

肠道菌群与竞技运动表现相关研究进展

孙红梅¹ 孙强²

1 山东体育学院运动与健康学院(山东济南 250102)

2 齐鲁师范学院体育学院(山东济南 250200)

摘要 动物和人体实验研究结果均显示宿主竞技运动表现与肠道菌群相关,但研究仅仅是提示肠道菌群对宿主竞技运动表现影响的效果,肠道菌群影响宿主运动表现的机制研究不足。肠道菌群影响竞技运动表现的可能机制:通过调节宿主能量代谢、免疫反应、氧化还原稳态、肠道黏膜屏障和脑-肠轴等影响宿主竞技运动表现。关于各竞技运动项目肠道菌群特征及其对宿主运动表现的影响、机制等研究的成果将为基于肠道菌群的运动员个性化营养、运动员机能监控与评定等提供科学依据。

关键词 肠道菌群;竞技运动;运动表现;干预

DOI:10.16038/j.1000-6710.2020.12.009

竞技运动员机体长期暴露在极端生理环境中,致使各器官系统通过急性期反应蛋白合成、激素释放、体液和代谢平衡改变等产生反应;通过肌肉代谢和神经肌肉调节及收缩功能改善、电解质再平衡、糖原储存和肌肉线粒体生物发生增加等产生适应^[1]。此外,竞技运动对氧化应激、肠道渗透性、骨骼肌损伤、全身炎症和免疫反应等均有深远影响,且运动中体温升高使血液流动改变,机体脱水加剧,肾上腺素和糖皮质激素等分泌增加,致使体内平衡重建^[2]。

随着肠道菌群与人体健康关系研究的深入,肠道菌群在宿主营养^[3]、物质能量代谢^[4]、肠道发育^[5]、免疫系统成熟^[5]、炎症反应^[5]、氧化应激^[6-7]及水合状态^[8]等方面的作用已被证实。同时,运动与肠道菌群相互作用的研究亦备受关注。依赖于宿主不同代谢状态:正常个体^[9-11]、糖尿病^[12]、肥胖^[13-14]、高血压^[13]、焦虑和认知障碍^[15]等,运动可通过对肠道菌群产生不同积极影响促进宿主健康。肠道菌群与竞技运动员宿主个体间关系的研究备受关注。橄榄球^[9]、自行车^[11]、中长跑^[16]、马拉松^[17]、游泳^[18]、划船^[19]等项目运动员的肠道菌群特征已得到阐释,且菌群特征与运动员个体的运动表现呈现一定相关性。基于竞技运动员机体反应和适应、肠道菌群功能、肠道菌群运动健康促进及与运动表现的相关性推测,以肠道菌群为靶点的竞技运动表现干预研究有望成为运动员竞技运动水平提高研究的新方向。

1 肠道菌群与竞技运动表现相关性研究

目前,肠道菌群与竞技运动表现的研究尚处于起步阶段。Evans 等^[20]研究发现低脂和高脂饮食大鼠拟

杆菌门:厚壁菌门比例与自主转轮运动总距离负相关;Petriz 等^[13]发现肥胖和高血压大鼠最大乳酸阈强度跑台运动干预后,梭菌科、拟杆菌科和瘤胃球菌属丰度与血乳酸浓度负相关,颤螺旋菌属丰度与血乳酸浓度正相关,两研究提示宿主运动训练状态与肠道菌群结构有关。Liu 等^[21]研究认为大鼠有氧适能水平与肠道菌群结构有关,克里斯滕森菌科和紫单胞菌科与自主转轮运动距离正相关,梭菌科和脱硫弧菌科与自主转轮运动距离负相关,进一步提示了宿主竞技运动表现与肠道菌群的相关性,而 Hsu 等和德国 Valenzano 团队的研究则提供了更为直接的肠道菌群影响宿主运动表现的证据。Hsu 等研究发现正常大鼠、只含脆弱拟杆菌大鼠、无菌大鼠力竭游泳时间依次变短,力竭时间与大鼠肠道菌群丰度正相关^[4];Valenzano 团队发现接受年轻鲮鱼粪菌移植的中年鲮鱼肠道菌群结构类似于年轻鲮鱼,运动能力提高,活跃程度与年轻鲮鱼相似^[22]。

