

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230075

• 海洋军事医学 •

## 长航人员肠道微生态平衡与疾病相关性研究进展

徐虹<sup>1</sup>, 张佳珂<sup>2</sup>, 张建英<sup>3</sup>, 陈丽丹<sup>4</sup>, 李理<sup>2\*</sup>

1. 中国人民解放军南部战区总医院呼吸内科, 广州 510010

2. 中国人民解放军南部战区总医院感染科, 广州 510010

3. 中国人民解放军海军青岛特勤疗养中心, 青岛 266071

4. 中国人民解放军南部战区总医院检验科, 广州 510010

**[摘要]** 肠道菌群与宿主共同进化, 在维持机体免疫稳态中发挥重要作用。肠道菌群可以直接或通过代谢产物间接参与多种疾病的发生、发展。研究人员根据肠道微生态与其他脏器间的相互关联, 提出了“肠-脑轴”“肠-肺轴”等学说, 并在基础和临床研究领域进行了广泛验证。长航人员容易发生肠道菌群紊乱, 也经常出现其他健康问题。现阶段需积极开展相关研究, 明确长航人员肠道菌群紊乱与健康状态的关系, 探索合理的干预措施, 以维护肠道微生态平衡, 提高长航人员生活质量、预防疾病发生。

**[关键词]** 长航; 肠道菌群; 肠道微生态平衡; 疾病

**[引用本文]** 徐虹, 张佳珂, 张建英, 等. 长航人员肠道微生态平衡与疾病相关性研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(11): 1350-1354. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230075.

### Relationship between intestinal microecological balance and diseases during long voyage: research progress

XU Hong<sup>1</sup>, ZHANG Jiako<sup>2</sup>, ZHANG Jianying<sup>3</sup>, CHEN Lidan<sup>4</sup>, LI Li<sup>2\*</sup>

1. Department of Respiratory Medicine, General Hospital of Southern Theater Command of PLA, Guangzhou 510010, Guangdong, China

2. Department of Infectious Disease, General Hospital of Southern Theater Command of PLA, Guangzhou 510010, Guangdong, China

3. Qingdao Special Servicemen Recuperation Center of PLA Navy, Qingdao 266071, Shandong, China

4. Department of Laboratory Medicine, General Hospital of Southern Theater Command of PLA, Guangzhou 510010, Guangdong, China

**[Abstract]** Intestinal flora coevolves with the host and plays an important role in maintaining immune homeostasis. It participates in the development and progression of a variety of diseases, directly or indirectly through metabolites. Researchers have proposed the theories of the “gut-brain axis” and “gut-lung axis” based on the interrelationship between intestinal microecology and other organs. These theories have been widely verified in basic and clinical research fields. Long voyage personnel are prone to intestinal flora disorder and often suffer from other health problems. At present, studies should be actively carried out to clarify the relationship between intestinal flora disorder and health status of long voyage personnel and explore reasonable intervention measures to maintain intestinal microecological balance, improving the quality of life and preventing diseases among them.

**[Key words]** long voyage; intestinal flora; intestinal microecological balance; diseases

**[Citation]** XU H, ZHANG J, ZHANG J, et al. Relationship between intestinal microecological balance and diseases during long voyage: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(11): 1350-1354. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230075.

肠道菌群是定植在人体肠道内并长期与人体相互依存的微生物群, 这些微生物数量是人体细胞数的10倍, 其编码基因总数是人类基因的100多倍, 因此, 肠道菌群基因组包含的遗传信息又被称为“人类第二基因组”<sup>[1]</sup>。越来越多的研究证实,

肠道菌群在机体正常发育和维持稳态中发挥重要作用, 肠道菌群失衡与许多疾病的易感性有关, 探究肠道菌群影响疾病发生的具体机制、开发新的疾病治疗策略已成为众多领域的研究热点<sup>[2]</sup>。近年来, 为加快推进转型建设, 海军长航任务逐渐增多, 长

[收稿日期] 2023-02-24

[接受日期] 2023-05-08

[作者简介] 徐虹, 博士, 副主任医师. E-mail: xuhong63@163.com

\*通信作者( Corresponding author ). Tel: 020-88686751, E-mail: lili\_china@163.com

期特殊的环境和工作性质给官兵身心健康带来巨大挑战。长航任务对官兵肠道菌群的影响已受到关注,深入开展长航官兵肠道菌群失调与健康状态的关联性研究对全面提升长航官兵疾病防治能力具有重要意义。本文从肠道菌群紊乱与常见疾病的关系入手,介绍了目前长航人员肠道菌群研究现状,并对未来该领域的研究提出建议。

