

朱华,肖冲,尚海泉,等. 基于高通量测序的不同年龄恒河猴肠道菌群结构差异分析 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(1): 72-78.

Zhu H, Xiao C, Shang HQ, et al. Analysis of gut microbiomes of rhesus macaques of difference ages by high-throughput sequencing [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(1): 72-78.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.01.012

# 基于高通量测序的不同年龄恒河猴肠道菌群结构差异分析

朱华,肖冲,尚海泉,郭亚茜,杜晓鹏,秦川\*

(卫健委人类疾病比较医学重点实验室,中国医学科学院医学实验动物研究所;  
北京协和医学院比较医学中心,北京 100021)

**【摘要】 目的** 观察不同年龄恒河猴肠道菌群结构和丰度的变化。**方法** 50 只恒河猴,分为成年(5 ~ 10

岁)、老年(10 岁以上)2 组,其中成年组 33 只,老年组 17 只。采集动物的新鲜直肠粪便,提取 DNA 后使用 Illumina 高通量测序平台对样本中细菌 16S rDNA-V3 区进行测序,定量分析肠道菌群的结构和丰度。**结果** 老年组和成年组获得的优化序列数差异无显著性( $P>0.05$ )。 $\alpha$ -多样性分析,老年组恒河猴肠道菌群的 Chao1 指数( $P=0.0174$ )、Simpson 指数( $P=0.0258$ )、ACE 指数( $P=0.0121$ )与成年组比较降低,Shannon 指数与成年组比较升高( $P=0.0132$ )。老年组与成年组相比,在门水平,拟杆菌门(Bacteroidetes)相对丰度升高( $P=0.0013$ ),厚壁菌门(Firmicutes)、螺旋体门(Spirochaetes)、疣微菌门(Verrucomicrobia)、粘胶球形菌门(Lentisphaerae)相对丰度降低( $P=0.0283$ ,  $P=0.0002$ ,  $P=0.0482$ ,  $P=0.0242$ )。在科水平,Prevotellaceae 相对丰度升高( $P=0.0001$ ),Ruminococcaceae、Clostridiales、Spirochaetaceae、Christensenellaceae 相对丰度降低( $P=0.0039$ ,  $P=0.0080$ ,  $P=0.0002$ ,  $P=0.0021$ )。在属水平,老年组 *unidentified Prevotellaceae* 相对丰度升高( $P=0.0001$ ),乳杆菌属(*Lactobacillus*)、八迭球菌(*Sarcina*)、*unidentified Spirochaetaceae* 相对丰度降低( $P=0.0114$ ,  $P=0.0227$ ,  $P=0.0028$ )。 $\beta$ -多样性分析,老年组肠道菌群与成年组分布在不同区域,差异有显著性( $P=0.003$ )。LEfSe 分析,在成年组,链球菌属(*Streptococcus*)、布赫纳氏菌属(*buchnera*)、乳杆菌属(*lactobacillus*)是具有统计学意义的生物标记物。**结论** 恒河猴肠道菌群的结构随年龄增长而改变。丰度降低,多样性增高。

**【关键词】** 肠道菌群;恒河猴;高通量测序;年龄

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 01-0072-07

## Analysis of gut microbiomes of rhesus macaques of different ages by high-throughput sequencing

ZHU Hua, XIAO Chong, SHANG Haiquan, GUO Yaxi, DU Xiaopeng, QIN Chuan\*

(Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Ministry of Health; Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC), Beijing 100021, China)

Corresponding author: QIN Chuan. E-mail: chuanqin@vip.sina.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the characteristics of gut microbiota in rhesus macaques of different ages.

**Methods** Stool samples were collected from 33 adult (5-10 years old) and 17 old (>10 years old) rhesus macaques and the V3 region of the 16S rDNA gene was examined by Illumina Miseq high-throughput sequencing. The abundance and

**【基金项目】** 医科院重大协同创新项目(2017-12M-2-005)。  
Funded by CAMS Innovation Fund for Medical Science (CIFMS,2017-12M-2-005).  
**【作者简介】** 朱华,主任技师,研究方向:疾病与肠道微生态。Email: zhuhua0226@vip.sina.com  
**【通信作者】** 秦川,教授,博士生导师。研究方向:病理与病理生理学。Email: chuanqin@vip.sina.com