人体研究获得了更强有力的相关性实验证据。Estaki 等研究证实健康成年人心肺适能与肠道菌群 α 多样性、菌群趋化性和动力性、代谢功能(脂肪酸合成、丁酸和内毒素产生)等相关^[23];优秀橄榄球运动员肠道菌群在门、科、属水平多样性显著高于普通对照者,菌群多样性与运动强度敏感指标血清肌酸激酶正相关,进一步研究发现,优秀橄榄球运动员肠道菌群中与短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFAs)和氨基酸生物合成、碳水化合物代谢等代谢通路相关的宏基因组及代谢产物较多,肌肉适能和身体健康水平较高^[9-10];优秀自行车运动员肠道菌群呈现三个明显分类丛:高丰度

收稿日期:2020.02.18

基金项目:山东省重点研发计划项目(2019GSF108155);2020年度山东体育学院教学科研训练创新团队资助项目

第1作者:孙红梅,Email:511633810@qq.com;通信作者:孙强,Email:741142357@qq.com

普雷沃氏菌属丛、高丰度拟杆菌属丛和普雷沃氏菌属、*优杆菌属*、*瘤胃球菌属*和*阿克曼氏菌属*混合丛,其中普雷沃氏菌属丰度与运动员每周平均运动时间正相关^[11]。国内研究发现,游泳运动员肠道菌群结构及其对运动强度响应程度具有明显个体差异,不同个体肠道中响应运动强度的关键菌群不同,但多属厚壁菌门,在高强度运动阶段,肠道富集丁酸产生菌布劳特氏菌属、罗斯拜瑞氏菌属、丁酸弧菌属及丁酸菌属^[18];马拉松运动员可通过跑步特异性菌群红蜡菌科、消化链球菌科、粪球菌属_2、*Romboutsia* 代谢功能的快速反应以适应运动中的肠道代谢改变^[17],提示运动员肠道菌群能快速适应运动刺激并迅速响应运动强度变化,通过富集有益菌保护机体免受长时间高强度运动引起的损伤。值得关注的是哈佛大学 Scheiman 团队在《Nature Medicine》上发表的研究结果:87 名优秀马拉松运动员赛后粪便韦荣氏球菌属丰度飙升,将从其中分离的非典型韦荣氏球菌移植到正常小鼠,移植后小鼠跑台运动至力竭时间明显延长,运动成绩提高 13%;进一步研究发现,运动后血乳酸可通过肠道上皮细胞进入肠腔,被韦荣氏球菌酵解为丙酸,丙酸随即由肠腔返回循环系统,通过加速乳酸清除和增加能源物质储备,帮助运动员尽快消除疲劳;此外,该团队通过对比优秀马拉松和划船运动员肠道菌群,发现马拉松运动员肠道菌群中还存在帮助宿主降解碳水化合物和纤维素的菌种,该菌种可能与改善耐力运动员能量供应有关^[19],该团队的研究提示肠道菌群与宿主运动表现存在直接关系。

肠道菌群对宿主运动表现产生积极影响的同时也存在消极影响。雄性大鼠 4 周过度游泳训练后,肠道菌群在门、科、属水平多样性降低,丰度明显改变,其中拟杆菌和幽门螺杆菌丰度显著增加,该变化提示危险信号:拟杆菌逃逸到胃肠道以外部位会引发脓肿或其他感染;幽门螺杆菌与宿主持持续相互作用会显著增加胃溃疡、远端胃腺癌和非霍奇金淋巴瘤发病风险^[24]。

综上所述,动物和人体实验结果均显示宿主竞技运动表现与肠道菌群相关,但研究仅仅是提示肠道菌群对宿主竞技运动表现影响的效果,肠道菌群影响宿主运动表现的机制研究不足,主要处于理论推测阶段。

