

· 综述 ·

衰弱老年人中肠道菌群相关研究进展

管丽娟^{1,2*}, 郑晓梅^{1,2}, 刘茜^{1,2}

(¹ 成都中医药大学附属第五人民医院老年医学科, ² 中国成都-法国蒙彼利埃老年疾病研究所, 成都 611130)

【摘要】 衰弱是常见的老年综合征,是健康老龄化中面临的严峻课题,但其发病机制并不十分明确。目前一致认为衰弱是由多因素导致,其中免疫功能失调和慢性炎症在衰弱中发挥重要作用。由于肠道菌群与免疫功能及慢性炎症相关,因此近年来肠道菌群与衰弱的相关性也逐渐受到关注。本文主要介绍肠道菌群在老年衰弱中的研究进展,为老年衰弱的发病机制提供依据。

【关键词】 老年人;衰弱;肠道菌群

【中图分类号】 R592

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.02.032

Progress in gut microbiota related researches in frail elderly

GUAN Li-Juan^{1,2}, ZHENG Xiao-Mei^{1,2}, LIU Qian^{1,2}

(¹Department of Geriatrics, Fifth People's Hospital of Chengdu Affiliated to Chengdu University of TCM, ²China Chengdu-France Montpellier Institute of Geriatric Diseases, Chengdu 611130, China)

【Abstract】 Frailty, a common geriatric syndrome, is a serious problem in healthy aging. However, its pathogenesis remains unclear. It is a general agreement that frailty is caused by multiple factors, in which immune dysfunction and chronic inflammation play an important role. Because gut microbiota is associated with immune function and chronic inflammation, the correlation between gut microbiota and frailty has drawn increasing attention in recent years. This article mainly introduced the progress in the research of gut microbiota in the frail elderly, providing the reference for the pathogenesis of frailty.

【Key words】 aged; frailty; gut microbiota

This work was supported by Special Hospital Project of Chengdu University of TCM in 2018 (YYZX20180021) and the Fifth People's Hospital of Chengdu Affiliated to Chengdu University of TCM (KYJJ2020-03).

Corresponding author: GUAN Li-Juan, E-mail: guanlj05@126.com

衰弱是老年人生理储备下降导致机体易损性增加、抗应激能力减退的非特异性状态。衰弱使老年人发生不良事件的风险增加,并可严重影响患者的生活质量^[1]。但是,衰弱的发病机制目前并不十分明确,研究显示免疫功能失调和慢性炎症在衰弱中发挥重要作用^[2]。近年来,由于肠道菌群参与慢性炎症的深入研究^[3,4],其与老年衰弱的相关性也逐渐受到关注。因此,本文主要介绍衰弱老年人中肠道菌群相关研究进展。

1 肠道菌群概述

肠道菌群是肠道中寄居的大量细菌、真菌、古生菌等形成的相对稳定的群落结构,它们与宿主相互作用、共同进化;其构成取决于年龄、种族、饮食、疾

病和药物摄入等多种因素^[5]。肠道菌群参与营养物质代谢、药物代谢、免疫调节以及肠道屏障功能维持等多种生理过程,在肠道稳态以及宿主健康中发挥着重要作用^[6]。

2 肠道菌群与老化

2.1 老年人肠道菌群多样性改变

目前,许多研究对老年人、百岁老人和年轻人的肠道菌群构成进行了比较,但并未得出一致结论。一些研究发现,与青年人相比较,老年人肠道菌群的变异性增加^[7]。而另一些研究则发现青年人和老年人的粪便微生物组成相似^[8-10]。这些不一致的结论可能是由于对入选/排除标准、研究对象年龄和混杂因素(如共病、药物使用、生活方式和社会经济因

收稿日期: 2020-12-20; 接受日期: 2021-03-29

基金项目: 2018年成都中医药大学医院专项课题(YYZX20180021);成都中医药大学附属第五人民医院资助项目(KYJJ2020-03)