## 1 肠道菌群与人体各系统疾病的关系

1.1 消化系统疾病 肠道菌群主要位于结肠及直肠中,几乎所有消化道疾病均与肠道菌群有关联。功能性消化不良( functional dyspepsia, FD)是指源于胃和十二指肠功能紊乱而无器质性病变的一组临床综合征,主要表现为餐后饱胀不适、早饱感、上腹痛、上腹灼烧感等。流行病学调查显示,长航人员FD发病率高达34.9%<sup>[3]</sup>。FD的发病机制尚不明确,以往研究多集中在胃肠动力障碍、内脏高敏感性等方面,近年来越来越多的研究开始关注肠道菌群失调与FD的相关性。FD患者肠道菌群失调主要表现为肠道菌群组成改变和小肠细菌过度生长两方面,补充益生菌能改善FD症状<sup>[4]</sup>。此外,非酒精性脂肪性肝病、肠易激综合征、炎症性肠病、胰腺疾病、肝硬化、结直肠癌等消化系统疾病与肠道菌群相关性研究也取得突破性进展<sup>[5-6]</sup>。

1.2 神经系统疾病 菌群-肠-脑轴(microbiota-gut-brain axis)是由肠道菌群、中枢神经系统、自主神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴组成的双向信号调控通路,肠道微生物群及其代谢产物、免疫和神经内分泌系统、迷走神经、神经递质是该通路发挥机制效应的关键节点。肠道微生物能产生和代谢多种神经递质,如多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺、 $\gamma$ -氨基丁酸等,这些物质在行为、认知及身体对压力的反应中起重要作用<sup>[7]</sup>。肠道菌群变化与复杂情绪之间的联系已经在分子水平得到证实,如肠道内的细菌能将酪氨酸转化为4-乙基苯基硫酸酯,后者通过血脑屏障进入小鼠大脑,抑制大脑中少突胶质细胞的成熟,进而导致焦虑<sup>[8]</sup>。肠道菌群结构和相对丰度与睡眠障碍有关<sup>[9]</sup>。睡眠质量与肠道菌群组成之间存在双向关系,使用抗生素干扰肠道微生物群会导致更大的非快速眼动睡眠碎片化从而降低睡眠质量,睡眠中断也会导致肠道微生物群结构发生变化,5-羟色胺可能在肠道菌群与大

脑睡眠调节的交流中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。此外,阿尔茨海默病、帕金森病、自闭症、癫痫等多种神经系统疾病可能与异常免疫炎症反应有关,而肠道菌群及其代谢产物在这些炎症反应的调节中发挥了重要作用<sup>[11]</sup>。

1.3 内分泌系统疾病 肠道菌群最早被发现与代谢性疾病有关是在肥胖领域,肠道菌群可以直接调控机体的脂肪合成与存储相关基因表达。肥胖症人群肠道微生物的基因数目明显下调,并且多样性显著降低,减肥干预可改善肠道菌群 $\alpha$ 多样性和肠道通透性<sup>[12]</sup>。在肠道微生物群与血糖控制的关系方面,相关分子机制也逐渐被揭示。肠道微生物代谢产生的丁酸能改善人体的胰岛素响应,而另一种产物丙酸的异常则会增加2型糖尿病的发病风险<sup>[13]</sup>。代谢性疾病的治疗药物也可能会通过重塑肠道菌群来发挥疗效<sup>[14]</sup>。

