

· 全民健康助力全面小康 ·



专家简介:丁西平,主任医师,教授,博士生导师;中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)老年医学科主任兼老年消化科主任;研究方向:老年慢性病与肠道微生态的相关性研究;已发表论文 50 余篇,其中 SCI 收录论文及中华系列杂志论文 10 余篇;承担安徽省科技厅课题、教育厅课题多项,获安徽省科技进步三等奖 2 次;社会兼职:安徽省老年医学专科联盟理事长,中华医学会老年医学分会委员,中国老年学和老年医学学会老年病学会分会委员,海峡两岸医药卫生交流协会国际医疗与特需服务专业委员会委员,国家老年疾病临床研究中心(湘雅)老年综合评估协同创新联盟副主席,中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会中西医结合学组成员,安徽省肝病学会委员,安徽省医学会老年医学分会委员,安徽省医师协会老年医学医师分会委员;担任《世界华人消化杂志》编审,《中国临床保健杂志》编委,《安徽卫生职业技术(学院)学报》编审等。Email:dingxipingyx@163.com

肠道菌群与老年肌少症关系研究新进展

方向,丁西平,胡世莲

[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)老年消化科,合肥 230001]

[摘要] 随着我国人口老龄化加剧,肌少症作为一种常见的老年综合征越来越受到关注。近年来研究认为肠道菌群的变化与骨骼肌功能的生理衰退有关,目前认为肠道菌群可直接通过炎症反应、激素水平以及营养、维生素的合成等方面对肌少症的发生发展产生影响。本文旨在对肌少症的发病机制以及肠道菌群变化所起的作用进行阐述。

[关键词] 衰弱;老年人;肌肉骨骼生理现象;胃肠道微生物组;生活质量;综述

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.06.002

Research progress on relationship between intestinal flora and sarcopenia in the elderly Fang Xiang, Ding Xiping, Hu Shilian (Department of Geriatric Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Ding Xiping, Email: dingxipingyx@163.com

[Abstract] Along with our country population aging, Sarcopenia, as a common Geriatric Syndrome, has attracted more and more attention. In recent years, studies have suggested that the changes of intestinal flora are related to the physiological decline of skeletal muscle function. Currently, it is believed that intestinal flora can directly affect the occurrence and development of sarcopenia through inflammatory response, hormone level, nutrition, vitamin synthesis and other aspects. This article aims to elucidate the pathogenesis of sarcopenia and the role of intestinal flora.

[Keywords] Frailty; Aged; Musculoskeletal physiological phenomena; Gastrointestinal microbiome; Quality of life; Review

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1808085MH304);中央引导地方科技发展专项专业性技术创新平台项目(2017070503B041, YDZX20183400002555)

作者简介:方向,主治医师,Email:fangxiang417@126.com

通信作者:丁西平,主任医师,Email:dingxipingyx@163.com

人口老龄化是 21 世纪全世界的重要社会问题之一。我国也已经步入老龄化社会,且老龄化趋势越来越明显。据第六次全国人口普查统计显示^[1],截至 2010 年底我国 60 岁以上的老年人口为 1.78 亿,占总人口的 13.3%;预测 2050 年我国老年人口将达到 4 亿,占人口总数的 30% 以上。随着我国人口老龄化加剧,肌少症作为一种常见的老年综合征越来越受到关注。老年人肌少症可引起跌倒、骨折、活动障碍等事件发生率升高,增加了致残和失能的风险^[2],也给社会、家庭及个人带来沉重的负担。因此,了解老年人肌少症的发病机制并进行干预,对降低老年人肌少症并发症、改善老年人生活质量具有重要的意义。人类的肠道中栖息着数以亿万计的细菌,种类超过 1 000 种,统称为“肠道菌群”;通过介导多种不同形式的宿主反应起着肠道屏障、免疫和内分泌功能^[3]。肠道菌群的组成从出生开始随着年龄的增长而发生变化^[4]。肠道微生物的变化与骨骼肌功能的生理衰退有关,肠道菌群在肌少症的发病过程中可能发挥着一定的作用。本文旨在对肌少症的发病机制以及肠道菌群变化所起的作用进行阐述。