通信作者: 管丽娟, E-mail: guanlj05@126.com

素)不同而导致。关于老龄化对肠道菌群生态系统的丰富性和均匀性(即 α 多样性)的影响,其结论亦各不相同。最初的研究发现, α 多样性在老龄化过程中逐渐下降^[11]。但是一些研究发现,与年轻人相比较,老年人微生物群中的 α 多样性更多^[12-14];且有研究显示百岁老人的 α 多样性甚至可高于老年人^[15,16]。由于肠道菌群 α 多样性越多,生物稳态更好,且对内环境紊乱的修复力更强,因此推测老龄化本身可能对粪便微生物的 α 多样性影响较小,而老年人的健康状况才是导致其变化的根本原因。

2.2 老年人肠道菌群菌落的改变

尽管目前尚未确定老年人的典型肠道菌群,但一些研究仍发现某些特定菌群在老年人中的变化。有研究显示,与年轻人相比较,老年人群中的抗炎菌群如双歧杆菌属、普鲁士尼茨菌和梭菌群的数量减少,而链球菌属、葡萄球菌属、肠球菌属和肠杆菌属以及有致病和致炎作用的菌属在老年人群中均增加^[11,17]。有研究还发现,生活于不同环境的老年人其肠道菌群结构亦有所不同,例如,居家的老年人以粪球菌属及罗氏菌属为多,而长照机构的老年人以副拟杆菌属、真杆菌属、厌氧棍状菌属、内酯杆菌属、粪芽孢菌属为多^[18]。

2.3 老年人肠道菌群代谢物的变化

关于肠道菌群代谢物的研究发现,居住于养老机构和社区的老年人的肠道菌群代谢产物中的乙酸和丙酸浓度较年轻人降低,但支链脂肪酸(即异戊酸、异丁酸)浓度增加^[18]。此外,居住于社区的老人体内的乙酸、丙酸和戊酸浓度较长照机构及康复中心的老人高^[19]。另外,肠道代谢产物与饮食也有一定的关系。据报道,短期饮食变化可能对微生物代谢产物生产和宿主生理产生重大影响,但不会显著改变粪便微生物群组成^[20]。但到目前为止,通过宏基因组学、代谢组学等方法来探索老年人肠道微生物群的代谢能力的研究仍然非常有限,因此,需要更多实验方案对其展开全面的研究。

3 肠道菌群与老年衰弱

3.1 衰弱老人肠道菌群的改变

尽管关于老年人群肠道菌群的研究已取得较大进展,但是目前有关衰弱老人的肠道菌群组成的研究仍较少,且主要采用横断面调查,缺少前瞻性的研究。

vanTongeren等^[21]通过对13名格罗宁根衰弱指数(Groningen frailty indicator, GFI)得分低的老年人和10名GFI得分高的老年人进行比较,发现乳酸

杆菌在GFI得分较高的衰弱患者中减少,同时拟杆菌属/普氏菌属和普鲁士尼茨氏菌也显著减少,而可导致条件感染的肠杆菌科却显著增加。但该研究纳入的样本量较小,仅初步研究了老年衰弱患者的肠道菌群构成。另一项关于728对女性双胞胎的大型研究显示,肠道菌群的 α 多样性与衰弱程度呈显著负相关,且有22类肠道菌群的相对丰度与衰弱程度相关。其中,衰弱患者中细长真杆菌和埃格士氏菌数量与衰弱程度呈正相关而普鲁士尼茨氏菌则呈负相关^[13]。普鲁士尼茨氏菌是健康成人中常见的细菌,在平衡肠道免疫中起重要作用。Maffei等^[22]亦研究发现,肠道菌群生物多样性与衰弱指数(即34项衰弱指数)呈负相关。在菌属水平上,衰弱与粪芽孢菌属、小杆菌属丰度的增加及理研菌科、帕拉普氏菌属及萨特氏菌属的丰度减少有关。但该研究所选取的人群涉及中年,年龄为43~79岁,平均年龄为63岁。Zhang等^[23]选取了27例老年住院患者作为研究对象,结果发现,衰弱组与对照组间微生物群落的 α 多样性相似,但衰弱组的 β 多样性高于对照组;而在肠道菌群组成方面,2组间存在4科17属的显著差异。在衰弱和肌少症并存的70岁以上的社区居民中,亦观察到了肠道微生物群的变化。与非衰弱和肌少症患者相比,衰弱和肌少症患者中示波螺旋体和瘤胃球菌微生物类群丰度较高,巴尔奈赛菌科和克里斯滕森菌科微生物类群丰度较低^[24]。这些结果表明,衰弱与老年患者肠道菌群的多样性和组成存在关联性。