2 肠道菌群影响竞技运动表现的可能机制

2.1 肠道菌群影响宿主能量代谢

肠道菌群酵解植物多糖产生乙酸、丙酸和丁酸等 SCFAs 是肠道菌群核心功能之一。运动中因能量消耗,ATP/ADP 降低,可激活骨骼肌“能量感受器”5'-磷酸腺苷激活的蛋白激酶(5'-AMP activated protein kinase, AMPK),AMPK 可通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂 1 α (peroxisome proliferator-activated

receptor- γ co-activator 1 α , PGC-1 α) 的信号级联,促进骨骼肌线粒体生物发生,而肠道菌群产生的丁酸可起到与运动中骨骼肌适应性变化相同的作用,激活 AMPK/PGC-1 α 通路,诱导 PGC-1 α mRNA 及蛋白表达增加,促进线粒体生物合成,增强骨骼肌葡萄糖摄取和利用及脂肪酸氧化^[15]。SCFAs 入血可激活脂酰辅酶 A 生成,参与甘油三酯代谢,为肝脏和骨骼肌等提供能量。研究显示,静坐少动成年肥胖者和瘦者 6 周有氧耐力运动后粪便肠道菌群丁酰辅酶 A:乙酰辅酶 A 转移酶和甲基丙二酰辅酶 A 基因表达均不同程度增加,前者可利用辅酶 A 和乙酸生成丁酸和乙酰辅酶 A,后者可异构甲基丙二酰辅酶 A 为琥珀酰辅酶 A,从不同环节增强宿主三羧酸循环^[14]。

非靶向代谢组学和高通量测序分析显示半程马拉松运动员运动后粪便 19 个肠道菌群代谢产物显著改变:3-马来基丙酮酸、莽草酸、景天庚酮糖-7-磷酸、醛固酮-18-葡萄糖醛酸酸苷、L-酪氨酸、3-磷酸鸟苷等增加,五磷酸二腺苷、四磷酸二胍等降低;假单胞菌可氧化酪氨酸代谢中间产物龙胆酸产生 3-马来基丙酮酸,继而被其它菌群最终转化为延胡索酸和丙酮酸;肠球菌属和双歧杆菌属特有人类缺乏的莽草酸代谢途径,可产生苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸等人体必需氨基酸,改善宿主健康,促进运动能力;景天庚酮糖-7-磷酸增加提示肠道菌群的磷酸戊糖途径代谢能力增强,可为半程马拉松运动,尤其是在“撞墙期”糖原消耗严重、碳水化合物严重不足的情况下募集更多能量;红蜡菌科代谢类固醇产生的醛固酮-18-葡萄糖醛酸酸苷可参与细胞信号传导、能源物质储存及维持肠上皮细胞完整性和稳定性等^[17]。动物研究亦发现,6 周高强度间歇训练后大鼠粪便中参与碳水化合物代谢、碳固定、三羧酸循环的肠道菌群基因丰度上升^[25]。

2.2 肠道菌群影响宿主免疫反应

肠道菌群促进宿主免疫系统成熟和对抗感染可视为其核心功能之二。肠道菌群可直接或间接调节肠道黏膜免疫系统各组分发育^[26-27]:肠道菌群及代谢产物可通过肠道菌群驱动的表现遗传机制干预肠道上皮细胞影响树突状细胞和巨噬细胞;肠道菌群代谢产物可诱导 T 调节细胞产生,参与黏膜耐受;肠道菌群还可诱导 B 细胞成熟,改变其免疫球蛋白亚型,通过免疫球蛋白 E 而不是免疫球蛋白 A 促进嗜碱性细胞和肥大细胞活化,产生优化的肠道菌群。肠道菌群与免疫系统相互作用促进肠道黏膜免疫系统发育,是防止外来病原体入侵的机制之一,其可通过菌群相关分子模式调控 Toll 样受体表达,触发包括核因子- κ B 通路在内的分子级联反应,识别出潜在病原体,产生细胞因子和激活 T 细胞增加,调控肠道免疫应答。

此外,肠道菌群酵解产生的 SCFAs 可与小肠远端、结肠中性粒细胞和嗜酸性粒细胞广泛表达的 SCFAs 受体(G protein-coupled receptor, GPR)43 结合,降低炎症反应,提示 SCFAs/GPR43 信号通路是肠道菌群调节免疫和炎症反应的分子机制之一^[27]。SCFAs 还可调节中性粒细胞内钙水平,提高其趋化性。

