔与颅面科学学院, 宿主-微生物组相互作用中心, 英国伦敦 SE1 9RT

<sup>2</sup> 明斯特大学内科 B 科, 德国明斯特 48149

<sup>3</sup> 巴黎-萨克雷大学, CEA, 法国国家农业、食品与环境研究院, 健康药物与技术部门, MetaboHUB-IDF, 法国 Gif-sur-Yvette 91191

<sup>4</sup> 巴黎-萨克雷大学, INRAE, MGP, 法国 Jouy-en-Josas 78350

<sup>5</sup> 伦敦国王学院, 生命科学与医学学院, 免疫与微生物科学学院 Roger Williams 肝病研究所, 英国伦敦 SE5 8AF

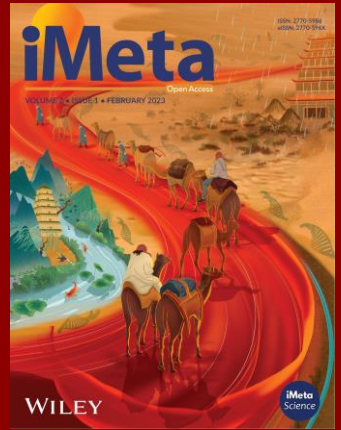
<sup>6</sup> 伦敦大学学院, 肝脏与消化健康研究所肝衰竭研究组, Royal Free 校区三层, Rowland Hill Street, Hampstead, 英国伦敦 NW3 2PF

<sup>7</sup> 欧洲慢性肝衰竭研究基金会 (EF CLIF), 西班牙巴塞罗那 08036

<sup>8</sup> 伦敦大学学院 Queen Square 神经病学研究所临床与运动神经科学系, 英国伦敦 WC1N 3BG

<sup>9</sup> 南丹麦大学, 医学胃肠病学与肝病学系, 丹麦欧登塞 5230

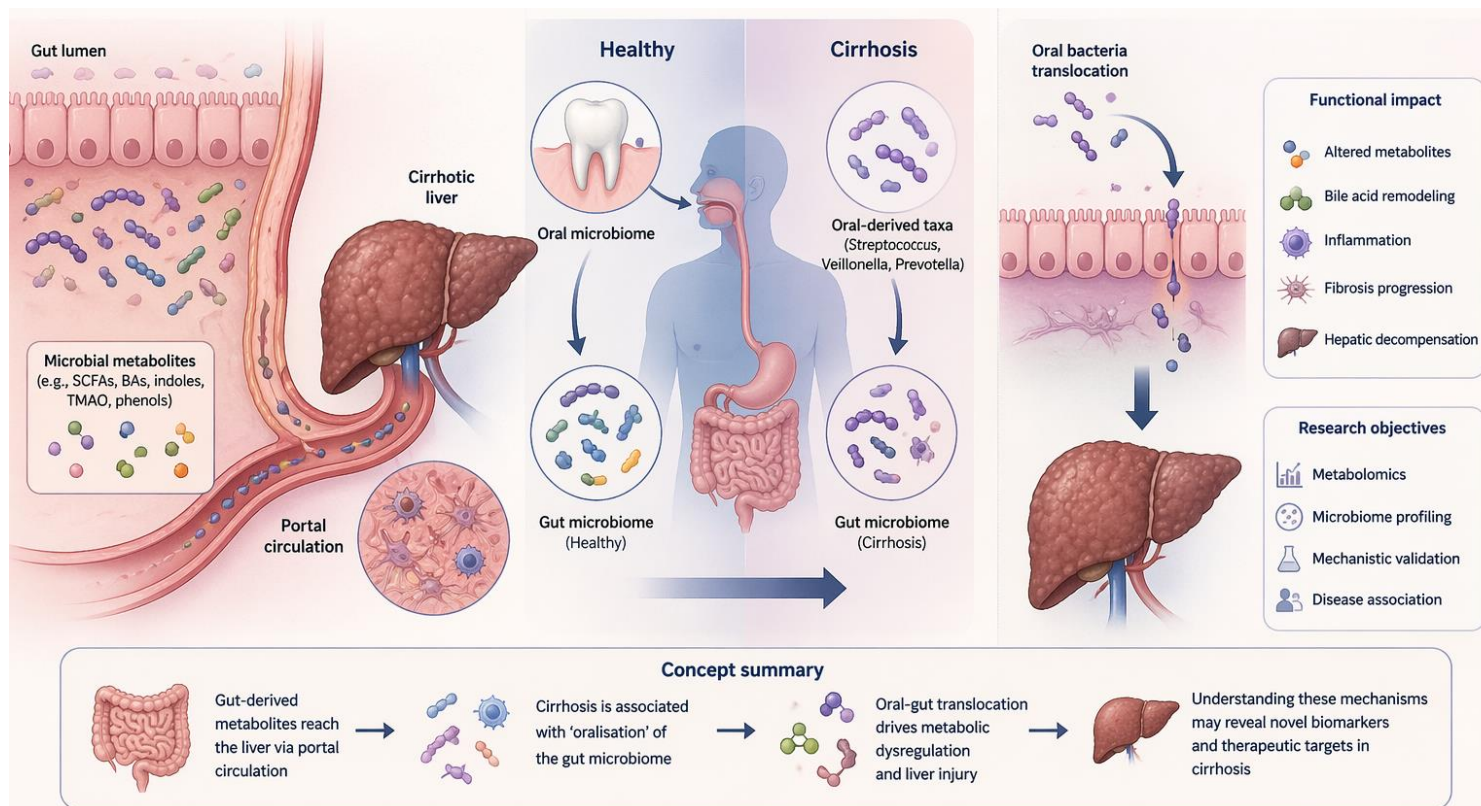
<sup>10</sup> Biruni 大学医学院定量系统生物学, 土耳其伊斯坦布尔 34015