在肠道菌群代谢产物方面,Haran等^[25]针对居住于养老院的老人进行了调查,结果显示,随着衰弱程度的增加,老人的肠道微生物表现出更明显的生态失调,且产生丁酸盐的微生物普氏粪杆菌的丰度降低,该菌对肠道具有抗炎作用。另外,一些学者针对伴有特定疾病的老年衰弱人群也进行了肠道微生物及其代谢产物的研究。He等^[26]测定了451名老年心血管住院患者的肠道菌群代谢产物氧化三甲胺(trimethylamine N-Oxide, TMAO),发现衰弱患者血浆TMAO水平明显高于对照组,且TMAO水平升高与衰弱的可能性独立相关,TMAO浓度与衰弱的OR之间呈线性关系。

但Ticinesi等^[27]的研究结论与上述不一致,并未发现衰弱与肠道菌群的生物多样性的相关性。究其原因可能是该研究的对象来源于高龄的住院患者,年龄(83±8)岁,这些患者存在多种慢性疾病,导致多重用药,从而使粪便微生物的恢复能力减弱。但该研究仍发现一些类别的肠道菌群(颤螺菌属、

肠杆菌属、消化球菌等)的相对丰度与 Rockwood 临床衰弱量表得分呈显著正相关。

然而,肠道微生物群在衰弱生理病理中的作用仍不确定。由于衰弱本身可以引起肠道生理的多种改变,尤其是肠黏膜的屏障功能。因此,观察到的肠道微生物群改变可能只是衰弱的生理病理的结果,而不是促进衰弱的原因。此外,衰弱常与营养不良和行动能力下降有关,而肠道菌群又受到饮食和运动的影响,肠道菌群失调与衰弱的关系可能取决于生活习惯的改变。遗憾的是,目前大多数探索微生物群和衰弱之间关系的研究都是在小范围的患者中进行的,且多为横断面调查,往往缺乏全面的老年综合评估或对可能的混杂因素的评估,也缺乏前瞻性的研究。尚需更多的研究进一步探索肠道菌群与老年衰弱的因果关系;也需要更多的研究来确定这些肠道微生物参与老年衰弱的病理生理学机制。

3.2 以肠道菌群为靶点干预衰弱

基于肠道菌群与衰弱的关联性,且目前衰弱尚无完全治愈的方法,一些研究者考虑通过调节肠道微生物来改善衰弱状态。由于既往研究表明食用寡果糖和菊粉可以通过增加有益菌群(如双歧杆菌)和减少有害菌群(如肠球菌)来改变肠道微生物群^[28,29]。因此,益生元成为主要的研究热点。在针对衰弱老人的研究中,Buigues 等^[30]发起的随机双盲安慰剂对照临床试验虽然并未发现益生元对衰弱有显著改善作用,但进一步分析发现,益生元组的两项衰弱指标(乏力和握力)却较安慰剂组改善明显。另一项关于养老院≥65岁老年人的益生元干预研究发现,干预组中有25人在使用益生元13周后衰弱指数水平较前明显下降,且在中重度衰弱老人中,衰弱指数下降最多^[31]。提示调节肠道菌群、维持菌群稳定也许是未来治疗老年衰弱综合征的手段,在衰弱较少的传统的临床干预措施上增加更安全、经济的治疗方法。

但是,益生元通过何种机制改善衰弱目前尚未见报道。有少数研究观察了饮食改善或益生元对衰弱老人肠道菌群的影响。Ghosh 等^[32]针对612名非衰弱或衰弱前期受试者进行了为期1年的随机多中心单盲对照试验,观察地中海饮食前后的肠道微生物群。研究发现,坚持地中海饮食会增加特定类型肠道菌群的数量,与较低程度衰弱的一些标志物呈正相关。且经饮食调节的微生物群变化与支链脂肪酸产量的增加和次级胆汁酸等产量的降低有关。说明通过改善饮食习惯以调节肠道微生物群的可行性。另一项针对小鼠模型