1 肌少症与肠道菌群概述

肌少症的概念最初由美国 Tufts 大学 Irwin Rosenberg 于 1989 年提出,泛指增龄性的肌量减少和肌力下降。目前有肌少症、肌肉减少症、骨骼肌减少症及肌肉衰减综合征等多个名称,反映了认识的差异和争议。目前较常用的称法为“肌少症”。1998 年 Delmonico 等^[5]首先使用双能 X 线吸收仪 (DXA) 测量肌肉质量,提出肌肉质量低于年青人群 2 个标准差者为肌少症。但是目前全世界范围内尚没有统一的概念及诊断标准。2010 年欧洲肌少症工作组赋予了肌少症新的定义^[6],它是指老年人骨骼肌质量、力量及功能下降的一种病症;主要强调骨骼肌质量下降和(或)力量下降,和(或)功能下降。

人类的肠道中栖息着数以亿万计的细菌,种类超过一千余种,统称“肠道菌群”;肠道菌群可通过产出多种营养物质,如短链脂肪酸(SCFAs)、维生素 B 及 K 等,以及释放多种细胞因子等多种途径影响肠道功能、人体营养吸收与能量代谢等生理过程。近年来研究^[7]发现老年人随着年龄的增长;肠道菌群的多样性较年轻人下降,菌群构成也发生显著改变,主要表现在双歧杆菌与乳酸菌等有益菌数量及比例的降低,产毒素的革兰阴性杆菌等有害菌的数

量及比例升高,同时伴随产丁酸盐菌群数量减少。衰老进程中常伴随着慢性低度炎症反应,大多数老年人没有红、肿、热、痛等炎症等典型的临床症状,而体内炎症因子水平却明显升高;许多慢性炎症反应性疾病的起因为肠道微生态失衡,即肠道菌群多样性下降,常驻菌中致病菌的比例上升;常见致病菌主要包括 E 大肠杆菌与 B 脆弱类杆菌,两者在炎症反应性肠病患者体内也增多。

2 肠道菌群对肌少症及其发病机制的影响

研究发现肠道菌群的变化与骨骼肌功能的衰退有关^[8]。目前认为肠道菌群可直接通过炎症反应、激素水平以及营养、维生素的合成等方面对肌少症的发生发展产生影响。

2.1 肠道菌群通过炎症反应对肌少症的影响

炎症反应被认为是肌少症发生发展的重要因素之一;目前研究^[9]显示炎症因子如干扰素 α (IFN- α)、干扰素 γ (IFN- γ)、白细胞介素 1 (IL-1)、白细胞介素 6 (IL-6) 等均与骨骼肌的质量或力量有关。随着机体的衰老,老年人机体炎症标志物如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 1 β (IL-1 β) 及 IL-6 等在循环系统中的水平显著升高,且与老年人骨骼肌的质量和力量下降直接相关。TNF- α 可通过抑制 Akt/mTOR 通路,以及通过线粒体产生活性氧(ROS)激活核因子 κ B (NF- κ B);加速骨骼肌的分解代谢^[9]。血清中 CRP 水平升高也与蛋白质合成减少及蛋白质分解代谢增加有关。IL-6 参与肌蛋白更新调控,被认为是肌肉分解代谢细胞因子。

肠道菌群能将膳食中的营养物质在结肠中发酵生成 SCFAs,主要包括醋酸、丙酸和丁酸;醋酸和丙酸主要由拟杆菌门参与生成,丁酸主要由厚壁菌门参与生成。SCFAs 不仅作为宿主的供能物质,还作为信号分子在免疫调节中发挥抗炎作用^[10]。SCFAs 可以促进 Treg 细胞的增殖活化,激活肠上皮细胞内 AP-1 信号通路从而抑制促炎因子 IL-2、IL-6 和 TNF- α 等的释放^[11]。丁酸和丙酸均能抑制结肠上皮细胞和免疫细胞内组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 的活性,从而下调促炎因子如 IL-6 及 IL-12 的表达,抑制炎症的产生^[12];丁酸还可激活肠道上皮中 GPR41、GPR43 和 GPR109a 等,减少促炎因子、ROS 及环氧合酶 2 (COX-2) 等合成和分泌,降低机体慢性炎症状态^[11];还能够抑制炎症相关通路 NF- κ B 和 JAK/STAT 的活性,从而调控机体的免疫反应。丁酸盐因其抗炎和促合成代谢作用而闻名,通过抑制组