2.3 肠道菌群影响宿主氧化还原稳态

肠道菌群与宿主氧化还原稳态关系的研究虽处于起步阶段,但有限的证据却证实了肠道菌群在调控宿主氧化还原稳态中的作用。Xu 等^[7]研究发现宿主肠道氧化状态与乳杆菌、双歧杆菌负相关,与大肠杆菌正相关,提示宿主氧化还原状态与肠道菌群组成有关。大鼠实验研究显示^[28],拟杆菌门丰度较高的结肠菌群可通过诱导促炎和促氧化反应控制病原体负载,并通过离子转运蛋白基因表达防止致死性脱水,预防肠道感染;肠道菌群还可通过影响宿主氨基酸代谢,调节非酶促抗氧化防御系统的谷胱甘肽产生。

Hsu 等^[4]研究发现不同肠道菌群组合和结构(正常菌群、无菌或单一菌株)可通过调控氧化还原酶活性影响大鼠运动表现,有缺陷的肠道菌群结构会下调大鼠抗氧化水平,影响运动能力。体外培养证实^[29],副干酪乳杆菌 IMC502、鼠李糖乳杆菌 IMC501 能显著抑制亚油酸过氧化,长时间高强度训练运动员补充两菌株 4 周后,两菌株显著减少运动应激引起的活性氧代谢产物堆积,抗氧化能力增强,剧烈运动后血清肌酸激酶增加幅度降低,疲劳消除加快,运动成绩提高。肠道菌群在运动过程中调控宿主氧化还原稳态的作用机制虽尚未明确,但可推测肠道菌群在自由基引发的信号事件中的作用对于研究活性氧等自由基介导的宿主运动表现起关键作用。

2.4 肠道菌群影响宿主肠道黏膜屏障功能

肠道菌群及代谢物是影响肠道黏膜屏障完整性和肠道渗透性的重要介质。目前肠道菌群介导生理、心理和环境应激源影响肠黏膜屏障最具说服力的证据是 Karl 等^[30]对挪威 73 名年轻军人 51 公里越野滑雪行军训练应激后肠道菌群及代谢产物和肠道通透性变化的研究。该研究发现,滑雪行军训练应激后宿主肠道通透性升高 $62\% \pm 57\%$,血清白细胞介素-6 增加,粪便肠道菌群丰度及代谢产物显著改变,其中最为值得关注的变化是以消化链球菌属、葡萄球菌属、嗜酸菌属、氨基酸球菌属及梭杆菌属等为代表的潜在有害菌群与以拟杆菌属、粪杆菌属、克里斯滕森菌属和罗斯拜瑞氏菌属等为代表的有益菌群的比值提高,该比值与肠道通透性正相关;放线菌门丰度及菌群代谢产物精氨酸和半胱氨酸浓度降低,且与肠道通透性负相关;变形菌门和萨特氏菌属丰度上升,且与肠道通透性正相关;多重

统计分析显示,放线菌门和变形菌门丰度、粪便精氨酸和半胱氨酸及血清白细胞介素-6 浓度变化可用以解释训练应激后肠道通透性变化的 84%,提示肠道菌群及代谢产物可作为宿主运动训练等应激暴露时保护干预肠道通透性的新靶点。同时,动物研究显示^[31],肥胖大鼠自主转轮运动 12 周可通过诱导普拉梭菌属、别样棒菌属、毛螺旋菌属、布劳特氏菌属、梭菌属等丰度变化改善肠道上皮形态。

黏膜水合和电解质转运是肠道黏膜屏障的重要功能之一。充足水合状态对于运动员,尤其是耐力运动员的运动表现至关重要,而研究显示,肠道菌群与通过肠黏膜溶质的细胞转运促进水合状态有关^[2],探寻肠道菌群在肠道黏膜水转运中的作用对于满足运动过程中运动员的体液需求具有重要意义。Musch 等^[32]和 Keely 等^[33]研究发现,肠上皮黏膜 Cl⁻分泌激活可改变上皮黏液层厚度和肠道菌群结构,厚壁菌门和拟杆菌门、乳杆菌属和 Alistipes 属丰度增加。Sollanek 等^[34]研究显示健康成年人肠道拟杆菌门可降低血浆钠水平,梭菌属可降低血浆渗透压水平,提示肠道菌群在降低血浆渗透压的同时,可影响溶质通过肠黏膜上皮的运输,促进水合状态。