composition of the gut microbiota were analyzed by cluster analysis. **Results** DNA sequence analysis was successfully performed ( $P>0.05$ ). The Chao1 ( $P=0.0174$ ), Simpson ( $P=0.0258$ ), and ACE ( $P=0.0121$ ) indexes were lower and the Shannon index ( $P=0.0132$ ) was higher in the old group than the adult group. At the phylum level, the relative abundance of Bacteroidetes was higher in the old group than the adult group ( $P=0.013$ ). Conversely, the relative abundance of Firmicutes, Spirochaetes, Verrucomicrobia and Lentisphaerae was lower in the old group than the adult group ( $P=0.0283$ ,  $P=0.0002$ ,  $P=0.0482$ ,  $P=0.0242$ ). At the family level, the relative abundance of Prevotellaceae was higher in the old group than the adult group ( $P=0.0001$ ), while the relative abundance of Ruminococcaceae, Clostridiales, Spirochaetaceae, and Christensenellaceae was lower in the old group ( $P=0.0039$ ,  $P=0.0080$ ,  $P=0.0002$ ,  $P=0.0021$ ). At the genus level, the relative abundance of *unidentified Prevotellaceae* was higher in the old group than the adult group ( $P=0.0001$ ). By contrast, the relative abundance of *Lactobacillus*, *Sarcina* and *unidentified Spirochaetaceae* was lower in the old group than the adult group ( $P=0.0114$ ,  $P=0.0227$ ,  $P=0.0028$ ).  $\beta$ -diversity analysis showed that the adult and old groups were distributed in different quadrants, and there was a significant difference between the two groups ( $P=0.003$ ). LDA effect size analysis indicated that *Streptococcus*, *Buchnera*, and *Lactobacillus* were biomarkers at the genus level in the adult group. **Conclusions** Rhesus macaques have a lower abundance and higher diversity of gut microbiota with increasing age.

**[Keywords]** gut microbiota; rhesus macaques; high-throughput sequencing; age

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

非人灵长类动物(non-human primate, NHP)具有与人接近的基因背景和表型特征,在脑功能、认知、神经、精神疾病、干细胞研究和传染性疾病机制研究与疫苗研发等领域有着广泛的应用<sup>[1]</sup>。恒河猴(rhesus macaques)是实验常用的非人灵长类动物,在分类上属于灵长目,猴科,猕猴属,主要分布地包括印度、孟加拉、尼泊尔、越南和我国的西南、华南等地<sup>[2-3]</sup>。用于构建动物模型的恒河猴需要有清晰的微生物背景。肠道中大多数细菌不能用传统的选择性培养方法进行分离、鉴定,限制了对恒河猴肠道微生物变化规律的研究。高通量测序技术一次可以对几十万、上百万条 DNA 分子序列进行测定,使研究者可以对一个物种的转录组、基因组、代谢组等进行细致全面的分析,目前已发展到第三代。本研究利用高通量测序技术对不同年龄恒河猴肠道菌群结构和丰度进行分析,为医学研究提供基础数据。

## 1 材料与方法

### 1.1 粪便样品的收集与处理

50 只恒河猴由中国医学科学院医学实验动物研究所北方资源中心繁殖【SCXK(京)2014-11】，饲养在大群中【SYXY(京)2017-0027】。50 只恒河猴随机分为两组,其中,成年组 33 只(5-10 岁)、老年组 17 只(10 岁以上)。每只动物的粪便样品在排泄后 20 min 内完成收集,所有动物的样品采集在 1 周内完成。冰盒保存带回实验室后, -80℃ 冰箱冷冻

保存。实验经中国医学科学院医学实验动物研究所伦理委员会批准(ZH17004)。

### 1.2 PCR 扩增、文库构建、测序及生物信息学分析

按参考文献<sup>[4]</sup>的方法进行基因组 DNA 提取和 PCR 扩增文库构建、测序及生物信息学分析。

### 1.3 统计学方法

所有实验数据采用 SPSS 22.0 软件进行差异显著性分析,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 测序结果评估

对收集到的 50 个样本进行测序共得到 4 125 768 条原始下机 reads,其中 4 011 000 条可用于 OTU 的划分。比较成年组、老年组原始下机 reads 数、过滤后得到的高质量 reads 数、过滤后得到的高质量序列占 raw reads 比例(effective%)、Clean reads 中测序质量值大于 20(错误率小于 1%)的碱基数占总碱基(clean reads)数的比例,各组间差异无显著性(表 1)。

### 2.2 肠道菌群多样性分析

根据 OTUs 代表序列与数据库注释文件对比,在 97%(种)水平上进行 OTUs 划分,老年组所获得的 OTUs 数减少,与成年组比较差异有显著性( $P=0.0238$ )。ACE 或 Chao1 指数数值越大表示菌群丰度越高,老年组这两个指数的数值均降低,与成年组比较差异有显著性( $P=0.0121$ ,  $P=0.0174$ ),说明随年龄增长,恒河猴肠道菌群丰度降低。Shannon 指数越大、Simpson 指数越小表示肠道菌群的多样

