

消化道微生物区系与肥胖关系的研究进展

罗玉衡, 朱伟云*

(南京农业大学动物科技学院消化道微生物实验室 南京 210095)

摘 要 肥胖以及与肥胖相关的一些疾病威胁着发达国家和发展中国家, 这些疾病包括 II 型糖尿病、高血压、心血管疾病、非酒精型脂肪肝。最新研究表明消化道微生物区系(microbiota, 指一个特定区域中所有活的微生物群落的统称。)可能与宿主肥胖相关。目前此类研究尚处于起步阶段, 作者总结了以往研究结果, 对消化道微生物区系的组成和作用、与宿主能量代谢相关的消化道微生物种类和作用、消化道微生物区系影响宿主能量储存的途径作了较为详细的介绍。并探讨了目前研究中存在的问题, 总结了本实验室已有研究成果, 以及今后可能的研究方向。

关键词 : 消化道微生物区系; 宿主; 肥胖; 能量代谢

中图分类号: Q939.93 文献标识码: A 文章编号: 1001-6209(2007)06-1115-04

现在全世界大约有超过 5 亿成年人超重[体重指数(BMI-body mass index, 即体重(kg)/身高(m)²] 25 ~ 29.9kg/m²], 其中 2.5 亿为肥胖人群(BMI ≥ 30kg/m²)^[1]。人们对肥胖症, 尤其是饮食和遗传性肥胖症的形成机理和治疗方案已进行了很多探讨, 并取得了一定研究成果。然而这些研究都只是把人看作一个独立的个体, 忽略了人体内一个庞大的、与人类营养摄取密切相关的群体——消化道微生物区系。最新研究表明, 消化道微生物区系具备为宿主摄取能量的能力。因此, 动物消化道微生物区系与肥胖形成之间的关系, 将是消化道微生物研究的一个全新领域。

1 人类消化道中的主要微生物群体及其主要作用

成年人胃肠道中含有三类主要的微生物群体——细菌、古菌、真核微生物, 其中细菌占多数且主要是厌氧细菌^[2]。微生物区系基因组包含的基因数量大约是人体本身基因数量的 100 倍^[1,4]。迄今已鉴定的人类消化道细菌仅 8 个门, 其中 5 种是稀有菌群。消化道细菌主要属于噬纤维菌、黄杆菌、拟杆菌门[Cytophaga-Flavobacterium-Bacteroides (CFB)] (如拟杆菌属)和厚壁菌门^[3,4] (如梭菌属和真细菌), 这两类细菌分别占粪便中和附着于肠上皮粘膜细菌的 30% 左右。变形菌也普遍存在于消化道中但不是优势菌群。产甲烷杆菌在 50% ~ 58% 的人群肠道中占很高比例, 其中的史氏甲烷短杆菌(*Methanobrevibacter smithii*)甚至可以占到健康成年人结肠厌氧微生物的 10%^[3]。

消化道微生物区系与宿主是互惠共生的关系, 可以看作宿主体内的一个器官。它可以消耗、储存并重新分配能量; 介导生理生化途径; 并可以通过自身复制来维持和修复整个体系, 保持这个整体的动态平衡^[3]。这些微生物具有人体本

身器官没有的功能, 如降解膳食中一些人类自身无法消化的营养成分, 比如果胶、纤维素、半纤维素、抗性淀粉等植物性多糖^[1], 产生单糖、短链脂肪酸等利于宿主吸收的营养物质。宿主从这些互惠共生活中获取碳源和能量, 微生物则在宿主提供的厌氧环境中获取丰富的多糖作为生存底物^[2]。体现了宿主与微生物相互选择的关系^[5]。因为微生物区系对宿主有巨大的益生作用, 并对能影响宿主的一些生理活动, 研究消化道微生物的多样性、优势微生物群体的基因组结构、微生物之间的营养代谢途径、微生物区系保持稳定和活力的机制以及宿主和微生物之间的关系就很有意义^[2]。

2 与能量代谢密切相关的微生物种类

近年来有研究表明, 动物消化道微生物区系与机体能量代谢有关, 从而可能影响肥胖形成。基因组研究表明肠道微生物区系富集于与多糖代谢相关的代谢途径^[3]。从目前研究来看影响宿主能量代谢的微生物主要有拟杆菌、产甲烷菌、厚壁菌等。