1.4 循环系统疾病 近年来,肠道微生物衍生的代谢物在动脉粥样硬化疾病病理生理过程中的作用受到广泛关注。Xue等<sup>[15]</sup>发现冠心病患者肠道菌群代谢色氨酸产生吲哚-3-丙酸(indole-3-propionic acid, IPA)的能力显著降低;进一步的机制研究发现,IPA通过上调巨噬细胞胆固醇外流关键基因ATP结合盒转运蛋白A1的表达促进巨噬细胞胆固醇外排,而IPA产生的减少导致了miRNA-142-5p在巨噬细胞中异常过表达并加速了动脉粥样硬化进展。氧化三甲胺在宿主肝脏中合成,但其前体三甲胺的生成离不开肠道菌群的参与,因此也是一种肠道菌群相关代谢产物。氧化三甲胺能增加泡沫细胞生成和抑制胆固醇逆向转运,促进血管斑块的形成,氧化三甲胺循环水平升高被证明可独立预测重大心脏不良事件的风险<sup>[16]</sup>。短链脂肪酸、次级胆汁酸等肠道菌群代谢产物参与循环系统疾病发生的分子机制也正逐渐被阐明,它们在高血压、心功能不全等疾病的发生中发挥重要作用<sup>[17-18]</sup>。他汀类药物是心血管疾病的常用药,Vieira-Silva等<sup>[19]</sup>对888名志愿者的数据分析发现,肥胖相关的微生物群失调与他汀类药物治疗呈负相关,提示他汀类药物可能通过重建肠道菌群稳态使肥胖患者获益。

1.5 呼吸系统疾病 “肠-肺轴”之间的交互作用机制是肠道微生态基础研究热点,也取得了重大进展。可溶性微生物组分和代谢物的循环运输是“肠-肺轴”之间的主要通讯途径,相关实验研究

主要在气道过敏性炎症、呼吸道病毒感染等动物模型中展开。免疫细胞和炎症介质通过循环从肠道向呼吸道直接迁移也是“肠-肺轴”的重要通讯机制,这种迁移可能在增强宿主抗感染能力方面发挥了有益的作用<sup>[20]</sup>。在临床实践中,益生菌被用于辅助治疗支气管哮喘、肺炎、肺癌、慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统疾病<sup>[21-22]</sup>。新型冠状病毒感染疫情暴发后,国家卫生健康委员会和国家中医药管理局发布了一系列诊疗方案,从第4版开始将使用肠道微生态调节剂维持肠道微生态平衡纳入治疗措施中。

1.6 免疫系统疾病 肠道菌群在免疫系统的形成中起着至关重要的作用。Planer等<sup>[23]</sup>对双胞胎从出生到2岁的IgA反应进行的研究发现,双胞胎儿童肠道免疫系统的发育同肠道中数以万亿的微生物菌群的发育是同步的。肠道菌群通过产生具有免疫调节和抗炎功能的分子来调节免疫系统,如短链脂肪酸、吲哚及其衍生物和次级胆汁酸等,这些分子能够调节T细胞、B细胞、树突状细胞和巨噬细胞的免疫反应<sup>[24]</sup>。此外,多种免疫相关疾病中存在肠道菌群组成和数量的变化,如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和多发性硬化等<sup>[25-26]</sup>。

## 2 长航人员肠道微生态平衡与健康

随着海军现代化建设的快速发展,舰艇装备不断更新换代,长航后勤保障体系日趋完善,官兵的工作和生活条件得到巨大提升,但长航官兵在执行任务期间的健康状态仍不容乐观。与美国舰艇部队以肌肉骨骼系统疾病多见不同,我国舰艇部队最常见的是上呼吸道感染、胃肠炎、失眠等内科疾病,且呈现出患病率高、症状迁延、常规治疗效果欠佳等特点<sup>[27]</sup>。特殊的环境因素、饮食结构、任务性质使长航官兵容易出现肠道菌群失调,探讨长航对官兵肠道菌群的影响及长航人员肠道菌群失调与健康状态的关系具有重要意义。

本世纪初,吴力克等<sup>[28-29]</sup>采用细菌培养法在长航人员肠道菌群与健康状态关系领域开展系列研究。他们首先比较了水面和水下2种长航条件对舰艇和核潜艇艇员肠道菌群的影响,结果显示2种长航条件均导致肠道菌群紊乱,但两者所致肠道菌群构成变化的特点不同。该团队进一步研发了复合益生菌制剂“海生元”,对长航核潜艇艇员进行干预研究,结果显示,服用“海生元”组艇员的肠道菌

群保持在弱势平衡的水平上,消化道症状也得到改善<sup>[29]</sup>。培养法仅能鉴定评估少数种类的细菌,远不能展示肠道菌群的真实状态,微生物鉴定技术瓶颈在很长时期内限制了该领域研究的广泛开展。