性越强,老年组的 Shannon 指数数值升高 ( $P = 0.0132$ ), Simpson 指数数值降低 ( $P = 0.0258$ ),与成年组比较差异有显著性。提示恒河猴肠道菌群多样性随年龄增长而增高(表 2)。

表 1 数据过滤统计分析表

| Table 1 Data filtering statistical analysis |                              |                                  |                                        |                                               |                                         |
|---------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 分组<br>Groups                                | 原始下机<br>Reads 数<br>Raw reads | 过滤后高质量<br>Reads 数<br>Clean reads | 高质量序列占<br>Raw reads 比例<br>(Effective%) | Clean Reads<br>碱基数<br>Clean reads base number | 测序错误率小于<br>1%碱基比例<br>Q20 bases rate (%) |
| 成年组<br>Adult group                          | 82104 ± 781. 31              | 80042 ± 117. 41                  | 97. 49 ± 0. 77                         | 20206352 ± 38198. 20                          | 83. 83 ± 3. 10                          |
| 老年组<br>Old group                            | 81323 ± 174. 61              | 80147 ± 109. 62                  | 98. 55 ± 0. 08                         | 20255184 ± 39095. 91                          | 88. 12 ± 0. 41                          |
| <i>P</i>                                    | 0. 8762                      | 0. 9410                          | 0. 7794                                | 0. 9017                                       | 0. 0762                                 |

表 2 成年与老年恒河猴肠道菌群 α-多样性分析指数比较

| Table 2 Comparison of the results of α-diversity analysis of intestinal flora of the adult and old groups |               |                   |                |                |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|----------------|----------------|-------------------|
| 分组 Groups                                                                                                 | OUTs          | Chao1             | Shannon        | Simpson        | ACE               |
| 成年组<br>Adult group                                                                                        | 1106 ± 65. 76 | 1191. 5 ± 90. 90  | 6. 903 ± 1. 25 | 0. 977 ± 0. 01 | 1201. 1 ± 88. 41  |
| 老年组<br>Old group                                                                                          | 995 ± 166. 17 | 1087. 6 ± 171. 13 | 7. 423 ± 0. 06 | 0. 962 ± 0. 04 | 1093. 7 ± 179. 62 |
| <i>P</i>                                                                                                  | 0. 0238 *     | 0. 0174 *         | 0. 0132 *      | 0. 0258 *      | 0. 0121 *         |

注:与成年组比较,\* $P < 0.05$ (下表同)。  
Note. Compared with the adult group,\* $P < 0.05$ .(The same in the following tables)

2.3 肠道菌群构成

测序结果显示:恒河猴 2 个年龄组的绝大多数 reads 主要分属以下 10 个门:厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、螺旋体门(Spirochaetes)、软壁体门(Tenericutes)、变形菌门(Proteobacteria)、疣微菌门(Verrucomicrobia)、unidentified\_Bacteria、Kiritimatiellaeota、粘胶球形菌门(Lentisphaerae)、纤维杆菌门。老年组与成年组比较,拟杆菌门相对丰度升高( $P = 0.0013$ ),厚壁菌门、螺旋体门、疣微菌门、粘胶球形菌门相对丰度降低( $P = 0.0283, P = 0.0002, P = 0.0482, P = 0.0242$ ),

差异有显著性(见表 3)。  
在科水平,老年组与成年组比较,Prevotellaceae 相对丰度升高( $P = 0.0001$ ),Ruminococcaceae、Clostridiales、Spirochaetaceae、Christensenellaceae( $P = 0.0039, P = 0.0080, P = 0.0002, P = 0.0021$ )相对丰度降低,差异有显著性(见表 4)。  
在属水平,老年组 unidentified\_Prevotellaceae 相对丰度升高( $P = 0.0001$ ),乳杆菌属(Lactobacillus),八迭球菌(Sarcina),unidentified\_Spirochaetaceae 相对丰度降低( $P = 0.0114, P = 0.0227, P = 0.0028$ ),差异有显著性(见表 5)。