蛋白去乙酰化酶,改善老龄小鼠肌肉质量和横截面积^[13]。从骨骼肌的角度来看,SCFA 中最重要的介质是丁酸盐;除了已知的抗炎特性,丁酸盐可能会激活几种调节通路,如 UCP2-AMPK-ACC 及 PGC1- α 等,导致 ATP 产量的增加,最终提高肌纤维的代谢效率^[14]。丁酸盐也有抑制组蛋白去乙酰化酶的作用,可预防和保护肌肉蛋白的凋亡分解代谢。有研究^[15]证明了丁酸盐对小鼠衰老的作用,并与生理年龄相关的肌肉质量损失有关。Picca 等^[16]研究了特定肠道细菌丰度和血清不同炎症生物分子水平之间的关系,表明存在一种肠道微生物群的变化可能会影响衰老及肌少症病理生理学的额外途径。

肠道微生物能够产生许多免疫原性的内毒素,如脂多糖(LPS),LPS 是革兰阴性菌细胞壁的成分,会诱发宿主的炎症反应。衰老的实验模型表明,年龄相关的肠道微生物群组成的改变提高了肠黏膜的通透性。这一现象导致包括 LPS 在内的细菌产物全身吸收增加,激活炎症反应,最终导致循环中促炎细胞因子如 IL-6、肿瘤坏死因子水平升高^[17]。老年人群肠道中产 LPS 的菌群如肠杆菌等数量增加,抑制 LPS 的菌如双歧杆菌等数量减少;同时还发生肠上皮细胞的改变,增加了肠道的通透性,使得 LPS 进入循环系统,LPS 与巨噬细胞相互作用导致大量炎症因子释放,如 TNF- α 和 IL-6 等^[18]。系统性炎症与衰老及肌少症的相关性之前已经被证明;从这个角度来看,系统性炎症可能代表了“内脏-肌肉轴”的效应物之一。目前观点认为肠道屏障功能受损引起肠道菌群移位,进而导致机体的炎症反应,可以促进肌少症的发生发展^[19]。在这一可能的肠肌轴中,年龄相关的肠黏膜屏障功能障碍可能在发挥核心作用,有利于微生物产物或微生物自身进入体循环,并有助于激活炎症反应,诱发免疫系统失调^[17]。骨骼肌组织表达的相关 Toll 样受体(TLR),如 TLR2 和 TLR4 等^[7];可以识别不同的病原体相关分子模式,如 TLR2 可以识别革兰阴性菌的脂蛋白和革兰阳性菌细胞壁上的肽聚糖,TLR4 可以识别革兰阴性菌的 LPS;最终激活骨骼肌中的 NF- κ B 转化因子导致骨骼肌的萎缩。由此可见,移位的肠道细菌也可以通过 TLRs/NF- κ B 通路介导老年肌少症的发生。

2.2 肠道菌群对相关激素及类固醇水平的影响

目前发现的 50 多种胃肠激素中有 20 多种是脑肠肽,胃肠道可能通过这些脑肠肽参与到脑-肠互动

中,主要包括生长激素释放肽(Ghrelin)及胰高血糖素样肽 1(GLP-1)等,在食欲调控、能量摄入以及肥胖的形成过程中起着重要的作用。肠道菌群是脑-肠轴体系的另一个重要参与者,被称为“人体的第二大脑”,介导了脑-肠轴之间的信号传导,其产生的信号可能通过迷走神经、外周循环系统和免疫系统传递给中枢神经系统,进而影响人体的生理代谢和病理过程。

随着机体的衰老,伴发的慢性炎症反应可导致机体生长激素(GH)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平降低及胰岛素抵抗,诱发蛋白质合成抵抗及骨骼肌肌量的下降,诱发肌少症的发生^[20]。IGF-1 通过与受体结合作用于磷脂酰肌醇三激酶(PI3K)促使磷脂酰肌醇二磷酸(PIP2)向磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3)转化,正向调节丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B 途径进而增强下游的雷帕霉素靶蛋白(mTOR)活性,促进蛋白质合成并且抑制 FOXO 去磷酸化进而影响蛋白质的分解^[21]。IGF-1 可能是促进骨骼肌生长和修复的重要介质,其过度表达可增强正常和肌营养不良小鼠骨骼肌的再生^[22];还可通过增加肌卫星细胞数量和刺激蛋白质合成提高骨骼肌功能^[21]。生长激素也是通过 IGF-1 的介导发挥作用。已经有实验证实老化的肌细胞受到胰岛素的作用以后,其蛋白质的生成能力会明显地降低^[4]。微生物代谢产物甜菜碱可激活胞质钙内流,细胞外信号调节激酶(ERK)信号转导和人成骨细胞中 IGF-1 的合成^[23]。微生物来源的吡啶氧基硫酸酯的循环水平与肌生成抑制素和 atrogen-1 的表达呈正相关,这代表了骨骼肌质量的两个主要负调节因子。