高通量测序技术成熟后,探究肠道菌群与健康关系成为基础和临床研究热点,但针对长航人员的研究资料十分有限。2017年,吕伟<sup>[30]</sup>使用16S rDNA鉴定技术,对29名执行长远航任务官兵不同时间节点的肠道菌群进行分析,结果显示在长远航过程中官兵肠道菌群多样性与菌群结构均发生了较大变化,肠道致病菌数量多于健康人群,而拟杆菌类有益菌数量低于健康人群,返航时肠道菌群多样性及菌群结构又逐渐恢复。Zhang等<sup>[31]</sup>开展了一项为期30d的纵向研究,探索补充益生菌对维持长航人员肠道微生态平衡的影响。该研究共纳入82名研究对象,其中益生菌组40名、安慰剂组42名,采用鸟枪法宏基因组(shotgun)测序技术进行肠道微生物组鉴定,并用问卷调查的方式评估水手排便、疼痛、焦虑等健康状态。研究结果表明,航行结束时安慰剂组肠道菌群中戈登链球菌属和肺炎克雷伯菌属增加,功能基因分析显示安慰剂组碳水化合物活性酶基因家族的相对丰度显著降低;补充益生菌能稳定水手肠道菌群结构,同时具有潜在的预防焦虑作用。Sun等<sup>[32]</sup>对77名长航人员执行任务前后的肠道菌群和健康状态进行评估,评估健康状态的问卷包括生理指标、心理指标、排便指标共23项。结果显示,长航人员亚健康状态的发生率很高,但未发现任何单一症状与肠道菌群有关。为了探究症状与肠道菌群之间的相关性,研究者对各项指标变化进行聚类分析,发现排便频率异常、失眠、睡眠质量差、恶心和暴饮暴食的共同出现与肠道菌群紊乱显著相关。研究者将上述症状同时出现定义为“航海综合征”,并认为“航海综合征”是长航人员亚健康状态的核心特征。Srivastava等<sup>[33]</sup>在印度南极科学考察船上开展了一项为期24d的纵向研究,共纳入19名健康科考队成员,分为安慰剂组9名、益生菌组10名,探究极地条件下补充益生菌对船员肠道微生态平衡的影响。研究结果表明,两组在任务结束时肠道菌群较基线状态都发生了显著变化,但组间的变化趋势不同,如拟杆菌属丰度在安慰剂组显著降低,而在益生菌组显著升高;功能基因分析显示,安慰剂组碳

水化合物活性酶基因的 $\alpha$ 多样性显著下降,而益生菌组功能基因没有显著变化,提示补充益生菌在维持肠道稳态中发挥了积极作用。该研究还探索了肠道微生物群与晕船之间的相关性,补充益生菌能显著减少晕船发生。Jiang等<sup>[34]</sup>首次在长航人员中开展了多组学研究,招募30名执行6个月航行任务的海员作为研究对象,采用16S rDNA鉴定技术分析肠道微生物群,同时使用液相色谱-质谱法进行粪便非靶向代谢组学分析。研究结果表明,长航结束后船员肠道微生物群的 $\beta$ 多样性发生了显著变化,微生物功能分析显示叶酸生物合成和生物素代谢显著降低;14种不同的肠道微生物群成员与乙酰胆碱、氨基酸等6种不同的粪便代谢产物之间存在密切关系,这些代谢产物可能影响特定的人类代谢途径,进而影响宿主的身心健康。这些发现为阐明肠道微生物群与宿主的相互作用提供了有价值的线索,并为维护长航人员的健康提出了潜在的研究方向。

### 3 小结和展望

大量研究证据表明肠道菌群与多种人类疾病的发生直接相关。长航任务会对官兵肠道菌群造成影响,维护长航人员肠道微生态平衡是一项重要而艰巨的任务,近年来该领域研究逐渐被重视,但相关研究仍十分有限,并且存在一定局限性,主要表现在样本量小、检测方法不统一、研究设计差异大等。现有研究结果尚不能回答该领域的核心问题,即如何根据长航条件对肠道微生态的影响合理使用微生态调节剂来改善长航人员健康状态。开展大规模前瞻性研究,纳入不同地域、不同装备、不同任务形式的研究对象进行全面评估十分必要。为了提高研究结果的可靠性,在研究设计中要注意计算样本量、匹配混杂因素、详细界定纳入和排除标准、合理选择临床评价指标。微生物组学的测序方法建议采用鸟枪法宏基因组测序技术,以便基于基因水平深入进行与疾病归因相关的分析。同时合理整合代谢组学、元转录组学、宏蛋白质组学等其他组学方法综合判断,识别可能与疾病表型相关的代谢物和菌株。最终还需构建悉生小鼠模型,通过设计严谨的动物实验阐明相关机制并验证临床研究结论。