表 3 肠道菌群在门水平上的构成

| Table 3 Relative abundance of the intestinal flora at the phylum level |                         |                           |                    |                         |                        |                        |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| 分组<br>Groups                                                           | 厚壁菌门<br>Firmicutes      | 拟杆菌门<br>Bacteroidetes     | 厚壁菌门/<br>拟杆菌门      | 螺旋体门<br>Spirochaetes    | 软壁菌门<br>Tenericutes    | 变形菌门<br>Proteobacteria |
| 成年组<br>Adult group                                                     | 0. 6714 ± 0. 0601       | 0. 1995 ± 0. 0885         | 3. 3654 ± 0. 1235  | 0. 0389 ± 0. 0318       | 0. 0444 ± 0. 0236      | 0. 0128 ± 0. 0088      |
| 老年组<br>Old group                                                       | 0. 6023 ± 0. 0987       | 0. 3171 ± 0. 1185         | 1. 8994 ± 0. 2358  | 0. 0015 ± 0. 0991       | 0. 0314 ± 0. 0260      | 0. 0174 ± 0. 0193      |
| <i>P</i>                                                               | 0. 0283 *               | 0. 0013 *                 | 0. 0012 *          | 0. 0002 *               | 0. 0939                | 0. 3650                |
| 分组<br>Groups                                                           | 疣微菌门<br>Verrucomicrobia | unidentified_<br>Bacteria | Kiritimatiellaeota | 粘胶球形菌门<br>Lentisphaerae | 纤维杆菌门<br>Fibrobacteres |                        |
| 成年组<br>Adult group                                                     | 0. 0041 ± 0. 0098       | 0. 0069 ± 0. 0062         | 0. 0020 ± 0. 0381  | 0. 0015 ± 0. 0030       | 0. 0007 ± 0. 0012      |                        |
| 老年组<br>Old group                                                       | 0. 0005 ± 0. 0017       | 0. 0044 ± 0. 0036         | 0. 0006 ± 0. 0017  | 0. 0002 ± 0. 0003       | 0. 0015 ± 0. 0033      |                        |
| <i>P</i>                                                               | 0. 0482 *               | 0. 0830                   | 0. 0858            | 0. 0242 *               | 0. 3680                |                        |

表 4 肠道菌群在科水平上的构成

Table 4 Relative abundance of the intestinal flora at the family level

| 分组<br>Groups       | Prevotellaceae  | Ruminococcaceae | Streptococcaceae | Bacteroidales       | Lactobacillaceae |
|--------------------|-----------------|-----------------|------------------|---------------------|------------------|
| 成年组<br>Adult group | 0.0962 ± 0.0595 | 0.3245 ± 0.0744 | 0.0478 ± 0.0818  | 0.0169 ± 0.0590     | 0.0230 ± 0.0426  |
| 老年组<br>Old group   | 0.2548 ± 0.1296 | 0.2434 ± 0.0912 | 0.1020 ± 0.1032  | 0.0000 ± 0.0000     | 0.0516 ± 0.0656  |
| P                  | 0.0001 *        | 0.0039 *        | 0.0701           | 0.1114              | 0.1169           |
| 分组<br>Groups       | Lachnospiraceae | Clostridiales   | Spirochaetaceae  | Christensenellaceae | Rikenellaceae    |
| 成年组<br>Adult group | 0.0984 ± 0.0378 | 0.0365 ± 0.0407 | 0.0388 ± 0.0319  | 0.0240 ± 0.0244     | 0.0267 ± 0.0228  |
| 老年组<br>Old group   | 0.1077 ± 0.0452 | 0.0143 ± 0.0151 | 0.0144 ± 0.0099  | 0.0085 ± 0.0085     | 0.0136 ± 0.0088  |
| P                  | 0.4727          | 0.0080 *        | 0.0002 *         | 0.0021 *            | 0.0057           |