Yi Jin, Frederick Clasen, Fernando Garcia-Guevara, Sania Arif, Robert Schierwagen, Gholamreza Bidkhori, Michael Praktiknjo, et al. 2026. Integrative host-microbiome modelling uncovers the implication of oral-gut translocation in advanced cirrhosis. *iMeta* 5: e70131: <https://doi.org/10.1002/imt2.70131>



# 简介



## 肠-肝轴

肝脏通过门静脉循环暴露于来源于肠道的代谢产物，因此在肝硬化过程中对微生物组代谢变化高度敏感。

## 口腔-肠道细菌转移

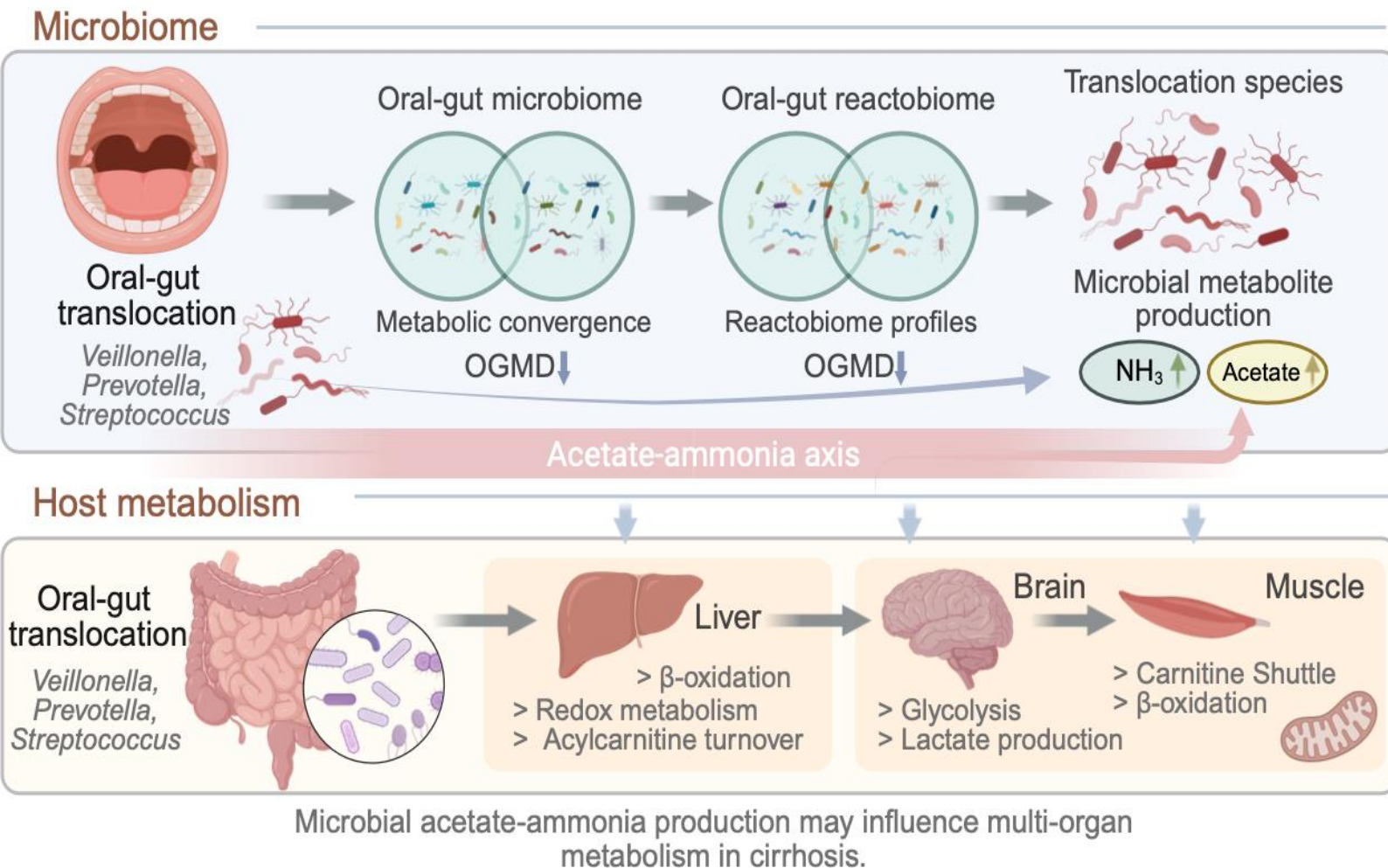
口腔来源的细菌（如 *Streptococcus*、*Veillonella*、*Prevotella*）在肝硬化患者的肠道中被检测到，提示随着疾病进展，肠道微生物组发生“口腔化”（oralisation）。

## 研究空白与研究目标

目前，这种跨生态位微生物入侵的代谢后果仍未被充分解析。本研究旨在探讨口腔-肠道转移对微生物代谢功能及肝脏疾病的影响。



# 亮点



01

基于反应组 (reactobiome) 的分析表明: 随着肝硬化严重程度增加, 口腔-肠道代谢功能逐渐趋同 (OGMD下降)