肠道菌群对骨骼肌功能影响的研究最多的推定介质是 SCFA。SCFA 可以通过循环进入全身,被骨骼肌细胞吸收;SCFA 在骨骼肌细胞中可与游离脂肪酸受体 2(FFAR-2)和游离脂肪酸受体 3(FFAR-3)配体相结合^[24];这些受体在调节葡萄糖摄取和代谢,以及促进胰岛素敏感性方面起着关键的作用^[25]。SCFA 的减少可能引发胰岛素抵抗,导致肌肉内脂肪酸沉积增加;随之而来的肌肉质量下降可能进一步促进胰岛素抵抗,形成恶性循环,促进衰老及肌少症的发生和发展^[26]。此外 SCFA 可以上调 NAD 依赖性蛋白脱乙酰酶 sirtuin-1(SIRT1)受体,即线粒体生物合成的调节剂;同时线粒体蛋白表达与炎症性肠病患者肠道 SCFA 产物的平均相对丰度成正相关,提示线粒体功能与肠道微生物之间关系密

切^[27]。所涉及的线粒体蛋白可能决定了产生能量的效率,氧化还原的平衡,炎症级联激活的调节。

有研究^[15]显示醋酸盐的全身浓度与胰岛素抵抗的增加和肥胖相关,而且醋酸盐的存在可能损害到骨骼肌的合成,并可能对肌少症产生负面影响。骨骼肌细胞线粒体的生物合成理论上可能受到次级胆汁酸的调控,次级胆汁酸是由初级胆汁酸通过肠道菌群合成。胰岛素抵抗的发生与肠道菌群的失调有一定的关联,Vrieze 等^[28]将健康人群的肠道菌群经肠镜灌注移植到存在胰岛素抵抗的代谢综合征患者体内,6 周后发现受试者肌肉组织胰岛素敏感性较前增加。

2.3 肠道菌群对营养及维生素合成的影响 肠道微生物群最近被定义为宿主营养信号的“传感器”。肠道菌群受到饮食的影响,能够产生影响新陈代谢、胰岛素敏感性和炎症的介质。Backhed 等^[29]对无菌小鼠喂食高热量、高脂肪的食物,并最终表现出瘦的表型。事实上,肠道菌群能够通过饮食产生的衍生介质向宿主发出促合成代谢信号。

老年人骨骼肌蛋白质合成与分解的稳态失衡明显,摄入及吸收的蛋白质下降导致肌肉蛋白及肌纤维合成减少,低于肌肉蛋白质的分解,导致肌肉质量及力量明显下降。肠道菌群具有高效的蛋白代谢机制。食物和内源性的蛋白被宿主和细菌产生的蛋白酶和肽酶水解为肽和氨基酸,释放出的氨基酸被宿主和微生物利用。肠道共生菌对丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、甘氨酸和色氨酸等氨基酸的分离、合成和吸收具有重要作用。有研究^[30]表明,相对于正常鼠,无菌鼠出现了胃肠道氨基酸分布的改变,提示肠道菌群可能在宿主的氨基酸平衡和健康中起到重要作用。大量的肠道菌群能够利用无机氮如铵盐,进而生成人体必需和非必需氨基酸。一些亚种的类杆菌甚至能够利用元素氮合成有机氮类。小肠中含量最多的氨基酸发酵细菌是梭状芽孢杆菌菌群,结肠中数量最多的氨基酸发酵细菌是梭菌属细菌和消化链球菌;这些细菌对于肠道内氨基酸的吸收与合成起着重要作用。肠道菌群能够合成一些氨基酸,例如色氨酸,它是骨骼肌蛋白合成代谢的基本底物。色氨酸还可刺激骨骼肌细胞中 IGF-1/p70s6k/mTor 通路,促进参与肌原纤维合成基因的表达^[31]。在最近的一项对 38 名超重人群进行的随机对照试验显示肠道菌群可以通过增加氨基酸的生物利用度,刺激骨骼肌胰岛素的分泌和反应,促进宿主体内的蛋白