表 5 肠道菌群在属水平上的构成

Table 5 Gut microbiota distribution at the genus level

| 分组<br>Groups       | 链球菌属<br><i>Streptococcus</i> | unidentified_<br><i>Bacteroidales</i>       | unidentified_<br><i>Prevotellaceae</i>  | 乳杆菌属<br><i>Lactobacillus</i> | 粪杆菌属<br><i>Faecalibacterium</i>         |
|--------------------|------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|
| 成年组<br>Adult group | 0.0477 ± 0.0817              | 0.0169 ± 0.0590                             | 0.0491 ± 0.0340                         | 0.0229 ± 0.0426              | 0.0374 ± 0.0433                         |
| 老年组<br>Old group   | 0.1020 ± 0.1032              | 0.000 ± 0.0000                              | 0.1234 ± 0.0634                         | 0.0000 ± 0.0000              | 0.0386 ± 0.0294                         |
| P                  | 0.0704                       | 0.1114                                      | 0.0001 *                                | 0.0114 *                     | 0.9087                                  |
| 分组<br>Groups       | 八迭球菌<br><i>Sarcina</i>       | unidentified_<br><i>Christensenellaceae</i> | unidentified_<br><i>Ruminococcaceae</i> | 拟杆菌属<br><i>Bacteroides</i>   | unidentified_<br><i>Spirochaetaceae</i> |
| 成年组<br>Adult group | 0.0195 ± 0.0393              | 0.0084 ± 0.0223                             | 0.0472 ± 0.0211                         | 0.0037 ± 0.0062              | 0.0202 ± 0.0206                         |
| 老年组<br>Old group   | 0.0030 ± 0.0045              | 0.0008 ± 0.0007                             | 0.0378 ± 0.0183                         | 0.0076 ± 0.0021              | 0.0078 ± 0.0064                         |
| P                  | 0.0227 *                     | 0.0607                                      | 0.1125                                  | 0.4567                       | 0.0028 *                                |

2.4 肠道菌群 LEfSe 分析

LEfSe (LDA effect size) 分析的意义是在组间寻找具有统计学差异的生物标记物,并强调其统计学意义与生物物种的相关性,用来识别组间不同物种丰度的特征及其关联的类别。在成年组,链球菌属 (*Streptococcus*)、布赫纳氏菌属 (*buchnera*)、乳杆菌属 (*lactobacillus*)是具有统计学差异的生物标记物(图 1)。

2.5 β-多样性分析

β-多样性研究是使用 Weighted Unifrac 距离来衡量组间相异系数,这个系数越小,表示这两组间在物种多样性方面存在的差异越小。与成年组比较,老年组的 Weighted Unifrac 距离显著升高 ( $P=0.003$ ),表明成年组与老年组在物种多样性方面存在显著性差异,差异有显著性(图 2A)。β-多样性分析结果显示,老年组恒河猴肠道菌群与成年组分布在不同区域(图 2B)。

2.6 菌群功能预测分析

通过 KEGG 基因功能富集分析,结果显示青年组与老年组优势基因分区明显(图 3A),青年组优势基因集中在与代谢相关的酵解酶、转运体、外泌体等(图 3B)。

3 讨论

实验动物是医学研究的必要工具,美国、欧盟和中国的食品药品监督管理机构都规定新药研发临床前必须经过动物实验评价其安全性和有效性。高通量测序技术被广泛应用以来,更多的证据显示肠道菌群可通过很多方式影响人体的健康<sup>[5-6]</sup>。但如何影响? 怎样通过合理利用动物模型进行相关的实验研究? 研究者只有在充分了解实验动物与人体肠道菌群的差异后,才有可能进行更深入的探讨。高通量测序技术被广泛应用以来,对于人体菌