02

共鉴定出16个潜在转移相关物种 (tMSPs), 在低-OGMD患者中富集, 并预测具有更高的氨生成潜力, 同时伴随乙酸的共生产

03

群落水平GSMM模型表明: 低-OGMD微生物群中氨生成在生态系统层面被放大; 该结果在独立队列 (结合血液代谢组学) 中得到支持

04

宿主代谢建模预测: 微生物来源的氨-乙酸负荷可驱动多器官代谢压力 (肝脏、大脑、肌肉)



# 结果一：肝硬化进展伴随口腔-肠道功能谱趋同

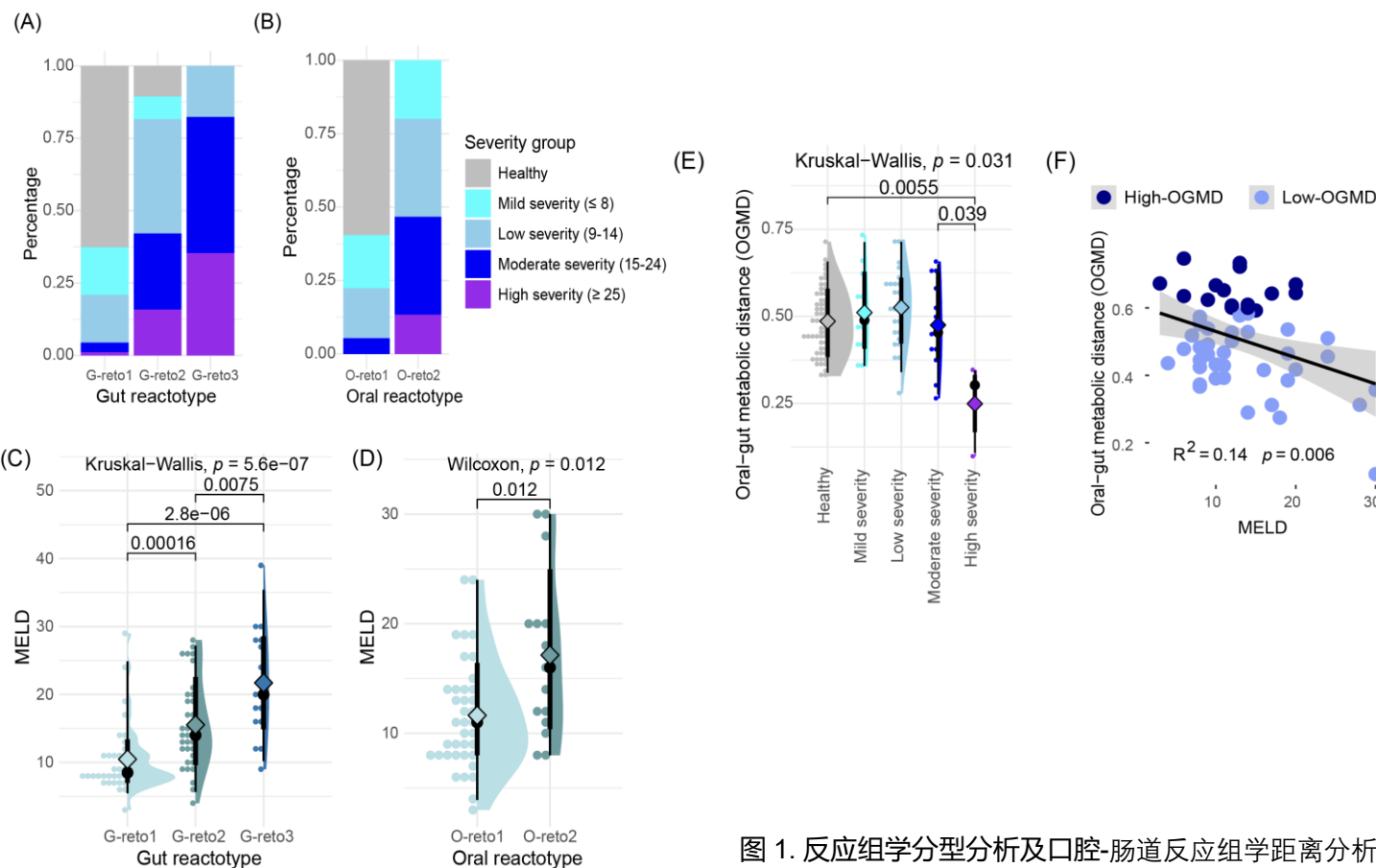
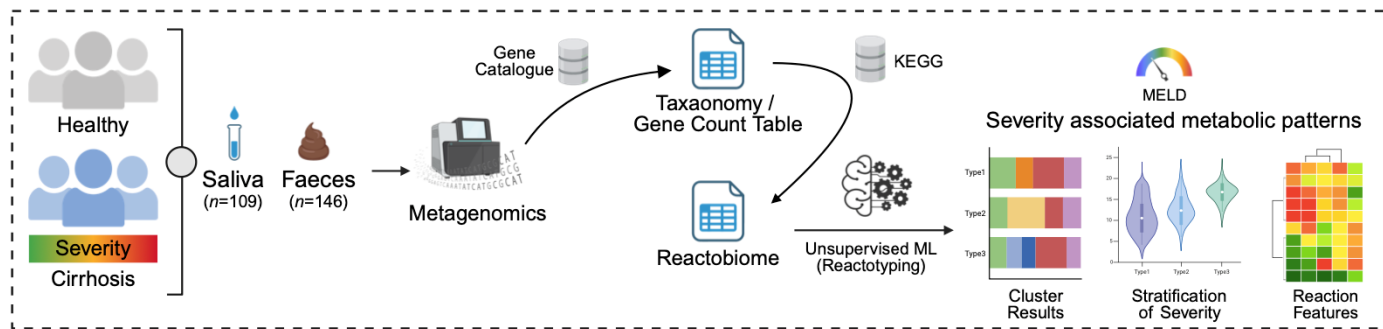