质合成代谢^[32]。高蛋白饮食对微生物群的影响实际上可能并不总是有利于肌肉,Ford 等^[33]通过随机对照试验研究显示高蛋白饮食同时补充益生菌,有利于降低高蛋白饮食对肠道菌群的影响,并从高蛋白饮食获益。

人体肠道内的微生物也是供给机体维生素的一种重要途径,人体肠道内的正常菌群如双歧杆菌、乳酸杆菌等可合成多种 B 组维生素(如 B₁、B₂、B₆ 及 B₁₂ 等)和维生素 K 等。肠道菌群产生或修饰的叶酸、维生素 B₂、维生素 B₁₂ 及色氨酸等化合物可以进入体循环并最终影响骨骼肌细胞^[34]。近年关于维生素的研究显示维生素 D 和维生素 B₁₂ 可能在肌肉功能中起到重要作用,而维生素 D 和维生素 B₁₂ 的缺乏可能是老年肌少症的一个重要的促进因素^[35]。正常的肠道菌群通过产生叶酸和维生素 B₁₂,可能改善骨骼肌的合成代谢并防止高同型半胱氨酸血症引起的氧化应激和内皮损伤导致骨骼肌功能下降。研究^[36]表明与成年组和幼年组相比,老年组小鼠维生素 B₁₂ 的生物合成明显不足。在 43 岁及以下的人群中,约 1/2 的人有一个微生物组编码基因 *cbiN*,这个基因可以编码维生素 B₁₂ 的生物合成;而在 43 岁以上的人群中,仅约 10% 的人有该基因^[37]。除了维生素 B₁₂,肠道微生物也能影响维生素 D 的吸收;研究^[38]发现肠道菌群中普氏菌比例高的组别维生素 D 吸收情况最好,而粪球菌和双歧杆菌与 25 羟维生素 D 呈负相关。Siddhart 等^[39]证明,与肌肉质量正常的大鼠相比,年龄相关性骨骼肌减少症的大鼠表现出不同的肠道微生物群组成;肌肉减少的大鼠菌群也表现出不同的功能,参与碳水化合物、蛋白质、脂质消化和维生素生物合成的基因表达减少。与这些年龄相关的功能改变相关的大量营养元素和维生素生物利用度的降低可能在决定肌肉质量减少方面发挥相关的病理生理作用。

3 补充肠道有益细菌对老年肌少症的影响

目前针对老年肌少症的干预措施主要包括营养干预以及运动干预。评估肠道微生物群改变对骨骼肌质量及功能影响的研究尚不多见,且大部分是集中在动物模型的研究上。Varian 等^[40]研究显示通过给予肿瘤小鼠模型含有罗伊氏乳杆菌的益生菌制剂,对其恶病质具有改善和缓解作用,并可能与其骨骼肌质量的保存有关。近年来有研究^[41]发现,食用乳杆菌后的小鼠握力明显高于对照组,并与服用乳杆菌的剂量呈正相关;同时小鼠的腓肠肌 I 型纤维

数量也明显增加。Bindels 等^[42]的研究发现,补充乳酸杆菌可以改善 BAF 小鼠的全身炎症和肌肉萎缩状况;还可以改善小鼠胫骨和腓骨的骨骼肌质量减少及骨骼肌萎缩标志物的表达。另有研究^[38]发现,对易患恶病质的 ApcMIN 小鼠和自然衰老的野生型小鼠,喂食益生菌罗伊氏乳杆菌均可降低肌肉萎缩风险,且两组小鼠较各自的对照组均显示出更大的平均肌纤维横截面积。Fielding 等^[43]研究显示不同身体功能的老年人粪菌移植到无菌小鼠中,相比于移植低功能老年人粪菌的无菌小鼠,移植高功能老年人粪菌的无菌小鼠肌力显著提高。对恶病质模型小鼠给予 reuteri 乳杆菌可导致肌肉重量和肌纤维大小增加,这可能是由 FoxN1 转录因子上调介导的,从而减少全身炎症反应^[44]。Buigues 等^[45]通过一项针对老年患者探索使用益生元对骨骼肌影响的干预研究,在他们的随机对照研究中,60 名老年患者接受为期 13 周治疗,益生元制剂包括低聚果糖、菊粉,并以安慰剂对照;令人惊讶的是治疗组在肌肉抗疲劳和握力力量等两项骨骼肌功能方面有明显改善。有力地支持肠道菌群调节肌肉功能的假设,但目前为止该领域的探索研究尚少。