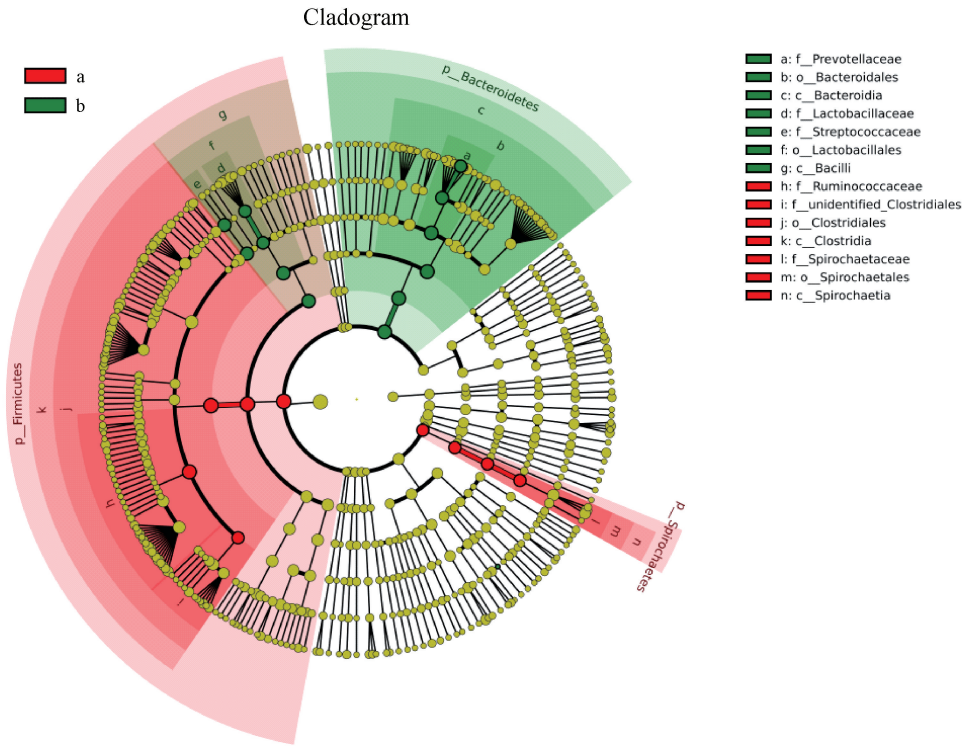


图 1 不同年龄组动物 LDA 值分布图

Figure 1 Cladogram of the linear discriminant analysis (LDA) scores of the adult (a) and old groups (b)

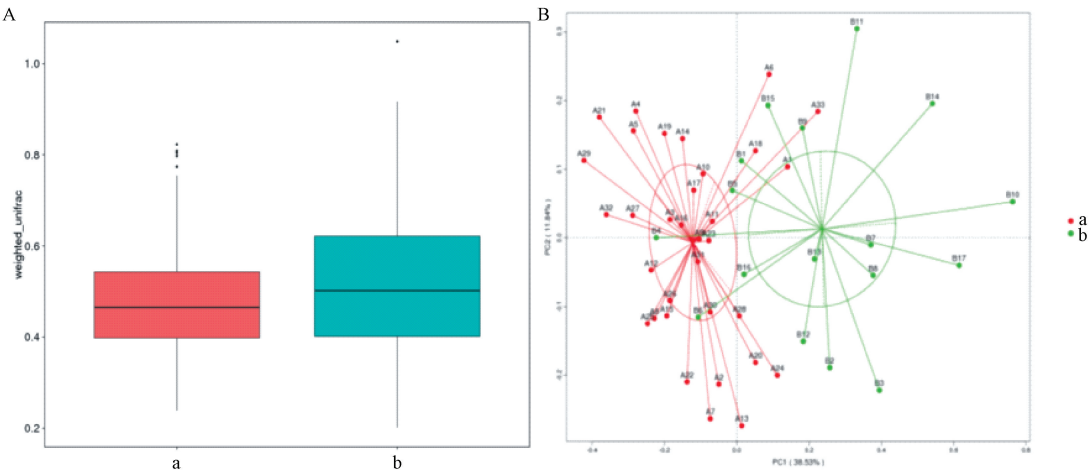


图 2 成年组(a)与老年组(b)β-多样性分析

Figure 2 β-diversity of the adult (a) and old groups (b)

群的研究计划很多;如由美国 NIH 发起的“人类微生物组计划”,欧盟发起的“人类肠道宏基因组计划”等。这些研究投入巨大,成果显著。相比之下,关于常用实验动物特别是非人灵长类肠道菌群的研究报道却很少。

由于宿主自身和外界环境等因素的影响,非人灵长类动物肠道菌群的结构和丰度存在着种间和种内的差异。影响因素主要包括以下 4 点:宿主种

类及其系统发育关系<sup>[7-9]</sup>、食性<sup>[10-11]</sup>、年龄与性别<sup>[12-13]</sup>、社会互动<sup>[14-15]</sup>。本实验的研究对象均为恒河猴,饲喂统一的市售颗粒饲料,生活在同样的社会自然环境下,排除了种属、饮食、环境等因素的干扰,主要探讨年龄因素对宿主肠道菌群的影响。

据文献报道,人体肠道菌群在门水平主要由厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门构成,但其结构与相对丰度会随年龄增长而改变,老年人肠道