的益生元干预研究发现,在传统小鼠和无菌小鼠中,衰弱型微生物群在饮食改变时发生了中等数量的分类变化,副拟杆菌、劳特氏菌、梭状芽胞杆菌和考拉杆菌属的丰度增加。虽然益生元补充并没有推动肠道微生物 α 或 β 多样性的总体变化,但瘤胃菌科、梭状芽胞杆菌、副拟杆菌、考拉杆菌属等菌群的丰度增加^[33]。遗憾的是,上述两项研究并未观察饮食干预或益生元对衰弱的改善作用,需要进一步将三者结合进行研究,以阐述调节肠道菌群改善老年衰弱的机制。

4 小结与展望

肠道菌群影响着宿主的免疫功能、营养及能量代谢,是近年医学领域研究的热点。目前少量研究报道了肠道菌群与衰老及衰弱的相关性,但多仅限于菌群种类的构成,且涉及的机制尚不明确,需进一步对其进行深入探究。维持肠道微生态稳态是治疗疾病的安全、有效的手段之一,因此纠正肠道菌群失调可能成为干预衰弱的新靶点,从而改善衰弱患者预后,提高生活质量。但是仍需要大量的研究数据对此加以证实。

【参考文献】

- [1] Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, *et al.* Frailty: implications for clinical practice and public health [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10206): 1365 - 1375. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19) 31786-6.
- [2] Cybularz M, Wydra S, Berndt K, *et al.* Frailty is associated with chronic inflammation and pro-inflammatory monocyte subpopulations [J]. *Exp Gerontol*, 2021, 149: 111317. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111317.
- [3] Qian XH, Song XX, Liu XL, *et al.* Inflammatory pathways in Alzheimer's disease mediated by gut microbiota [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 68: 101317. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101317.
- [4] Byrd KM, Gulati AS. The "Gut-Gut" axis in inflammatory bowel diseases: a hypothesis-driven review of associations and advances [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 620124. DOI: 10.3389/fimmu.2021.620124.
- [5] Marrero D, Pujol-Vila F, Vera D, *et al.* Gut-on-a-chip: mimicking and monitoring the human intestine [J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 181: 113156. DOI: 10.1016/j.bios.2021.113156.
- [6] Kho ZY, Lal SK. The human gut microbiome — a potential controller of wellness and disease [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1835. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01835.
- [7] Wilmanski T, Diener C, Rappaport N, *et al.* Gut microbiome pattern reflects healthy ageing and predicts survival in humans [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(2): 274-286. DOI: 10.1038/s42255-021-00348-0.