目前益生菌改善肌少症的具体机制尚不清楚,可能与肠道菌群改变后对慢性炎症的影响有关。益生菌可能通过抗炎作用,促进肌肉的合成代谢,维护骨骼肌的质量和功能。研究^[46]发现,短双歧杆菌 M-16V 和鼠李糖乳酸杆菌 NutRes 1 均可以显著降低哮喘小鼠巨噬细胞、中性粒细胞以及促炎因子 IL-2、IL-4、IL-6 和 TNF- α 的水平。在腹泻小鼠中,婴儿沙门菌改善炎症因子水平并不显著,与丁酸梭菌联合服用对炎症因子的改善效果较单一益生菌更为明显^[47]。肠易激综合征小鼠的研究^[48]显示,补充双歧杆菌和乳酸杆菌不仅可以缓解肠道症状,改善肠道通透性和屏障功能,还可以抑制促炎因子 IL-6、IL-17 的释放,减轻血管内炎症状态。一些动物模型的研究也评估了抗生素引起的肠道菌群紊乱的全身效应;Guss 等^[49]研究证明肠道菌群失调可能与骨骼肌强度和机械性能受损有关,可能由于缺乏合成代谢刺激而导致成骨减少。

4 总结

目前最新研究支持肠道菌群可能参与肌少症的发生发展过程中。由于营养是肠道微生物组成的主要决定因素之一,也参与了肌少症的发病机制;因此肠道菌群可能是营养与肌少症之间的重要节点。一

些关键的肠道菌群可能通过产生代谢产物,如甘氨酸、色氨酸、胆汁酸和 SCFA 即丁酸盐等;并被肠道黏膜吸收后对宿主生理产生影响,在肌肉结构和功能方面发挥相关作用。从理论上讲,粪便中的这些分子以及产生它们的细菌可能是肌少症的生物标志物,其检测可能成为肌少症研究领域的一个重点。目前干预肠道菌群在衰弱和肌少症中的作用及其机制的研究较少,益生菌或益生元对骨骼肌影响的干预研究主要集中在动物模型上,其结果能否在人体转化尚不确定。因此未来的研究应该围绕可能存在的肠道-肌肉轴和临床相关内容进行研究;将肠道菌群组成与营养、肌肉功能和结构相关,且易于研究和评估^[50];肠道菌群与肌肉生理学间的联系应该是老年营养、衰弱和肌少症研究的重点。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家统计局. 2010 年第六次全国人口普查主要数据公报(第 1 号)[J]. 中国计划生育学杂志,2011,54(8):511-512.
- [2] VOLPATO S, BIANCHI L, CHERUBINI A, et al. Prevalence and clinical correlates of sarcopenia in community-dwelling older people: application of the EWGSOP definition and diagnostic algorithm[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2014, 69(4):438-446.
- [3] LAAKKONEN E K, SOLIYMANI R, KARVINEN S, et al. Estrogenic regulation of skeletal muscle proteome: a study of premenopausal women and postmenopausal MZ cotwins discordant for hormonal therapy[J]. Aging Cell, 2017, 16(6):1276-1287.
- [4] KATO K, ODAMAKI T, MITSUYAMA E, et al. age-related changes in the composition of gut bifidobacterium species[J]. Curr Microbiol, 2017, 74(8):987-995.
- [5] DELMONICO M J, HARRIS T B, LEE J S, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women[J]. J Am Geriatr Soc, 2007, 55(5):769-774.
- [6] CRUZ-JENTOFT A J, BAEYENS J P, BAUER J M, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People[J]. Age Ageing, 2010, 39(4):412-423.
- [7] WELLMAN A S, METUKURI M R, KAZGAN N, et al. Intestinal epithelial sirtuin 1 regulates intestinal inflammation during aging in mice by altering the intestinal microbiota[J]. Gastroenterology, 2017, 153(3):772-786.
- [8] SIDDHARTH J, CHAKRABARTI A, PANNÉREC A, et al. Aging and sarcopenia associate with specific interactions between gut microbes, serum biomarkers and host