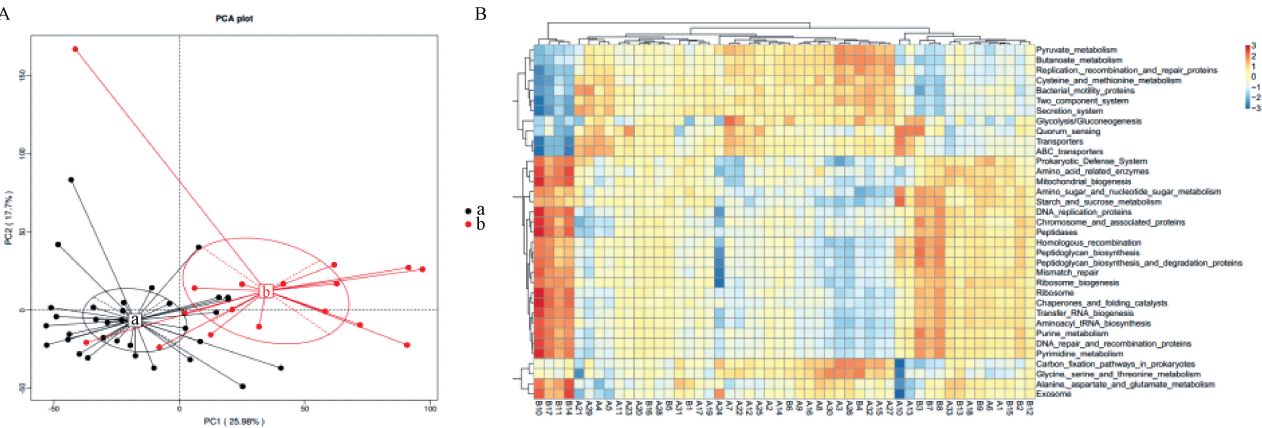


图 3 成年组(a)与老年组(b)功能基因预测  
Figure 3 Gene function prediction of the adult (a) and old groups(b)

菌群多样性程度比成年人高,未知菌种所占比例也比较高<sup>[16]</sup>。2006 年, Mueller 等<sup>[17]</sup>学者发表了一篇代表性研究成果:通过对法国、德国、意大利、瑞典四个欧洲国家 230 位健康志愿者的粪便样品进行分析,发现这四个国家所有参与分析的老年人肠道中肠杆菌含量普遍高,最后结论是这种菌群结构特征与志愿者所处地理位置无关,而主要与年龄相关。我们的测序结果显示,成年组、老年组恒河猴  $\alpha$ -多样性指数存在显著性差异,随年龄增长,恒河猴肠道菌群丰度降低,多样性增加。 $\beta$ -多样性分析,老年组恒河猴肠道菌群与成年组分布在不同区域,老年组的 Weighted Unifrac 距离显著升高( $P=0.003$ ),表明成年组与老年组在物种多样性方面存在显著性差异。在丰度排名前 10 位的菌属中,未知菌属占一半,与人的结果一致。但特征性优势菌属与人不同。

非人灵长类肠道菌群主要来自 12 个门的细菌组成的包括拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、厚壁菌门(*Firmicutes*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、疣微菌门(*Verrucomicrobia*)、软壁菌门(*Tenericutes*)、放线菌门(*Actinobacteria*)、螺旋体门(*Spirochaetes*)、粘胶球形菌门(*Lentisphaerae*)、纤维杆菌门(*Fibrobacteres*)、酸杆菌门(*Acidobacteria*)、梭杆菌门(*Fusobacteria*)和浮霉菌门(*Planctomycetes*)<sup>[2]</sup>。其中,拟杆菌门和厚壁菌门在所有非人灵长类肠道菌群中所占比例都很高,并且在多数非人灵长类中是比例最高的两个菌门。在我们的结果中,成年组、老年组恒河猴肠道菌群这两个门的比例分别为 87.09%和 91.94%,与报道相符<sup>[18]</sup>。

厚壁菌门/拟杆菌门比值是微生物发酵的能量

产出指标之一<sup>[19]</sup>,成年组、老年组恒河猴的这个比值分别为 3.3654 和 1.8994( $P=0.012$ ),差异明显。在成年组的优势菌群中,值得关注是乳杆菌属。乳杆菌属于厚壁菌门,在人体肠道中也普遍存在,是一种厌氧、无芽孢、革兰阳性菌,其发酵碳水化合物的终产物主要是乳酸。乳杆菌可刺激机体产生免疫球蛋白,增强机体的后天获得性免疫力,常被用于益生菌菌种<sup>[20]</sup>。乳杆菌还可以通过酸化肠道微生态环境阻止某些有害菌与肠粘膜上皮细胞的黏附,阻碍有害菌在肠道内定植,减少疾病的发生<sup>[21]</sup>。代谢产物乳酸是可以帮助机体消化吸收的短链脂肪酸。厚壁菌门/拟杆菌门比值、优势菌属的结果都与恒河猴成年个体比老年个体有更高的营养和能量需求的生理特点相符。功能基因的预测结果也验证了这个结果。

本实验利用高通量测序技术,从比较微生态学角度,对不同年龄恒河猴肠道菌群的结构与丰度进行分析,期望能够为肠道微生态与疾病关系研究用模型动物的选择与应用提供参考。

参 考 文 献(References)