图 1. 反应组学分型分析及口腔-肠道反应组学距离分析

## 配对的口腔-肠道样本及反应组 (Reactobiome) 分析

- 数据集：配对的口腔（唾液）与粪便宏基因组数据
- 反应组 (Reactobiome)：由微生物基因编码的代谢反应集合 → 表征微生物群的功能潜力。

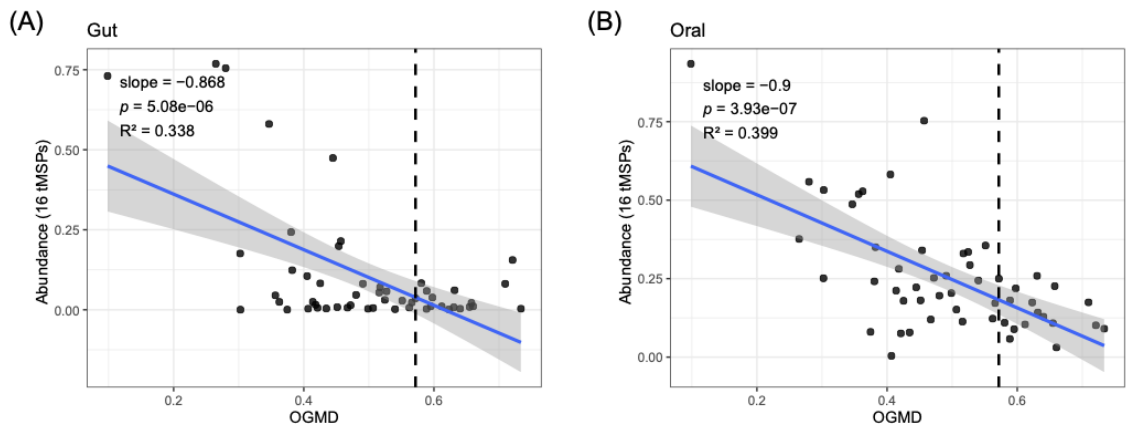
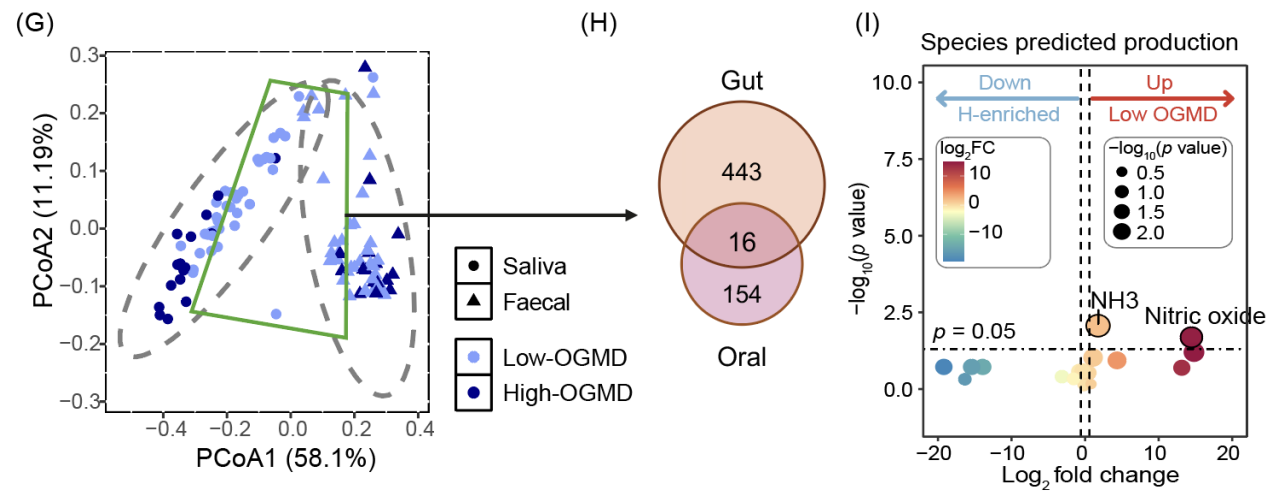
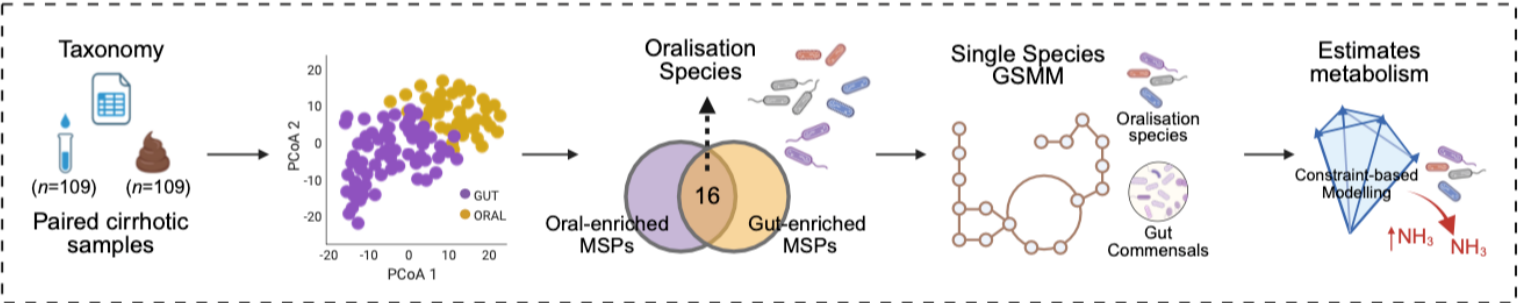
## 反应型分层揭示疾病严重程度差异