2.1 多形拟杆菌及其功能的研究

多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)是成年人小肠中的一种主要互惠共生菌。它是一种糖分解菌。它的 6.3Mb 基因组全序列(ATCC29148, 最初从健康成年人粪便中分离)反映了它降解多糖的功能^[2], 因此有人又将该菌与糖分解相关的基因组部分叫做“glycobiome”。该基因组包含所有已报道的细菌序列中与碳水化合物摄取和代谢相关的基因, 包括两种与淀粉结合和输入有关的外膜蛋白(SusC 和 SusD)的 163 种旁系同源体、226 种可能存在的糖苷水解酶、15 种多糖裂解酶基因^[2,6]。

对饲喂高多糖(木糖、半乳糖、阿拉伯糖、葡萄糖为主要

基金项目: 国家“973 项目”——国家重大基础研究发展规划项目(2004CB117500-4)

* 通讯作者。Tel: 86-25-84395523; Fax: 86-25-84395314; E-mail: zhuweiyun@njau.edu.cn

作者简介: 罗玉衡(1981-), 女, 四川人, 博士研究生, 主要从事消化道微生物研究。E-mail: luoluolu212@126.com

收稿日期: 2007-03-03; 接受日期: 2007-07-17; 修回日期: 2007-08-29

单糖成分)含量啮齿类日粮的小鼠肠道进行电镜扫描发现,该细菌主要聚集于未消化或部分消化的食物颗粒、粘液层的脱落物、脱落的上皮衬细胞。全基因组扫描揭示饲喂这种日粮造成该菌多种与糖分解相关的多种基因表达上调,这些基因包括 *SusC* 和 *SusD* 旁系同源体基因、糖苷水解酶(如木聚糖酶、阿拉伯糖苷酶、果胶裂解酶)基因、将甘露糖、葡萄糖和半乳糖转运到糖分解途径、将阿拉伯糖和木糖转运到磷酸戊糖途径的相关基因,缺乏多糖的含糖(主要是葡萄糖和蔗糖)日粮则导致另外一些基因表达量增加,包括 *SusC* 和 *SusD* 另外的旁系同源体基因、与从粘膜多糖中重新获得碳水化合物相关的糖苷水解酶基因、改变宿主多糖结构利于降解的相关酶类基因。这些结果说明该细菌不仅可以利用宿主摄取日粮中的多糖,并且能够在日粮多糖缺乏时转而利用宿主自身多糖^[2]。

2.2 产甲烷古菌及其功能的研究

热力学研究表明如果维持低浓度产物水平,那么从底物中转化来的能量将会更高^[2]。细菌发酵产生短链脂肪酸(乙酸、丙酸、丁酸、甲酸等)和气体(如 H_2 和 CO_2)。氢气的堆积会抑制 NADH 脱氢酶的作用,从而减少 ATP 的产量。而产甲烷古菌利用 H_2 和甲酸等产生 CH_4 ^[3],从而降低氢气浓度提高发酵效率。有研究发现古菌在消化道微生物区系中主要起着“能量传递媒介”的作用^[3]。

Samuel 和 Gordor(2006)^[3]通过与 *B. thetaiotaomicon* 共接种无菌小鼠发现, *M. smithii* 在能量代谢中起重要作用。共接种(*B. thetaiotaomicon* 单独接种 14d 后再加入 *M. smithii* 共接种 14d)后小鼠盲肠中两种菌的数量均达到统计显著水平,是原来的 100 到 1000 倍。而二者单独接种则菌群数量未见变化。硫还原菌也是人类肠道中 H_2 的消耗者,因此硫还原菌 *Desulfovibrio piger* 代替 *M. smithii* 作为对照进行研究,结果显示用 *B. thetaiotaomicon* 和 *D. Piger* 共同接种的小鼠肠道中这两种微生物数量都没有明显变化。该研究还表明, *M. smithii* 增强了 *B. thetaiotaomicon* 降解果聚糖日粮的能力,显著改变了 *B. thetaiotaomicon* 与糖降解有关的基因的转录,并诱导了三种果糖呋喃糖苷酶的表达,且二者共同接种的小鼠盲肠中果聚糖水平显著降低,不需要其它可利用多糖的参与,该小鼠的肝脏脂肪酸合酶(*Fas*)基因表达量也显著高于单接种小鼠(高 142%),肝脏中总甘油三酯量也显著增加。因此该作者认为 *M. smithii* 提高了宿主从膳食中获取和储存能量的能力。