只有积极开展相关临床及基础研究,明确长航人员肠道微生态变化与健康状态的关系及机制,才能为合理使用微生态调节剂提供科学依据。维护长

航人员肠道微生态稳定,对提高长远航医疗保障能力具有重要的现实意义。

### [参考文献]

- [1] DONALDSON G P, LEE S M, MAZMANIAN S K. Gut biogeography of the bacterial microbiota[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(1): 20-32. DOI: 10.1038/nrmicro3552.
- [2] NIH Human Microbiome Portfolio Analysis Team. A review of 10 years of human microbiome research activities at the US National Institutes of Health, Fiscal Years 2007-2016[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 31. DOI: 10.1186/s40168-019-0620-y.
- [3] 朱奇,孙涛,夏菁,等.长时间远洋航海人员功能性腹胀的流行病学调查与干预措施[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(27): 71-74.
- [4] 李娟娟,王风云,唐旭东,等.肠道菌群失调与功能性消化不良的相关性研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2019, 27(1): 77-81.
- [5] ZHANG Y, BHOSLE A, BAE S, et al. Discovery of bioactive microbial gene products in inflammatory bowel disease[J]. *Nature*, 2022, 606(7915): 754-760. DOI: 10.1038/s41586-022-04648-7.
- [6] LANG S, SCHNABL B. Microbiota and fatty liver disease—the known, the unknown, and the future[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28(2): 233-244. DOI: 10.1016/j.chom.2020.07.007.
- [7] CHAKRABARTI A, GEURTS L, HOYLES L, et al. The microbiota-gut-brain axis: pathways to better brain health. Perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge into practice[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(2): 80. DOI: 10.1007/s00018-021-04060-w.
- [8] NEEDHAM B D, FUNABASHI M, ADAME M D, et al. A gut-derived metabolite alters brain activity and anxiety behaviour in mice[J]. *Nature*, 2022, 602(7898): 647-653. DOI: 10.1038/s41586-022-04396-8.
- [9] 孔雪,董昭,刘海涛,等.基于16S rDNA高通量测序分析老年睡眠障碍患者肠道菌群特征[J]. *空军军医大学学报*, 2022, 43(7): 729-733. DOI: 10.13276/j.issn.2097-1656.2022.06.014.
- [10] SEN P, MOLINERO-PEREZ A, O'RIORDAN K J, et al. Microbiota and sleep: awakening the gut feeling[J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(10): 935-945. DOI: 10.1016/j.molmed.2021.07.004.
- [11] CHEN C, LIAO J, XIA Y, et al. Gut microbiota regulate Alzheimer's disease pathologies and cognitive disorders via PUFA-associated neuroinflammation[J]. *Gut*, 2022, 71(11): 2233-2252. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326269.
- [12] KOUTOUKIDIS D A, JEBB S A, ZIMMERMAN M, et al. The association of weight loss with changes