- 通过无监督聚类识别出3种肠道反应型 (G-reto1-3) 和2种口腔反应型 (O-reto1-2)，不同反应型沿MELD评分呈现梯度分布，该分层结果独立于年龄和BMI影响。

## OGMD下降提示口腔-肠道功能趋同

- OGMD：基于Bray-Curtis距离，用于衡量口腔与肠道反应组差异。
- OGMD随疾病严重程度逐步下降，并且与MELD评分呈显著负相关。
- 以第75百分位为阈值，将患者划分为高OGMD与低OGMD两组

# 结果二：代谢模型分析提示口腔-肠道转移相关菌群具有更高的氨与NO生成潜力



### 口腔-肠道转移相关的微生物 (tMSPs)

- 在低-OGMD患者的口腔与肠道中均呈较高丰度的物种
- 其丰度与OGMD呈显著负相关
- 口腔-肠道功能越趋同，tMSPs丰度越高

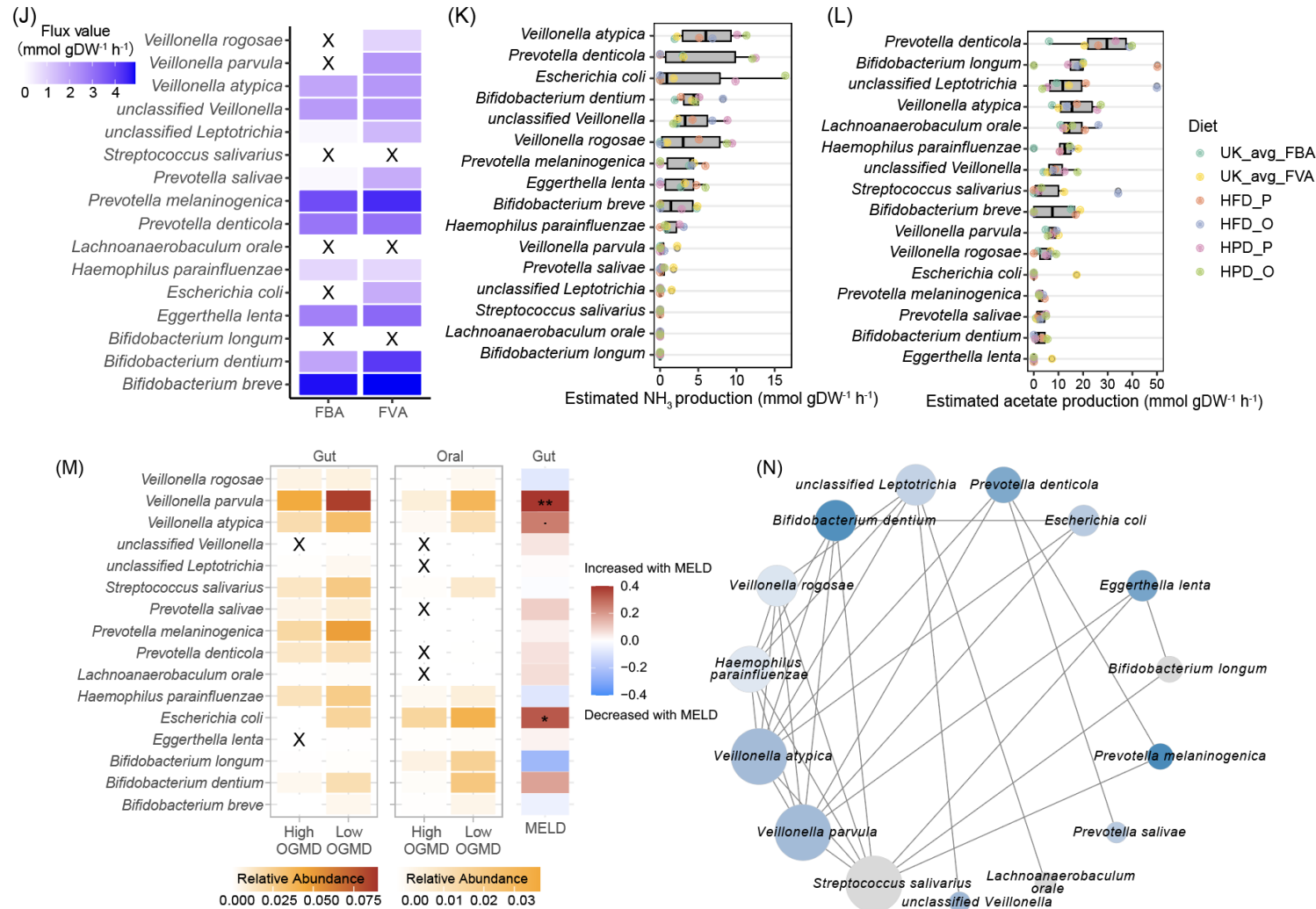
### GSMM代谢预测氨与NO生成能力升高

- 基于基因组尺度代谢模型 (GSMM) 进行通量平衡分析
- 与26种健康肠道共生菌相比tMSPs表现出显著更高的氨和一氧化氮生成潜力 (Wilcoxon检验,  $p < 0.05$ )