2.3 其它与能量代谢相关的微生物

最近,华盛顿大学研究者通过比较瘦鼠、肥胖小鼠、人类消化道中的微生物基因组,评价与肥胖相关的不同种类细菌^[7,8]。作者^[7]对小样本量肥胖人群进行了研究,发现其厚壁菌所占比例比瘦弱个体中的高。当肥胖个体减肥超过一年,厚壁菌比例变得与体瘦个体相似。说明厚壁菌也与宿主能量代谢紧密相关,脱硫弧菌也与产甲烷古菌一样可以利用氢气但与后者不同的是它不能利用甲酸^[3],说明这些细菌也可能影响宿主能量代谢。显然,具体的相关微生物种群还有待探

待探。

3 消化道微生物区系影响宿主脂肪储存的途径

3.1 微生物区系可以直接导致宿主肝脏甘油三酯产量增加

Bäckhed 等^[1]研究表明,无菌小鼠接种正常小鼠肠道微生物区系 14 天后肝脏甘油三酯含量增加了 2.3 倍,肝脏中编码乙酰辅酶 A 羧化酶(*Acc1*)和脂肪酸合酶(*Fas*)的 mRNA 量也显著增加。已知 *Acc1* 和 *Fas* 都是碳水化合物反应元件结合蛋白(*ChREBP*)和固醇反应元件结合蛋白-1(*SREBP-1*)作用的靶基因。*SREBP-1* 和 *ChREBP* 可调节肝细胞脂肪生成过程对胰岛素和葡萄糖作用的响应,并表现为增效作用。接种正常小鼠肠道微生物区系的无菌小鼠肝 *ChREBP* mRNA 增加, *SREBP-1* mRNA 水平也有较小程度增加。*ChREBP* 被丝氨酸/苏氨酸磷酸酶(*PP2A*)去磷酸化后从细胞质转运到细胞核。*PP2A* 被磷酸己糖旁路中间产物——木酮糖-5-磷酸(*Xu5P*)活化。接种后小鼠肝脏 *Xu5P* 水平显著高于无菌小鼠,核 *ChREBP* 含量也更高。

研究还发现^[1],接种后小鼠小肠中双脱氧葡萄糖-6-磷酸水平比无菌小鼠高 2 倍。一旦单糖被摄入肠道,微生物便促进其转运到门静脉循环系统。

因此与无菌小鼠相比,接种后小鼠对日粮多糖降解增加,转运到肝脏的单糖增加,并通过 *ChREBP* 或者 *SREBP-1* 作用导致脂肪生成酶转运活性的增加。而肝脏对摄入能量的增加至少有两类响应途径:一是能量的无效循环;另一是将这些多余的能量转化为脂肪的形式沉积于外周组织中,从而造成体脂含量增加^[9]。

3.2 微生物区系通过抑制肠道表达的脂蛋白脂酶(LPL)抑制剂的表达促进脂肪细胞中甘油三酯储存

LPL 调节肌肉、心脏、脂肪中脂蛋白释放脂肪酸。脂肪细胞中 LPL 活性升高可以导致细胞脂肪酸摄取增加以及脂肪细胞中甘油三酯堆积。在白色脂肪组织中, LPL 根据营养水平进行转录后调节,禁食降低其酶活反之则酶活增加。接种正常小鼠消化道微生物区系的无菌小鼠附睾脂肪垫 LPL 活性增加了 122%,心脏 LPL 活性增加了 99%。但研究显示接种后小鼠体内 LPL 的普遍增加并不是由胰岛素水平增加导致,而是由禁食诱导脂肪因子(fasting-induced adipocyte factor *FIAF*)导致的^[11]。