- [8] Rampelli S, Candela M, Turrone S, *et al.* Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing[J]. *Aging*, 2013, 5(12): 902–912. DOI: 10.18632/aging.100623.
- [9] Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, *et al.* Gut microbiota and extreme longevity[J]. *Curr Biol*, 2016, 26(11): 1480–1485. DOI: 10.1016/j.cub.2016.04.016.
- [10] Wu L, Zeng T, Zinellu A, *et al.* A cross-sectional study of compositional and functional profiles of gut microbiota in Sardinian centenarians[J]. *mSystems*, 2019, 4(4): e00325–19. DOI: 10.1128/mSystems.00325-19.
- [11] Rahayu ES, Utami T, Mariyatu M, *et al.* Gut microbiota profile in healthy Indonesians[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(12): 1478–1491. DOI: 10.3748/wjg.v25.i12.1478.
- [12] Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, *et al.* Population-level analysis of gut microbiome variation[J]. *Science*, 2016, 352(6285): 560–564. DOI: 10.1126/science.aad3503.
- [13] Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M, *et al.* Signatures of early frailty in the gut microbiota[J]. *Genome Med*, 2016, 8(1): 8. DOI: 10.1186/s13073-016-0262-7.
- [14] Bian G, Gloor GB, Gong A, *et al.* The gut microbiota of healthy aged Chinese is similar to that of the healthy young[J]. *mSphere*, 2017, 2(5): e00327–17. DOI: 10.1128/mSphere.00327-17.
- [15] Kong F, Hua Y, Zeng B, *et al.* Gut microbiota signatures of longevity[J]. *Curr Biol*, 2016, 26(18): R832–R833. DOI: 10.1016/j.cub.2016.08.015.
- [16] Wang F, Yu T, Huang G, *et al.* Gut microbiota community and its assembly associated with age and diet in Chinese centenarians[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2015, 25(8): 1195–1204. DOI: 10.4014/jmb.1410.10014.
- [17] Jeffery IB, Lynch DB, O'Toole PW. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons[J]. *ISME J*, 2016, 10(1): 170–182. DOI: 10.1038/ismej.2015.88.
- [18] Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, *et al.* Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly[J]. *Nature*, 2012, 488(7410): 178–184. DOI: 10.1038/nature11319.
- [19] Wang L, Zhang J, Guo Z, *et al.* Effect of oral consumption of probiotic lactobacillus planatarum P-8 on fecal microbiota, SIgA, SCFAs, and TBAs of adults of different ages[J]. *Nutrition*, 2014, 30(7–8): 776–783. DOI: 10.1016/j.nut.2013.11.018.
- [20] O'Keefe SJ, Li JV, Lahti L, *et al.* Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6342. DOI: 10.1038/ncomms7342.
- [21] van Tongeren SP, Slaets JP, Harmsen HJ, *et al.* Fecal microbiota composition and frailty[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2005, 71(10): 6438–6442. DOI: 10.1128/AEM.71.10.6438-6442.2005.
- [22] Maffei VJ, Kim S, Blanchard E, *et al.* Biological aging and the human gut microbiota[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(11): 1474–1482. DOI: 10.1093/gerona/glx042.
- [23] Zhang L, Liao J, Chen Q, *et al.* Characterization of the gut microbiota in frail elderly patients[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2020, 32(10): 2001–2011. DOI: 10.1007/s40520-019-01385-2.
- [24] Picca A, Ponziani FR, Calvani R, *et al.* Gut microbial, inflammatory and metabolic signatures in older people with physical frailty and sarcopenia: results from the BIOSPHERE Study[J]. *Nutrients*, 2019, 12(1): 65. DOI: 10.3390/nu12010065.
- [25] Haran JP, Bucci V, Dutta P, *et al.* The nursing home elder microbiome stability and associations with age, frailty, nutrition and physical location[J]. *J Med Microbiol*, 2018, 67(1): 40–51. DOI: 10.1099/jmm.0.000640.
- [26] He W, Luo Y, Liu JP, *et al.* Trimethylamine N-Oxide, a gut microbiota-dependent metabolite, is associated with frailty in older adults with cardiovascular disease[J]. *Clin Interv Aging*, 2020, 15: 1809–1820. DOI: 10.2147/CIA.S270887.
- [27] Ticinesi A, Milani C, Lauretani F, *et al.* Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11102. DOI: 10.1038/s41598-017-10734-y.
- [28] Walton GE, van den Heuvel EG, Kusters MH, *et al.* A randomised crossover study investigating the effects of galacto-oligosaccharides on the faecal microbiota in men and women over 50 years of age[J]. *Br J Nutr*, 2012, 107(10): 1466–1475. DOI: 10.1017/S0007114511004697.
- [29] Vulevic J, Drakoularakou A, Yaqoob P, *et al.* Modulation of the fecal microflora profile and immune function by a novel trans-galacto oligosaccharide mixture (B-GOS) in healthy elderly volunteers[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(5): 1438–1446. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26242.
- [30] Buigues C, Fernández-Garrido J, Pruimboom L, *et al.* Effect of a prebiotic formulation on frailty syndrome: a randomized, double-blind clinical trial[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 932. DOI: 10.3390/ijms17060932.
- [31] Theou O, Jayanama K, Fernández-Garrido J, *et al.* Can a prebiotic formulation reduce frailty levels in older people? [J]. *J Frailty Aging*, 2019, 8(1): 48–52. DOI: 10.14283/jfa.2018.39.
- [32] Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, *et al.* Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries[J]. *Gut*, 2020, 69(7): 1218–1228. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319654.
- [33] Tran TTT, Cousin FJ, Lynch DB, *et al.* Prebiotic supplementation in frail older people affects specific gut microbiota taxa but not global diversity[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 39. DOI: 10.1186/s40168-019-0654-1.