图 1. 口腔-肠道迁移相关细菌的识别及代谢模型分析



# 结果三：不同饮食条件下的氨生成及乙酸共生产特征及关键菌属



## 氨生成在不同饮食条件下具有稳健性

- 通量变异分析显示：16个tMSPs中有13个具备氨生成能力，在多种饮食情境下结果一致。
- 提示氨生成潜力具有较强稳定性。

## 乙酸共生产及其临床意义

- 5个tMSPs可同时产生氨与乙酸
- 在酒精性肝硬化中：→ 循环乙酸可重塑肠道微生物群 → 可能加重高氨血症，放大全身代谢负担

## 韦荣球菌属作为关键网络枢纽菌

- V. parvula* 和 *V. atypica* 在肠道中的丰度与MELD评分呈正相关
- 共丰度网络分析显示：→ 两者具有最高连接度，为核心枢纽菌 → 同时具有较高的氨生成潜力

图 1. 口腔-肠道迁移相关细菌的代谢模拟分析及丰度分析

# 结果四：群落代谢模型揭示氨生成在微生物群落层面的增强

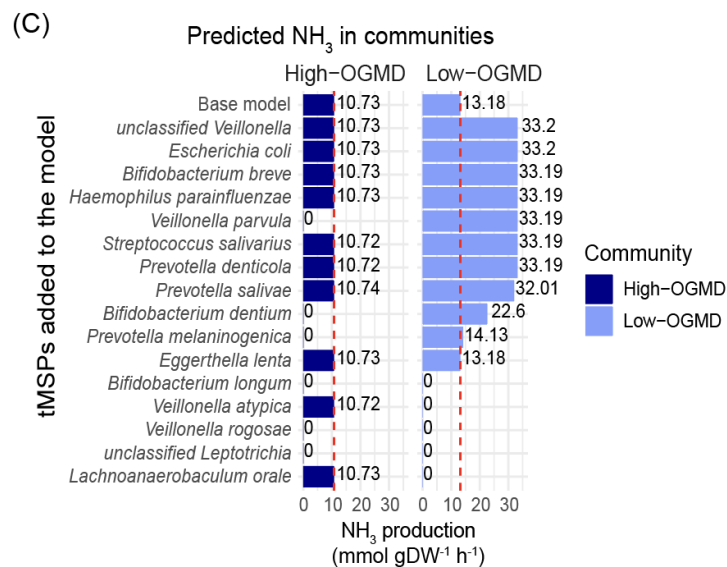
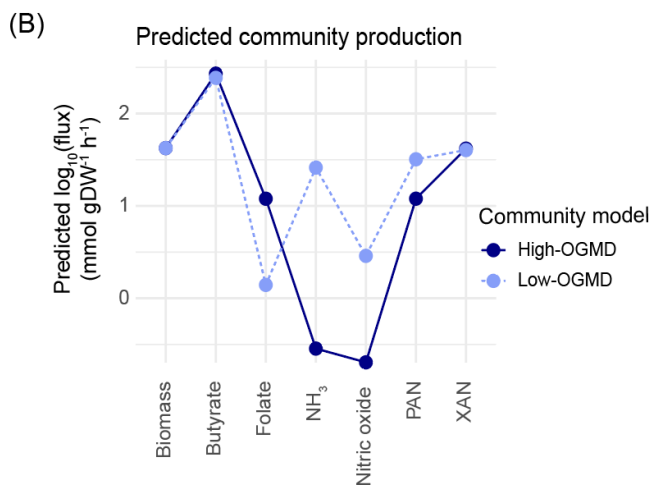
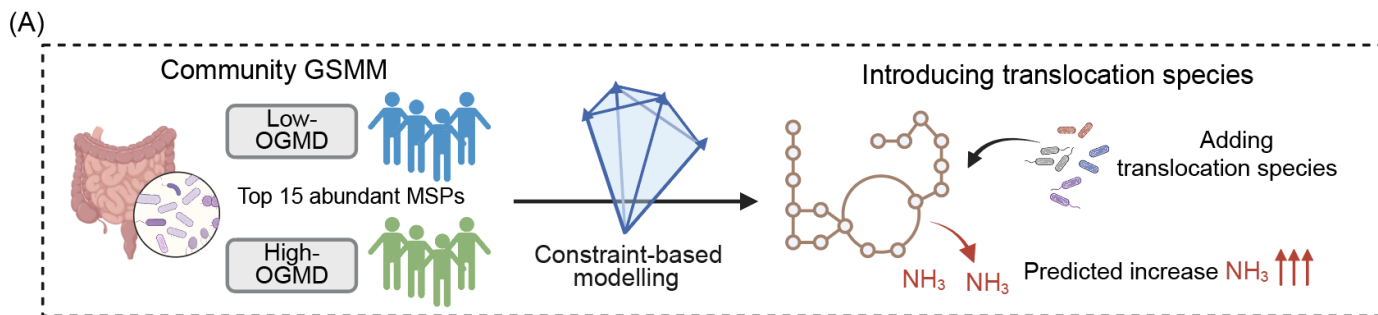