FIAF 正式名称为血管生成素样蛋白-4(angiotensin-like protein-4)^[10]。*FIAF* 是血管生成素样蛋白家族中的一员^[11],主要与脂肪代谢相关,并能由禁食、组织缺氧和过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors *PPARs*)调控。*FIAF* 主要由脂肪组织、肝和肠道上皮细胞分泌,禁食可以诱导 *FIAF* 表达。据报道小鼠垂体中也存在 *Fiaf* 基因表达^[12]。*FIAF* 是 *PPARs* 的靶基因^[13,14],且其在肝脏中是 *PPAR-α* 的靶基因,在白色脂肪组织中是 *PPAR-γ* 的靶基因^[10]。研究表明 *FIAF* 在脊椎动物的进化过程中是高度保守的^[13]。

研究发现^[1],8 周龄雄性无菌 *Fiaf* 敲除小鼠附睾脂肪垫

LPL 活性显著高于含有 *Fiaf* 等位基因的无菌同胞小鼠,说明 *Fiaf* 是体内 LPL 的一种重要抑制剂。无菌小鼠肠道 *Fiaf* 基因在哺乳期到断奶期转换期间被诱导。但接种正常小鼠消化道微生物区系的无菌小鼠肠道中不存在该基因的诱导表达,但其肝脏和白色脂肪组织中该基因的表达则未受抑制。从哺乳期到断奶期,日粮由脂质/富含乳糖的母乳转变为低脂/富含多糖的日粮,消化道微生物中也出现专性厌氧群体。这些发现暗示了 *Fiaf* 可以作为一种信号,使日粮成分与消化道微生物区系相关联。该研究还表明,无菌 *Fiaf* -/- 小鼠与其同龄同性别的、接种正常小鼠微生物区系的同胞小鼠 (*Fiaf* 受抑制) 总体脂数量相似。并且接种后无菌 *Fiaf* -/- 小鼠体脂仅有少量增长。*Fiaf* +/+ 小鼠体脂的增长介于二者之间。这些结果说明 *Fiaf* 是微生物调节宿主外周脂肪储存的一个关键调节因子。研究还证明微生物影响宿主脂肪储存不需要 PPAR- α 参与,且不受细胞因子影响^[1]。

结合上面两条途径可以得出如下结论:微生物区系通过调节 ChREBP 一类的转录因子的作用使肝脏甘油三酯产量增加,并通过抑制编码 LPL 循环抑制因子的肠上皮基因转录,促进由 LPL 指导合成的甘油三酯结合物进入脂肪细胞。

3.3 微生物区系与瘦素 (Leptin) 的关系

机体协调能量摄入和消耗的能力取决于大脑改变循环系统中激素水平来调控机体脂肪储存的能力。瘦素是这些激素中的重要一员。瘦素水平随机体脂肪的增加而增加。缺乏瘦素导致机体能量的高摄入低消耗,随后体重急剧增加^[15]。瘦素水平下降是减肥难以维持的一个重要原因。以往有很多关于病原微生物与机体血浆瘦素水平之间关系的报道,但正常消化道微生物区系与瘦素之间关系的研究目前还很缺乏。

研究人员将缺乏瘦素的肥胖小鼠消化道微生物区系接种到瘦小鼠体内^[8]。两周后这些无菌小鼠体脂含量比接种了瘦鼠微生物区系的无菌小鼠有更多增长。低瘦素水平是开启几个与能量储存相关的内分泌系统的“饥饿”信号。因此低瘦素水平可能是使微生物从食物中吸收能量变得更有效的信号。这个假设可以解释以上研究结果。然而人类肥胖个体瘦素水平升高,同时消化道微生物区系帮助肥胖个体吸收更多的能量,表明消化道微生物区系与瘦素之间可能不存在直接关系。并且将肥胖个体消化道细菌植入瘦素水平正常的无菌小鼠体内两周后,这些细菌仍然保留着它们的“肥胖”特征^[15]。因此,消化道微生物区系与机体瘦素水平之间存在何种关系仍是一个未解之谜。