- physiology in rats [J]. *Aging* (Albany NY), 2017, 9(7): 1698-1720.
- [9] PATEL H P, AL-SHANTI N, DAVIES L C, et al. Lean mass, muscle strength and gene expression in community dwelling older men: findings from the Hertfordshire Sarcopenia Study (HSS) [J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 95(4): 308-316.
- [10] SATO K, TAKAHASHI N, KATO T, et al. Aggravation of collagen-induced arthritis by orally administered *Porphyromonas gingivalis* through modulation of the gut microbiota and gut immune system [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6955.
- [11] SMITH P M, HOWITT M R, PANIKOV N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis [J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573.
- [12] CHAMBERS E S, VIARDOT A, PSICHAS A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults [J]. *Gut*, 2015, 64(11): 1744-1754.
- [13] WALSH M E, BHATTACHARYA A, SATARANATARA-JAN K, et al. The histone deacetylase inhibitor butyrate improves metabolism and reduces muscle atrophy during aging [J]. *Aging Cell*, 2015, 14(6): 957-970.
- [14] DEN BESTEN G, GERDING A, VAN DIJK T H, et al. Protection against the metabolic syndrome by guar gum-derived short-chain fatty acids depends on peroxisome proliferator-activated receptor γ and glucagon-like peptide-1 [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0136364. DOI: 10.1371/journal.pone.0136364. eCollection 2015.
- [15] PERRY R J, PENG L, BARRY N A, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome [J]. *Nature*, 2016, 534(7606): 213-217.
- [16] PICCA A, PONZIANI F R, 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.
- [17] TICINESI A, LAURETANI F, TANA C, et al. Exercise and immune system as modulators of intestinal microbiome: Implications for the gut-muscle axis hypothesis [J]. *Exerc Immunol Rev*, 2019, 25: 84-95.
- [18] MITTERREITER J G, OUWENDIJK W J D, VAN VELZEN M, et al. Satellite glial cells in human trigeminal ganglia have a broad expression of functional Toll-like receptors [J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(7): 1181-1187.
- [19] TICINESI A, NOUVENNE A, CERUNDOLO N, et al. Gut microbiota, muscle mass and function in aging: A focus on physical frailty and sarcopenia [J]. *Nutrients*, 2019, 11(7): 1633.
- [20] CHUANG S Y, CHANG H Y, LEE M S, et al. Skeletal muscle mass and risk of death in an elderly population [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(7): 784-791.
- [21] ROUDIER E, GINESTE C, WAZNA A, et al. Angio-adaptation in unloaded skeletal muscle: new insights into an early and muscle type-specific dynamic process [J]. *J Physiol*, 2010, 588(Pt 22): 4579-4591.
- [22] MUSARÒ A, MCCULLAGH K, PAUL A, et al. Localized Igf-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle [J]. *Nat Genet*, 2001, 27(2): 195-200.
- [23] VILLA I, SENESI P, MONTESANO A, et al. Betaine promotes cell differentiation of human osteoblasts in primary culture [J]. *J Transl Med*, 2017, 15: 132.
- [24] BARTLEY A, YANG T, AROCHA R, et al. increased abundance of lactobacillales in the colon of beta-adrenergic receptor knock out mouse is associated with increased gut bacterial production of short chain fatty acids and reduced IL17 expression in circulating CD4⁺ immune cells [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1593.
- [25] KIMURA I, OZAWA K, INOUE D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43 [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1829.
- [26] SACHS S, ZARINI S, KAHN D E, et al. Intermuscular adipose tissue directly modulates skeletal muscle insulin sensitivity in humans [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316(5): E866-E879. DOI: 10.1152/ajpendo.00243.2018.
- [27] MOTTAWEA W, CHIANG C K, MUHLBAUER M, et al. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13419.
- [28] VRIEZE A, VAN NOOD E, HOLLEMAN F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 913-916.
- [29] BACKHED F, MANCHESTER J K, SEMENKOVICH C F, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(3): 979-984.
- [30] YAMANAKA M, NOMURA T, TOKIOKA J, et al. A comparison of the gastrointestinal tract in germ-free and con-