[ 1 ] 胡新天, 仇子龙, 顾勇, 等. 非人灵长类模型 [J]. 中国科学院院刊, 2016, 31(7): 773-782.  
Hu XT, Qiu ZL, Gu Y, et al. Non-human primate brain model [J]. Clin Acad Sci J, 2016, 31(7): 773-782.  
[ 2 ] 伊丽娜, 刘学聪, 蒋志刚. 非人灵长类肠道菌群组成及影响因素 [J]. 动物学杂志, 2018, 53(3): 479-494.  
Yi LN, Liu XC, Jiang ZG. Gut bacterial composition and its influencing factors of non-human primates [J]. Chin J Zool, 2018, 53(3): 479-494.  
[ 3 ] Roger SJ, Gibbs RA. Comparative primate genomics: emerging patterns of genome content and dynamics [J]. Nat Rev Genet, 2014, 15(5): 347-359.

- [ 4 ] 朱华,郭亚茜,杜晓鹏,等. 链脉佐菌素诱导糖尿病大鼠模型肠道菌群变化 [J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(3): 349–356.
- Zhu H, Guo YX, Du XP, et al. Analysis of gut microbiota in SD rat model of diabetes mellitus induced by streptozotocin [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2018, 26(3): 349–356.
- [ 5 ] Goodman AL, Menulty NP, Zhao Y, et al. Identifying genetic determinants needed to establish a human gut symbiont in its habitat [J]. Cell Host Microbe, 2009, 6(3): 279–289.
- [ 6 ] Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? [J]. Science, 2010, 330(6012): 1768–1773.
- [ 7 ] Ochman H, Worobey M, Kuo CH, et al. Evolutionary relationships of wild hominids recapitulated by gut microbial communities [J]. PLoS Biol, 2010, 8(11): e1000546.
- [ 8 ] Yildirim S, Yeoman CJ, Sipos M, et al. Characterization of the fecal microbiome from non-human wild primates reveals species specific microbial communities [J]. PLoS One, 2010, 5(11): e13963.
- [ 9 ] Amato KR, Martinez-Mota R, Righini N, et al. Phylogenetic and ecological factors impact the gut microbiota of two Neotropical primate species [J]. Oecologia, 2016, 180(3): 717–733.
- [ 10 ] McKenney EA, Ashwell M, Lambert JE, et al. Fecal microbial diversity and putative function in captive western lowland gorillas (*Gorilla gorilla gorilla*), common chimpanzees (*Pan troglodytes*), hamadryas baboons (*Papio hamadryas*) and binturongs (*Arctictis binturong*) [J]. Integr Zool, 2014, 9(5): 557–569.
- [ 11 ] Sun B, Wang X, Bernstein S, et al. Marked variation between winter and spring gut microbiota in free-ranging Tibetan macaques (*Macaca thibetana*) [J]. Sci Rep, 2016, 6: 26035.
- [ 12 ] Degnan PH, Pusey AE, Lonsdorf EV, et al. Factors associated with the diversification of the gut microbial communities within chimpanzees from Gombe National Park [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(32): 13034–13039.
- [ 13 ] Amato KR, Leigh SR, Kent A, et al. The role of gut microbes in satisfying the nutritional demands of adult and juvenile wild, black howler monkeys (*Alouatta pigra*) [J]. Am J Phys Anthropol, 2014, 155(4): 652–664.
- [ 14 ] Moeller AH, Peeters M, Ndjango J, et al. Sympatric chimpanzees and gorillas harbor convergent gut microbial communities [J]. Genome Res, 2013, 23(10): 1715–1720.
- [ 15 ] Tung J, Barreiro LB, Burns MB, et al. Social networks predict gut microbiome composition in wild baboons [J]. Elife, 2015, 4:e05224.
- [ 16 ] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome [J]. Nature, 2011, 473: 174–180.
- [ 17 ] Mueller S, Saunier K, Hanisch C, et al. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study [J]. Appl Environ Microbiol, 2006, 72(2): 1027–1033.
- [ 18 ] Ley RE, Hamady M, Lozupone C, et al. Evolution of mammals and their gut microbes [J]. Science, 2008, 320(5883): 1647–1651.
- [ 19 ] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [J]. Nature, 2006, 444(7122): 1027–1031.
- [ 20 ] Štepetova J, Sepp E, Kolk H, et al. Diversity and metabolic impact of intestinal Lactobacillus species in healthy adults and the elderly [J]. Br J Nutr, 2011, 105(8): 1235–1244.
- [ 21 ] Ljungh A, Wadström T. Lactic acid bacteria as probiotics [J]. Curr Issues Intest Microbiol, 2006, 7(2): 73–89.

[ 收稿日期 ] 2018–10–17