图 2. 群落基因组规模代谢模型的构建及分析

## 群落GSMM构建

- 基于不同OGMD分组中丰度最高的前15个物种构建模型
- 低-OGMD群落中包含5个tMSPs作为优势成员
- 高-OGMD群落中仅包含1个tMSP

## 低OGMD群落表现出更高的氨与NO生成能力

- 在相同营养约束条件下，两组群落的生物量相当
- 低-OGMD群落：氨和一氧化氮生成升高，叶酸生成降低
- 提示代谢由多样性功能向以氮代谢为中心的功能转变

## 扰动分析：群落对tMSPs的代谢敏感性

- 将单个tMSP引入基础群落模型：在低-OGMD群落中，10/16个tMSPs可提高氨生成，在高OGMD群落中影响较小。
- 表明在疾病进展相关的失衡微生物群中：对外源菌（转移菌）的代谢扰动更为敏感



# 结果五：独立队列验证与宿主多器官代谢建模分析

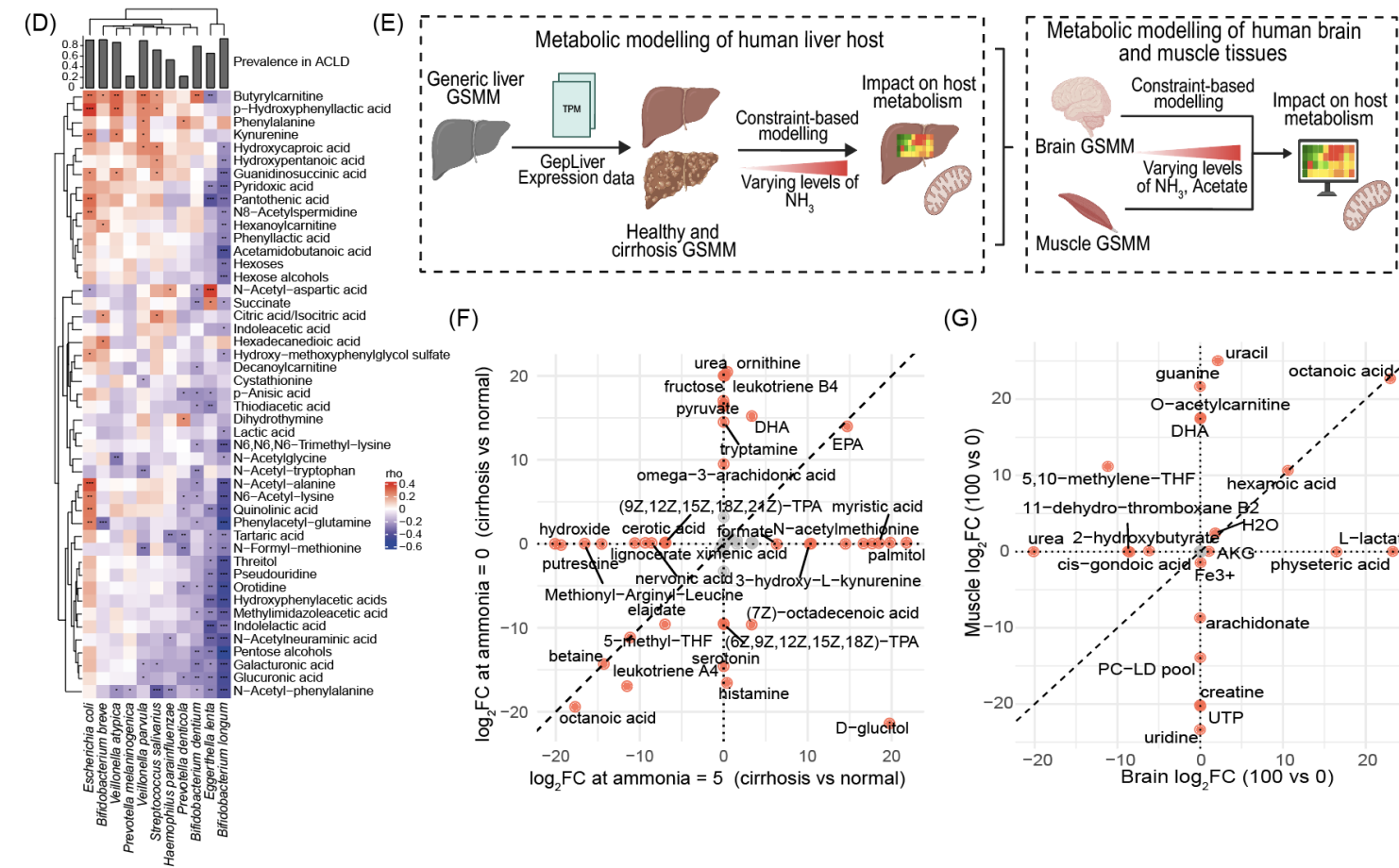


图 2. 独立队列的验证分析及宿主组织基因组规模代谢模型构建及分析

## 独立队列验证：tMSPs的再现性

- 在独立队列中检测到11/16个tMSPs
- *V. parvula* 与 *V. atypica* 具有较高检出率
- tMSPs丰度与氮代谢及线粒体相关代谢特征呈协同变化

## 血液代谢组学：系统性氮负荷证据

- *V. atypica* 与 胍基琥珀酸 (guanidosuccinic acid) 显著相关 → 该代谢物为高氮负荷的标志物
- 从独立数据支持tMSPs的代谢预测结果，并提示系统影响

