

· 微生物与生命健康专题 ·

邓子新 中国科学院院士，上海交通大学/武汉大学教授。主要从事放线菌遗传学及抗生素生物合成的生物化学和分子生物学研究。在链霉菌质粒和噬菌体的分子生物学、DNA复制调控、限制和修饰系统、微生物代谢途径、代谢工程及生物农(医)药的创新等方面取得了系统的重要研究成果。特别是首次在众多细菌的DNA上发现了硫修饰，这是在DNA骨架上发现的第一种生理性修饰，打开了DNA硫修饰这个全新的科学领域。2004年被评为教育部“长江学者”特聘教授，2006年当选为第三世界科学院 (TWAS) 院士，2008年获全国“五一”劳动奖章，2010年被评为全国先进工作者，2020年获得俄罗斯国家工程院金质勋章。现任微生物代谢国家重点实验室主任，《生物工程学报》主编。



王军 中国科学院微生物研究所病原微生物与免疫重点实验室研究员，国家高层次人才入选者，德国马普学会合作伙伴小组-生物信息学与计算生物学研究组长，北京市科技新星。目前主要从事微生物组的技术和方法研究，涉及生物信息学、进化生物学、基因组学和基础医学等方向。成果以第一或共同通讯作者发表在*Science*、*Nature Genetics* (2篇)、*Cell Host Microbe*、*Advanced Science*、*PNAS*、*Nature Communications*、*Microbiome* (2篇)、*Protein Cell* (2篇)、*Gut Microbes*、*GBP*、*Engineering* (2篇) 等期刊上，与其他人合作文章共计60余篇。主持国家自然科学基金面上、重大研究计划、新冠应急项目以及科技部重点研发计划课题、中科院先导项目子课题等，并于2020年武汉疫情期间赴武汉参与了疫情一线的研究工作。



微生物与生命健康专题序言

王洁婧¹，王军²，邓子新^{3,4}

1 北京林业大学 生物科学与技术学院，北京 100083

2 中国科学院微生物研究所，北京 100101

3 上海交通大学 生命科学技术学院，上海 200240

4 武汉大学 药学院，湖北 武汉 430071

王洁婧，王军，邓子新. 微生物与生命健康专题序言. 生物工程学报, 2021, 37(11): 3711-3716.

Wang JJ, Wang J, Deng ZX. Preface for special issue on microbiome and human health. Chin J Biotech, 2021, 37(11): 3711-3716.

摘要: 人体微生物组是指人体内由微生物组成的共生生态群落，其动态平衡与人体健康密切相关。微生物组被公认为可在人体中起调节免疫、代谢、消化吸收作用的重要“器官”，可与包括肺、肠道、阴道、大脑在内的多个器官产生联系，并逐步成为治疗癌症、冠心病、神经系统疾病等疑难杂症的潜在靶点。近年来，随着微生

Received: October 16, 2021

Corresponding authors: Jun Wang. E-mail: junwang@im.ac.cn

Zixin Deng. E-mail: zxdeng@mail.sjtu.edu.cn

物组测序与分析技术的飞速发展,从微生物组角度发现人体微生物与多种疾病的关系并探索新的治疗方法已成为国际科研的热点与前沿。为了进一步促进人体微生物在生命健康领域的研究,《生物工程学报》特组织出版专题,重点阐述了人体微生物组的研究方法、人体微生物组与疾病以及干预方法等方面的研究进展,为推动微生物组在生命健康领域的快速发展提供理论基础。

关键词: 微生物, 人体微生态, 宿主健康, 菌群干预, 测序

Preface for special issue on microbiome and human health

Jiejing Wang¹, Jun Wang², and Zixin Deng^{3,4}

1 College of Biological Sciences and Technology, Beijing Forestry University, Beijing 100083, China

2 Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

3 School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

4 School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract: Human microbiome is comprised of symbiotic microorganisms in the human body, whose dynamic balance is closely related to human health, and is recognized as important “organs” that can regulate immunity, metabolism and other aspects in human body, and is associated with functions of many organs including lung, intestine, vagina and brain, becoming a potential target for the treatment of cancer, coronary heart disease, neurological diseases and other difficult diseases. In recent years, with the rapid development of microbiome sequencing and analysis technology, it has become an international focus and forefront to discover the relationship between human microorganisms and many diseases, as well as target for new treatment methods. Thus, we organized this special issue and publish reviews on study methodology, human disease and microbiome as well as therapeutic strategies, and provide important information to advance microbiome research in China.