3.4 某些肠道微生物代谢产物可被宿主直接吸收利用

细菌发酵宿主摄入的膳食多糖,产生短链脂肪酸 (short chain fatty acids (SCFAs)), 主要是乙酸、丙酸、丁酸, 其他有机酸 (如甲酸)、醇类 (如甲醇、乙醇)、气体 (如 H_2 、 CO_2)。这些 SCFAs 占宿主从膳食中获得能量的 10%。而产甲烷古菌则可以通过利用 H_2 和其他代谢终产物,改善细菌发酵膳食多糖的效率^[16]。

作者所在实验室从猪粪中分离出一株乳酸利用、丁酸产

生菌 LB01,能够利用乳酸和乙酸 (补充额外能量),能有效地防止乳酸和乙酸的积累,同时生成包括丁酸在内有益的短链脂肪酸^[17],因此该菌可能影响宿主能量代谢。另外苏勇等^[18]研究发现,仔猪日粮中添加益生菌 *Lactobacillus amylovorus* SI 14 日龄后,肠出现一与 *C. disporicum* 最相似的细菌,该菌属于梭菌属,而多数梭菌属的细菌可以代谢产生丁酸,不仅对宿主后肠健康有益生作用,且产生的挥发性脂肪酸可以被宿主直接吸收,作为能量来源。此外,对于反刍动物,瘤胃中甲烷的产生是日粮在动物瘤胃代谢中能量的损失。对于包括人在内的单胃动物,肠道产甲烷及甲烷菌的研究很少。但有报道表明^[1,2,46],人群中也有甲烷的产生以及甲烷菌的存在,本试验也是从肠道中检测到甲烷菌的存在及甲烷的产生 (未发表)。结合上述研究结果和大量瘤胃中产甲烷菌的研究结果,产甲烷菌很可能在宿主能量代谢过程中起重要作用。进一步研究目标将是揭示以上细菌与宿主能量代谢的关系,及其影响宿主能量代谢的调控机制。

4 研究前景

消化道微生物区系与宿主脂肪代谢关系是一个全新的研究领域。究竟具体哪些微生物与宿主能量代谢相关、微生物对宿主摄入的膳食多糖利用的先后次序如何、各种微生物之间的互作途径以及微生物区系与机体激素水平,尤其是与能量代谢相关的激素之间的关系、微生物区系控制宿主能量代谢的机制等都有待深入研究。一般而言,宿主能量摄入与消耗之间的差异,大于由微生物区系造成的能量吸收的微小差异;另外,若宿主机体具有改变其微生物区系从而提高其能量吸收的能力,那么理应在饥饿或者减重时出现这种改变更合理,但从现有研究看来,肥胖人群微生物区系似乎能帮助宿主更有效地吸收能量^[7]。如果这些问题一一解决,人类对于营养物质的利用,以及对肥胖症和与肥胖相关的一系列疾病的治疗将进入一个全新的、更有效的、因人而异的领域^[19]。

随着人类基因组测序完成,“元基因组”时代已经来临。希望藉由分子生物学水平的研究,揭开这个庞大的基因组谜团,从而更好地研究消化道微生物区系和宿主之间的关系。

参 考 文 献

[1] Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of The National Academy of Science*, 2004, **101**(44): 15718 - 15723.

[2] Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 2005, **307**: 1915 - 1920.

[3] Samuel BS, Gordon JL. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism. *Proceedings of The National Academy of Science*, 2006, **103**: 10011 - 10016.

[4] Ley RE, Peterson DA, Gordon JL. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 2006, **124**: 837 - 848.