- in the gut microbiota diversity, composition, and intestinal permeability: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2020068. DOI: 10.1080/19490976.2021.2020068.
- [13] SANNA S, VAN ZUYDAM N R, MAHAJAN A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(4): 600-605. DOI: 10.1038/s41588-019-0350-x.
- [14] DING Q Y, TIAN J X, LI M, et al. Interactions between therapeutics for metabolic disease, cardiovascular risk factors, and gut microbiota[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 530160. DOI: 10.3389/fcimb.2020.530160.
- [15] XUE H, CHEN X, YU C, et al. Gut microbially produced indole-3-propionic acid inhibits atherosclerosis by promoting reverse cholesterol transport and its deficiency is causally related to atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2022, 131(5): 404-420. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321253.
- [16] LI X S, OBEID S, WANG Z, et al. Trimethyllysine, a trimethylamine N-oxide precursor, provides near- and long-term prognostic value in patients presenting with acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(32): 2700-2709. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz259.
- [17] DINAKIS E, NAKAI M, GILL P, et al. Association between the gut microbiome and their metabolites with human blood pressure variability[J]. *Hypertension*, 2022, 79(8): 1690-1701. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19350.
- [18] FROMENTIN S, FORSLUND S K, CHECHI K, et al. Microbiome and metabolome features of the cardiometabolic disease spectrum[J]. *Nat Med*, 2022, 28(2): 303-314. DOI: 10.1038/s41591-022-01688-4.
- [19] VIEIRA-SILVA S, FALONY G, BELDA E, et al. Statin therapy is associated with lower prevalence of gut microbiota dysbiosis[J]. *Nature*, 2020, 581(7808): 310-315. DOI: 10.1038/s41586-020-2269-x.
- [20] WYPYCH T P, WICKRAMASINGHE L C, MARSLAND B J. The influence of the microbiome on respiratory health[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(10): 1279-1290. DOI: 10.1038/s41590-019-0451-9.
- [21] MCLOUGHLIN R, BERTHON B S, ROGERS G B, et al. Soluble fibre supplementation with and without a probiotic in adults with asthma: a 7-day randomised, double blind, three way cross-over trial[J]. *EBioMedicine*, 2019, 46: 473-485. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.048.
- [22] OTTIGER M, NICKLER M, STEUER C, et al. Gut, microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide is associated with long-term all-cause mortality in patients with exacerbated chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Nutrition*, 2018, 45: 135-141.e1. DOI: 10.1016/j.nut.2017.07.001.
- [23] PLANER J D, PENG Y, KAU A L, et al. Development of the gut microbiota and mucosal IgA responses in twins and gnotobiotic mice[J]. *Nature*, 2016, 534(7606): 263-266. DOI: 10.1038/nature17940.
- [24] YANG W, CONG Y. Gut microbiota-derived metabolites in the regulation of host immune responses and immune-related inflammatory diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(4): 866-877. DOI: 10.1038/s41423-021-00661-4.
- [25] ZAISS M M, JOYCE WU H J, MAURO D, et al. The gut-joint axis in rheumatoid arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(4): 224-237. DOI: 10.1038/s41584-021-00585-3.
- [26] COX L M, MAGHZI A H, LIU S, et al. Gut microbiome in progressive multiple sclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(6): 1195-1211. DOI: 10.1002/ana.26084.
- [27] 胡超群, 吕奕鹏, 徐振清, 等. 水面舰艇官兵海上执行任务期间卫生服务需求及利用情况调查[J]. *第二军医大学学报*, 2018, 39(10): 1158-1160. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.10.1158.
- HU C Q, LÜ Y P, XU Z Q, et al. Investigation of healthcare demands and utilization of naval soldiers during maritime missions[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2018, 39(10): 1158-1160. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.10.1158.
- [28] 吴力克, 梁冰, 许自明, 等. 水面和水下长航对艇员肠道菌群影响的比较及意义探讨[J]. *中国微生态学杂志*, 2001, 13(2): 75-77. DOI: 10.3969/j.issn.1005-376X.2001.02.005.
- [29] 梁冰, 吴力克, 房芳, 等. 复合益生菌制剂纠正长航核潜艇艇员肠道菌群失调的效果[J]. *解放军预防医学杂志*, 2003, 21(1): 19-22. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5248.2003.01.006.
- [30] 吕伟. 海军远航官兵肠道菌群多样性研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2017.
- [31] ZHANG J, ZHAO J, JIN H, et al. Probiotics maintain the intestinal microbiome homeostasis of the sailors during a long sea voyage[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(4): 930-943. DOI: 10.1080/19490976.2020.1722054.
- [32] SUN Z, ZHANG M, LI M, et al. Interactions between human gut microbiome dynamics and sub-optimal health symptoms during seafaring expeditions[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(1): e0092521. DOI: 10.1128/spectrum.00925-21.
- [33] SRIVASTAVA A K, ROHIL V, BHUSHAN B, et al. Probiotics maintain the gut microbiome homeostasis during Indian Antarctic expedition by ship[J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 18793. DOI: 10.1038/s41598-021-97890-4.
- [34] JIANG C H, FANG X, HUANG W, et al. Alterations in the gut microbiota and metabolomics of seafarers after a six-month sea voyage[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(5): e0189922. DOI: 10.1128/spectrum.01899-22.