2.5 肠道菌群影响宿主脑-肠轴功能

肠道菌群及代谢产物可通过神经(神经递质)、免疫(细胞因子)、内分泌(激素)及代谢(菌群代谢产物)等途径与脑-肠轴进行广泛信息交流。肠道菌群可诱导慢性应激引起的大脑活动失调小鼠的应激激素分泌增加,改善大脑异常可塑性^[35];肠道菌群可产生儿茶酚胺、5-羟色胺、5-羟吲哚乙酸、苯乙酸、 γ -氨基丁酸、组胺、多巴胺等,通过影响神经细胞代谢进而影响宿主焦虑、抑郁、认知等行为^[36];肠道菌群还可通过下丘脑-垂体-肾上腺应激轴改善脑肠肽、皮质酮等水平^[37],亦可影响胃泌素、胰多肽、促胰酶肽、瘦素等分泌^[38]。此外,菌群代谢产物 SCFAs 可通过调节血脑屏障通透性^[39]、参与神经胶质细胞稳态调节^[40]、调节脑肠肽^[41]和 5-羟色胺分泌^[42]等多种途径调节脑-肠轴活动。目前虽未见肠道菌群通过脑-肠轴影响宿主运动表现的直接实验证据,但基于上述强大功能推测,肠道菌群通过脑-肠轴影响宿主运动表现具有较高研究价值。

3 基于肠道菌群的竞技运动表现干预策略

3.1 基于肠道菌群的运动员个性化营养

基于肠道菌群的运动员个性化营养干预的目标是,将肠道菌群作为潜在干预靶点,将运动员肠道菌群有效整合到某种形式的个性化训练和饮食计划中,提高运动员健康和运动表现。优秀运动员,尤其是耐力、力量项目运动员,饮食结构主要以高蛋白、高碳水化合物

物、低脂肪等为基础,肠道菌群在酵解蛋白质和碳水化合物产生 SCFAs 等的同时,亦会酵解蛋白质产生有潜在危害的物质:如氨、酚类、对甲酚、胺类和硫化氢等^[3]。动物和体外实验显示,氨、酚类、对甲酚、胺类和硫化氢等在肠通透性增加和炎症发生发展中起重要作用^[43]。基于此,通过肠道菌群及其酵解能力调控,增强运动过程中碳水化合物酵解,限制产生有毒物质的蛋白质降解,可为设计改善运动员竞技运动表现的饮食结构提供科学依据,同时,改变的运动员饮食结构,亦可通过肠-肝轴等进行跨界信息交流,积极影响宿主肠道菌群,进一步改善运动表现。

基于肠道菌群的运动员营养干预研究较多的是益生菌补充。多数研究虽均未明确指出益生菌对竞技运动的直接促力作用,但其在增强宿主免疫功能^[44]、中和活性氧^[29]、正常化肠道黏膜通透性^[45]等方面的作用,提示其可作为间接促力手段改善运动员高强度训练中的运动表现。目前尚未见到益生元和多酚类功能性食品的运动员营养干预研究,但其通过增加宿主双歧杆菌、乳酸菌、丁酸产生菌等丰度^[46]以及改善肠道氧化还原状态^[47]形成健康肠道菌群的作用,提示该类功能性食品或可参与宿主肠道菌群调节,改善运动表现。

3.2 基于肠道菌群的运动员机能监控与评定

漫长进化过程中,物种个体多样性使其在基因水平形成相对稳定的“核心微生物组”,基于肠道菌群的强大代谢功能,物种个体微生物组与物种核心微生物组间的偏差,会导致宿主呈现不同表型^[48]。人体肠道菌群的三分之一属于人类核心微生物组,三分之二属于人类个体微生物组,提示肠道菌群可作为人类个体的“微生物身份证”,其个体微生物组的特征可用于反映身体健康状况^[1]。已有竞技运动项目肠道菌群特征的研究显示^[9, 11, 16-19],运动员肠道菌群特征具有项目依赖性,这可能与各项运动的运动学特征有关。长期专业训练使运动员肠道菌群适应运动刺激并快速响应运动强度、运动量等变化,形成相对稳定的菌群结构^[16, 18],即“项目核心微生物组”。运动员的个体微生物组与项目核心微生物组的差别,会诱导运动员个体呈现不同生理和病理状态,影响运动表现,由此推测,未来,运动员个体肠道菌群结构或可作为一种先于传统诊断方法,提前预测运动表现和监测潜在功能紊乱的工具或指标。