- [5] Rawls JF , Mahowald MA , Ley RE , *et al.* Reciprocal gut microbiota transplants from zebrafish and mice to germ-free recipients reveal host habitat selection. *Cell* , 2006 , **127** : 423 – 433.
- [6] Sonnenburg JL , Xu J , Leip DD , *et al.* Glycan fraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science* , 2005 , **307** : 1955 – 1959.
- [7] Ley RE , Turnbaugh PJ , Klein S , *et al.* Human gut microbes associated with obesity. *Nature* , 2006 , **444** : 1022 – 1023.
- [8] Turnbaugh PJ , Ley RE , Mahowald MA , *et al.* An obesity-associated gut micro biome with increased capacity for energy harvest. *Nature* , 2006 , **444** : 1027 – 1031.
- [9] Kersten S. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *European Molecular Biology Organization* , 2001 , **2** (4) : 282 – 286.
- [10] Kersten S. Regulation of lipid metabolism via angiopoietin-like proteins. *Biochemical Society Transactions* , 2005 , **33** : 1059 – 1062.
- [11] Kersten S , Mandard S , Tan NS , *et al.* Characterization of the Fasting-induced adipose factor FIAF , a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene. *The Journal of Biological Chemistry* , 2000 , **275** (37) : 28488 – 28493.
- [12] Wiesner G , Morash BA , Ur E , *et al.* Food restriction regulates adipose-specific cytokines in pituitary gland but not in hypothalamus , *Journal of Endocrinology* , 2004 , **180** : R1 – R6.
- [13] Rawls JF , Samuel BS , Gordon JL. Gnotobiotic zebrafish reveal evolutionarily conserved responses to the gut microbiota. *Proceedings of The National Academy of Science* , 2004 , **101** (13) : 4596 – 4601.
- [14] Schmuth M , Haqq CM , Cairns WJ , *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) β /stimulates differentiation and lipid accumulation in keratinocytes. *The Journal of Investigative Dermatology* , 2004 , **122** (4) : 971 – 981.
- [15] Bajzer MJ , Seeley RJ. Obesity and gut flora. *Nature* , 2006 , **444** : 1009 – 1010.
- [16] Samuel BS , Hansen EE , Manchester JK , *et al.* Genomic and metabolic adaptations of *Methanobrevibacter smithii* to the human gut. *Proceedings of The National Academy of Science* , 2007 , **104** (25) : 10643 – 10648.
- [17] 刘 威 , 朱伟云 , 姚 文 等 . 一株乳酸利用、丁酸产生菌的分离与鉴定及代谢特性的初步研究. *微生物学报* , 2007 , **47** (3) : 435 – 440.
- [18] 苏 勇 , 姚 文 , 朱伟云 . 益生菌 *Lactobacillus amylovorus* S1 对仔猪后肠菌群的影响. *微生物学报* 2006 , **46** (6) : 961 – 966.
- [19] Ley RE , Backhed F , Turnbaugh P , *et al.* Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of The National Academy of Science* , 2005 , **102** (31) : 11070 – 11075.

The intestinal microbiota and obesity of the host

LUO Yu-heng , ZHU Wei-yun *

(*Lab of animal gastrointestinal microbiology , college of animal science and technology , Nanjing Agricultural University , Nanjing 210095 , China*)

Abstract The growing population of overweight humans threatens both industrialized and developing countries and has been accompanied by obesity-related disorders , including type II diabetes , hypertension , cardiovascular pathology and nonalcoholic fatty liver disease . Recent researches have demonstrated that intestinal microbiota may be associated with the host 's obesity . There were researches on the interaction between *Bacteroides thetaiotaomicron* and the energy metabolism of the host . *Methanobrevibacter smithii* had been improved to impact the host 's energy metabolism through modulating the gene transcription of *B. thetaiotaomicron* . The microbiota can direct the host to increase hepatic production of triglycerides , promote storage of triglycerides in adipocytes through suppression of intestinal expression of a circulating LPL inhibitor , and have an effect on the host 's energy deposition through the interaction with host 's hormones (eg. Leptin) . Some metabolic products of the microbiota like SCFAs , other organic acids , alcohols and gases can be used by the host directly . Researches mentioned above are just started . According to the results above , some key points remain unknown . For example , the underlying mechanism of the interaction between microbiota or some unique microbes and the host , the procedure of dietary polysaccharides degradation of the microbes , and the relationship between the microbiota and the host 's hormones . In this paper , the corresponding research results of author 's lab has also been reviewed and the future research prospect s have been summarized .

Keywords : intestinal microbiota ; host ; obesity ; energy metabolism

Foundation item : Major Project of Chinese National Programs for Fundamental Research and Development (2004CB117500-4)

* Corresponding author . Tel 86-25-84395523 ; Fax 86-25-84395314 ; E-mail : zhuweiyunnjau@hotmail.com

Received : 3 March 2007 / Accepted : 17 July 2007 / Revised : 29 August 2007 © 中国科学院微生物研究所期刊联合编辑部 <http://journals.im.ac.cn>