- ventional mice fed an amino acid mixture or purified whole-egg protein [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 1980, 26(5):435-447.
- [31] DUKES A, DAVIS C, EL REFAEY M, et al. The aromatic amino acid tryptophan stimulates skeletal muscle IGF1/p70s6k/mTor signaling in vivo and the expression of myogenic genes in vitro [J]. *Nutrition*, 2015, 31(7/8):1018-1024.
- [32] BEAUMONT M, PORTUNE K J, STEUER N, et al. Quantity and source of dietary protein influence metabolite production by gut microbiota and rectal mucosa gene expression: Q randomized, parallel, double-blind trial in overweight humans [J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106(4):1005-1019.
- [33] FORD A L, NAGULESAPILLAI V, PIANO A, et al. Microbiota stability and gastrointestinal tolerance in response to a high-protein diet with and without a prebiotic, probiotic, and synbiotic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in older women [J]. *J Acad Nutr Diet*, 2020, 120(4):500-516.
- [34] CARRIZO S L, MONTES DE OCA C E, HÉBERT M E, et al. Lactic acid bacteria from andean grain amaranth: a source of vitamins and functional value enzymes [J]. *J Mol Microbiol Biotechnol*, 2017, 27(5):289-298.
- [35] BULUT E A, SOYSAL P, AYDIN A E, et al. Vitamin B₁₂ deficiency might be related to sarcopenia in older adults [J]. *Exp Gerontol*, 2017, 95:136-140.
- [36] LANGILLE M G, MEEHAN C J, KOENIG J E, et al. Microbial shifts in the aging mouse gut [J]. *Microbiome*, 2014, 2(1):50.
- [37] LAN Y, KRIETE A, ROSEN G L. Selecting age-related functional characteristics in the human gut microbiome [J]. *Microbiome*, 2013, 1(1):2.
- [38] LUTHOLD R V, FERNANDES G R, FRANCO-DE-MORAES A C, et al. Gut microbiota interactions with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals [J]. *Metabolism*, 2017, 69(1):76-86.
- [39] SIDDHART J, CHAKRABARTI A, PANNÉREC A, et al. Aging and sarcopenia associate with specific interactions between gut microbes, serum biomarkers and host physiology in rats [J]. *Aging*, 2017, 9(7):1698-1720.
- [40] VARIAN B J, GOURESHETTI S, POUTAHIDIS T, et al. Beneficial bacteria inhibit cachexia [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11):11803-11816.
- [41] CHEN Y M, WEI L, CHIU Y S, et al. Lactobacillus plantarum TWK10 Supplementation Improves Exercise Performance and Increases Muscle Mass in Mice [J]. *Nutrients*, 2016, 8(4):205.
- [42] BINDELS L B, NEYRINCK A M, CLAUS S P, et al. Synbiotic approach restores intestinal homeostasis and prolongs survival in leukaemic mice with cachexia [J]. *ISME*, 2016, 10(6):1456-1470.
- [43] FIELDING R A, REEVES A R, JASUJA R, et al. Muscle strength is increased in mice that are colonized with microbiota from high-functioning older adults [J]. *Exp Gerontol*, 2019, 127:110722. DOI: 10.1016/j.exger.2019.110722.
- [44] VARIAN B J, GOURESHETTI S, POUTAHIDIS T, et al. Beneficial bacteria inhibit cachexia [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11):11803-11816.
- [45] BUIGUES C, FERNANDEZ-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.
- [46] SEIL S, MARY E M, SI C, et al. Bifidobacterium breve and Lactobacillus rhamnosus treatment is as effective as budesonide at reducing inflammation in a murine model for chronic asthma [J]. *Respir Res*, 2014, 15(1):46.
- [47] LING Z, LIU X, CHENG Y, et al. Clostridium butyricum combined with Bifidobacterium infantis probiotic mixture restores fecal microbiota and attenuates systemic inflammation in mice with antibiotic-associated diarrhea [J]. *Biomed Res Int*, 2015: 582048. DOI: 10.1155/2015/582048.
- [48] HUAN W, JING G, WENFENG W, et al. Are there any different effects of Bifidobacterium, Lactobacillus and Streptococcus on intestinal sensation, barrier function and intestinal immunity in PI-IBS mouse model? [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e90153. DOI: 10.1371/journal.pone.0090153.
- [49] GUSS J, HORSFIELD M, FONTENELE F, et al. Alterations to the gut microbiome impair bone strength and tissue material properties [J]. *J Bone Min Res*, 2017, 32(6):1343-1353.
- [50] TICINESI A, MESCHI T, NARICI M V, et al. Muscle ultrasound and sarcopenia in older individuals: A clinical perspective [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2017, 18(4):290-300.