## 肝脏代谢模型：能量代谢与氧化还原压力增强

- 在模拟氮摄取增加条件下：脂肪酸活化与β-氧化增强，氧化磷酸化上调，活性氧 (ROS) 清除通路增强
- 提示肝脏面临更高的能量与氧化还原负担

## 脑与肌肉代谢模型：全身代谢效应

- 在氮与乙酸升高条件下：脑组织乳酸生成增加；肌肉组织2-羟基丁酸与O-乙酰肉碱升高。
- 两种组织均表现出肉碱穿梭通量增强，指示全身能量代谢压力及氧化还原失衡



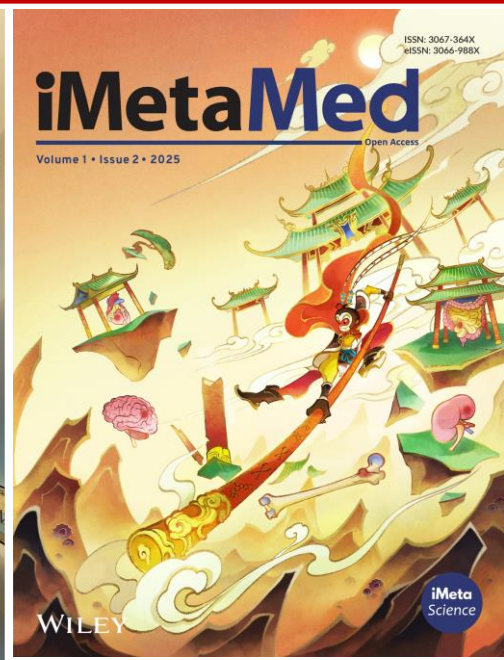
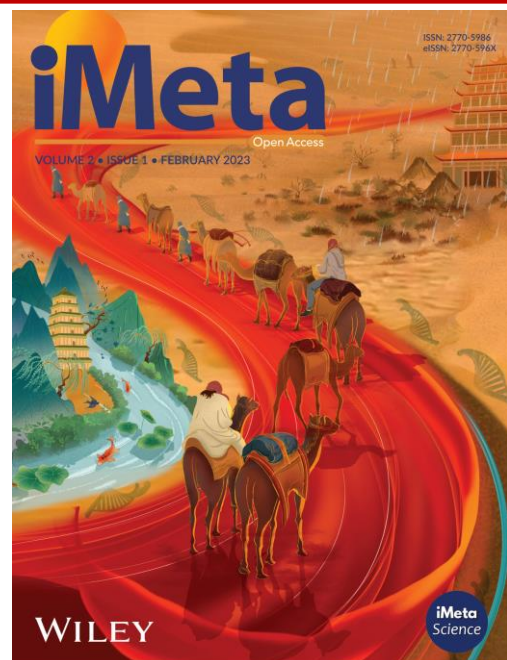
# 总结

- ❑ 反应组 (reactobiome) 分析表明: 随着肝硬化进展, 口腔与肠道微生物功能逐渐趋同, 且该趋势独立于年龄和BMI
- ❑ 共鉴定16个转移相关物种 (tMSPs), 在晚期肝硬化中与更高的口腔-肠道功能趋同相关; 代谢模型预测其在不同饮食条件下均具有增强的氨与乙酸生成潜力
- ❑ *V. parvula* 与 *V. atypica* 作为关键枢纽菌, 在tMSPs中相互关联, 其丰度与MELD评分相关, 并具有较高的氨生成潜力
- ❑ 群落建模显示低-OGMD微生物群中氨生成在群落层面升高; 该结果与独立队列的门静脉代谢组学一致, 支持其系统性代谢影响
- ❑ 宿主多器官建模 (肝、脑、肌肉) 预测: 氨-乙酸代谢负荷可驱动全身代谢压力, 包括 $\beta$ -氧化增强、氧化还原应激升高及乳酸积累

Yi Jin, Frederick Clasen, Fernando Garcia-Guevara, Sania Arif, Robert Schierwagen, Gholamreza Bidkhori, Michael Praktijn, et al. 2026. Integrative host-microbiome modelling uncovers the implication of oral-gut translocation in advanced cirrhosis. *iMeta* 5: e70131: <https://doi.org/10.1002/imt2.70131>

# iMeta(宏): 生物和医学顶级成果发表平台

# iMeta WILEY



**iMeta** (宏)期刊是由宏科学和威立共同出版，对标**Cell**的生物/医学期刊，主编刘双江和傅静远教授，欢迎高影响力的研究、方法和综述投稿。已被**SCIE**、**PubMed**等收录，最新影响因子(IF)33.2，位列全球第65，中国第5，**分区表生物学1区Top**，CNS级成果发表平台，外审平均21天，投稿至发表中位数87天。

**iMetaOmics** (宏组学)，定位IF>15对标**NC/SA**的生物/医学综合期刊，已被**ESCI**、**PubMed**等收录。

**iMetaMed** (宏医学)定位IF>15的医学综合期刊，欢迎投稿！



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>

iMeta: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>

投稿: iMetaOmics: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2>

iMetaMed: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMM3>



[office@imeta.science](mailto:office@imeta.science)

[imetaomics@imeta.science](mailto:imetaomics@imeta.science)



宣传片



[iMeta](http://www.imeta.science)



更新日期  
2026/3/30