目前,对于运动表现更为重要的是肠道菌群整体代谢功能还是菌群中的关键菌株,尚无法确定。Zhao 等^[17]和 Karl 等^[30]的研究提示肠道菌群代谢功能改变与宿主运动表现间关系更密切;Estaki 等^[23]研究发现响应高心肺适能的是宿主肠道菌群功能而不是菌群物种丰度。Allen 等研究认为低丰度菌群可视为“微生物种子

库”,其可能含有响应运动应激的关键菌株阿克曼氏菌、毛螺旋菌和瘤胃球菌等^[49];Munukka 等^[50]首次提出宿主可能存在运动响应菌群和非运动相应菌群的观点,且分析发现前者主要是阿克曼氏菌,后者主要包括肠杆菌科、臭杆菌科、脱硫弧菌科及 Dorea 等。Petersen 等的研究与 Munukka 等的观点不谋而合,Petersen 等发现专业自行车运动员史氏甲烷短杆菌丰度较高,该菌可增加 ATP、SCFAs 等,增强碳水化合物代谢,为宿主提供能量,延缓疲劳发生,加快运动后恢复^[11]。

3.3 粪菌移植

“粪菌移植”技术用有效治疗难辨梭状芽孢杆菌感染性疾病的“极端”证据证明了其临床应用的前景和医疗价值。目前该技术已成功用于肠易激综合征、腹泻、顽固性便秘、代谢综合征、神经精神疾病等的治疗,且疗效显著^[51]。2017 年《柳叶刀》^[52]和《新英格兰医学杂志》^[53]分别报道了粪菌移植有效治疗溃疡性结肠炎和难辨梭状芽孢杆菌初次感染的研究成果。急性大强度运动可诱发运动员出现运动性肠易激综合征:腹痛或不适、腹泻或便秘、恶心、呕吐等,流行病学调查显示约四分之一到半数的运动员在训练前或比赛前会受到上述胃肠道症状困扰。基于粪菌移植治疗肠易激综合征的显著疗效,为该技术用于治疗运动性肠易激综合征干预运动表现提供了借鉴。

动物实验显示^[49],将 6 周自主转轮运动大鼠盲肠、结肠和粪便菌群混合物移植到无菌大鼠,受体鼠白细胞介素-1 β 、吲哚-2,3-加氧酶、白细胞介素-23、转化生长因子- β 等炎症基因表达降低,丁酰辅酶 A:乙酰辅酶 A 转移酶基因表达增强,肠道上皮炎症细胞浸润减轻,杯状细胞粘液损耗减少,且能显著对抗右曲坦钠硫酸盐诱导的大鼠结肠炎反应。然而,动物模型中获取的信息无法完全代表人体信息,且目前粪菌移植尚处于探索阶段,诸多问题需要完善:从技术层面的粪便供体筛选、患者准备、粪便处理、移植介入方式和位置选择、移植次数、后期护理等,到管理层面的粪菌移植国家法律法规、标准化、安全性、有效性、伦理性等,均需从长期系统研究和设计的大数据中加以验证。

4 小结

肠道菌群干预竞技运动表现的研究虽尚处于起步阶段,但随着高通量测序和代谢组学技术的不断发展,肠道菌群的强大功能终将被逐步清晰呈现,以肠道菌群为靶点干预运动表现将获得巨大进展。随着各竞技运动项目肠道菌群特征及其对宿主运动表现的影响、机制等研究的不断进行,将形成肠道菌群干预竞技运动表现的大数据。鉴于肠道菌群对内、外环境的易感性和多感性,未来研究应在研究对象选取、饮食控制、

实验方案设计、菌群测序方法等方面进行标准化研究,加强大数据可比性,为利用肠道菌群为靶点干预运动员竞技运动表现提供科学依据。

5 参考文献

- [1] Campbell SC, Wisniewski PJ. Exercise is a novel promoter of intestinal health and microbial diversity[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2017, 45(1):41-47.
- [2] Mach N, Fuster-Botella D. Endurance exercise and gut microbiota: a review[J]. *J Sport Health Sci*, 2017, 6(2):179-197.
- [3] Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier[J]. *Gut*, 2016, 65(2):330-339.
- [4] Hsu YJ, Chiu CC, Li YP, et al. Effect of intestinal microbiota on exercise performance in mice[J]. *J Strength Cond Res*, 2015, 29(2):552-558.
- [5] Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation[J]. *Cell*, 2014, 157(1):121-141.
- [6] Lambert JE, Myslicki JP, Bomhof MR, et al. Exercise training modifies gut microbiota in normal and diabetic mice[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2015, 40(7):749-752.
- [7] Xu J, Xu C, Chen X, et al. Regulation of an antioxidant blend on intestinal redox status and major microbiota in early weaned piglets[J]. *Nutrition*, 2014, 30(5):584-589.
- [8] Redondo N, Gheorghe A, Serrano R, et al. Hydragut study: influence of hydration status on the gut microbiota and their impact on the immune system[J]. *Faseb J*, 2015, 29(Suppl 1):593.
- [9] Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity[J]. *Gut*, 2014, 63(12):1913-1920.
- [10] Barton W, Penney NC, Cronin O, et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level[J]. *Gut*, 2018, 67(4):625-633.
- [11] Petersen LM, Bautista EJ, Nguyen H, et al. Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1):98-110.
- [12] Lambert JE, Myslicki JP, Bomhof MR, et al. Exercise training modifies gut microbiota in normal and diabetic mice[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2015, 40(7):749-752.
- [13] Petriz BA, Castro AP, Almeida JA, et al. Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats[J]. *Bmc Genomics*, 2014, 21(15):511-524.
- [14] Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, et al. Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans[J]. *Med Sci Sports Exer*, 2018, 50(4):747-757.
- [15] Mika A, Fleshner M. Early-life exercise may promote lasting brain and metabolic health through gut bacterial metabolites[J]. *Immunol Cell Biol*, 2016, 94(2):151-157.
- [16] 乔德才, 刘瑾彦, 陈敬, 等. 中长跑运动员胃肠菌群区系结构分布特征的微生态研究[J]. *中国运动医学杂志*, 2004, 23(6):613-616.
- [17] Zhao X, Zhang ZJ, Hu B, et al. Response of gut microbiota to metabolite changes induced by endurance exercise[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:765.
- [18] 潘凤伟, 张磊, 张晨虹. 不同运动强度对女游泳运动员肠道菌群的影响[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(5):1837-1846.
- [19] Scheiman J, Luber JM, Chavkin TA, et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism[J]. *Nat Med*, 2019, 25(7):1104-1109.
- [20] Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity[J]. *Plos One*, 2014, 9(3):e92193-e92206.
- [21] Liu TW, Park YM, Holscher HD, et al. Physical activity differentially affects the cecal microbiota of ovariectomized female rats selectively bred for high and low aerobic capacity[J]. *Plos One*, 2015, 10(8):e0136150.
- [22] Smith P, Willemsen D, Popkes M, et al. Regulation of life span by the gut microbiota in the short-lived African turquoise killifish[J]. *Elife*, 2017, 22(6):e27014.
- [23] Estaki M, Pither J, Baumeister P, et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions[J]. *Microbiome*, 2016, 4(1):42-54.
- [24] Yuan X, Xu S, Huang H, et al. Influence of excessive exercise on immunity, metabolism, and gut microbial diversity in an overtraining mice model[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2018, 28(5):1541-1551.
- [25] Denou E, Marcinko K, Surette MG, et al. High-intensity exercise training increases the diversity and metabolic capacity of the mouse distal gut microbiota during diet-induced obesity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310(11):E982-E993.
- [26] Berman S, Petriz B, Kajeniene A, et al. The microbiota: an exercise immunology perspective[J]. *Exerc Immunol Rev*, 2015, 21(21):70-79.
- [27] Codella R, Luzzi L, Terruzzi I. Exercise has the guts: how physical activity may positively modulate gut microbiota in chronic and immune-based diseases[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(4):331-341.
- [28] Mardinoglu A, Shoaie S, Bergentall M, et al. The gut microbiota modulates host amino acid and glutathione metabolism in mice[J]. *Mol Syst Biol*, 2015, 11(10):834.
- [29] Daniele M, Maria CV, Stefania S, et al. Effect of a probiotic intake on oxidant and antioxidant parameters in plasma of athletes during intense exercise training[J]. *Curr Microbiol*, 2011, 62(6):1689-1696.
- [30] Karl JP, Margolis LM, Madslien EH, et al. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress[J]. *Am J Physiol*

- ol Gastrointest Liver Physiol, 2017, 31(6):G559-G571.
- [31] Campbell SC, Wisniewski PJ, Noji M, et al. The effect of diet and exercise on intestinal integrity and microbial diversity in mice[J]. Plos One, 2016, 11(3):e0150502.
- [32] Musch MW, Wang Y, Claud EC, et al. Lubiprostone decreases mouse colonic inner mucus layer thickness and alters intestinal microbiota[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(3):668-677.
- [33] Keely S, Kelly CJ, Weissmueller T, et al. Activated fluid transport regulates bacterial-epithelial interactions and significantly shifts the murine colonic microbiome[J]. Gut Microbes, 2012, 3(3):250-260.
- [34] Sollanek KJ, Kenefick RW, Cheuvront SN, et al. Potential impact of a 500-mL water bolus and body mass on plasma osmolality dilution[J]. Eur J Appl Physiol, 2011, 111(9):1999-2004.
- [35] Ait-Belgnaoui A, Colom A, Braniste V, et al. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice[J]. Neurogastroenter Motil, 2014, 26(4):510-520.
- [36] Luna RA, Oezguen N, Balderas M, et al. Distinct microbiome-neuroimmune signatures correlate with functional abdominal pain in children with autism spectrum disorder[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2016, 3(2):218-230.
- [37] Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior[J]. Plos Pathog, 2013, 9(11):e1003726.
- [38] Burokas A, Moloney RD, Dinan TG, et al. Microbiota regulation of the mammalian gut-brain axis[J]. Adv Appl Microbiol, 2015, 91:1-62.
- [39] Nöhr MK, Pedersen MH, Gille A, et al. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes[J]. Endocrinology, 2013, 154(10):3552-3564.
- [40] Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice[J]. Sci Transl Med, 2014, 6(263):263ra158.
- [41] De Theije CGM, Wopereis H, Ramadan M, et al. Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders[J]. Brain Behav Immun, 2014, 37:197-206.
- [42] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis[J]. Cell, 2015, 161(2):264-276.
- [43] Windey K, Preter VD, Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health[J]. Mol Nutr Food Res, 2012, 56(1):184-196.
- [44] West NP, Horn PL, Pyne DB, et al. Probiotic supplementation for respiratory and gastrointestinal illness symptoms in healthy physically active individuals[J]. Clin Nutr, 2014, 33(4):581-587.
- [45] Shing CM, Peake JM, Lim CL, et al. Effects of probiotics supplementation on gastrointestinal permeability, inflammation and exercise performance in the heat[J]. Eur J Appl Physiol, 2014, 114(1):93-103.
- [46] Queipo-Ortuno MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers[J]. Am J Clin Nutr, 2012, 95(6):1323-1334.
- [47] Bolca S, Van de Wiele T, Possemiers S. Gut metabolites govern health effects of dietary polyphenols[J]. Curr Opin Biotechnol, 2013, 24(2):220-225.
- [48] Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins[J]. Nature, 2009, 457(7228):480-484.
- [49] Allen JM, Mailing LJ, Cohrs J, et al. Exercise training-induced modification of the gut microbiota persists after microbiota colonization and attenuates the response to chemically induced colitis in gnotobiotic mice[J]. Gut Microbes, 2018, 9(2):115-130.
- [50] Munukka E, Ahtiainen JP, Puigbó P, et al. Six-week endurance exercise alters gut metagenome that is not reflected in systemic metabolism in overweight women[J]. Front Physiol, 2018, 9:2323.
- [51] 张发明, 张婷. 从粪菌移植到菌群移植[J]. 科学通报, 2019, 64(3):285-290.
- [52] Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multi-donor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10075):1218-1228.
- [53] Juul FE, Garborg K, Bretthauer M, et al. Fecal microbiota transplantation for primary clostridium difficile infection[J]. New Engl J Med, 2018, 378(26):2535-2536.