Keywords: microbes, human microbiota, host health, flora intervention, sequencing

人体微生物组是指人体内共生的微生物与其遗传物质的总和。据估计人体内的菌群达 1.5 kg, 超过 100 万亿个, 约为人体细胞的 10 倍, 其编码的基因约为人体自身基因的 150 倍, 在维持人体健康方面起着不容忽视的作用^[1]。2007 年美国启动人类微生物组计划 (Human microbiome project, HMP), 主要以健康人群为研究对象, 对其口腔、鼻腔、阴道、肠道和皮肤部位的菌群进行描述性研究^[2], 为世界各国人体微生物组研究领域的科研人员提供了菌群数据库、计算技术、分析方法等的重要参考。该计划的第二阶段研究成果于 2014 年公布, 利用多组学分析更深层次地研究了早产、炎症性肠病和前驱糖尿病与菌群的关联^[3]。与此同时, 2008 年欧盟启动人类肠道元基因组计划 MetaHIT, 揭示了肠道菌群可编码 300 多万个基因, 远多于人体自身编码的基因^[1],

使人们进一步意识到肠道菌群的重要性。此外, 世界各国纷纷开展人体微生物组研究计划, 包括新加坡的 Human Gastric 计划、日本 Human MetaGenome 计划、法国 MicroObes 计划等, 该领域显示出巨大的发展潜力。

目前, 由于测序技术的突破以及人工智能、大数据挖掘等方法在该领域的应用, 人体微生态研究已进入快速发展时期。在此背景下, 《生物工程学报》推出了“微生物与生命健康”专题, 邀请了来自国内多家单位的专家学者, 集中介绍近年来在人体微生态研究方法、菌群的致病机制以及干预措施方面的研究动态和科研进展, 为全面认识微生物在生命健康中的重要作用, 深入开展微生物致病机理的研究并探索系统的干预措施等提供参考。

1 研究方法

人体菌群数量庞大、结构复杂,大多数微生物无法在实验室条件下分离培养,现代微生物组研究方法主要依赖于一种利用 DNA 区分微生物种类和丰度的分子生物学方法——高通量测序技术^[4]。然而由于微生物组样品收集、储存、测序、分析等流程差异较大,国内外各研究结果的一致性均相对较差,人体微生物组相关研究成果在临床诊断中可发挥的作用仍旧十分有限。来自湖南科技学院的尹业师团队^[5]分析总结了71项对中国人体肠道微生物进行宏基因组测序的研究,并对比多组针对同一疾病的不同研究,介绍了宏基因组测序的总体进展,同时详细分析了该技术在指导临床诊断和治疗方面的局限性,指出深入地研究菌群与疾病的因果关系仍需规范采样方法、测序平台以及分析流程,并进行多组学结合方法,开展分子功能验证。因此,人体微生物与健康相关研究并不能只依赖测序技术与统计分析手段描述菌群与疾病的关系。来自军事科学院军事医学研究院微生物流行病学研究所的杨瑞馥团队^[6]为弥补测序技术的不足,利用组学技术分离培养耐胆汁酸的肠道细菌,筛选出可体外降解胆固醇的优势菌株并对其进行能力评估。该研究针对目标菌的生长特性,成功建立了一套筛选培养降胆固醇肠道细菌的研究体系。

2 人体菌群与疾病

2.1 肠道菌群与疾病

肠道内定植的微生物占人体菌群总量的80%,在调节宿主消化吸收、免疫反应、正常代谢方面均起着重要作用。肠道菌群可分解人体不能消化的膳食纤维,并代谢产生更加多样化的代谢产物,补充人体不能合成的维生素、参与肠道上皮细胞的免疫应答,甚至可以转移到其他组织器官,对其生理功能造成影响。来自北京师范大学体育与运动学院吕韶钧团队^[7]详细分析了当前调控肠道菌群及其代谢产物 TMAO 治疗冠心病的临床及基础性研究,分别从菌群调控与 TMAO 代

谢调控两方面总结冠心病的干预策略,为以菌群及其代谢物为靶点的疾病治疗提供参考。

肠道菌群代谢物之一短链脂肪酸 (SCFAs) 是肠道上皮细胞的重要能量来源,通过直接或间接地作用于抗原呈递细胞防止炎症性疾病的发展,对神经系统和过敏性呼吸疾病相关的炎症反应均有积极影响^[8-10]。来自江苏省人民医院浦口分院神经内科的曹丽华团队^[11]综述了自闭症谱系障碍、多发性硬化、帕金森病、癫痫等14种神经系统疾病患者的肠道菌群特征,并通过调节肠道菌群干预神经系统疾病的研究进展。来自内蒙古农业大学乳品生物技术与工程教育部重点实验室的孙志宏团队^[12]探讨了微生物-肠-脑轴在神经系统疾病中的重要作用,总结介绍了肠道菌群通过神经通路、免疫通路、微生物代谢通路直接或间接地对肠脑轴进行调节的机制,以期对神经退行性疾病的治疗提供新思路。来自山东大学的张友明团队^[13]探讨了肺部与肠道菌群互作的潜在机制,基于目前的研究重点强调了免疫系统在肠肺轴互作机制中的重要作用,并进一步提出组合使用以肠道、肺部菌群为靶点的治疗手段以及免疫疗法等其他先进方法,为肺癌的预防及早期诊断提供了新思路。

2.2 阴道菌群与疾病

一直以来,女性的阴道菌群结构都与疾病密切相关,乳酸杆菌在阴道菌群中占主导地位,可产生乳酸杀死或抑制其他细菌的生长,维持阴道酸性环境与菌群结构平衡^[14]。而阴道中乳酸杆菌的减少与有害菌的增加会引起阴道微生态失衡,增加菌性阴道病、艾滋病毒感染、奈瑟氏淋病等的风险^[15]。来自西南大学的邹祥团队^[16]综述了阴道微生物组对阴道炎症与妇科肿瘤发生影响的相关研究进展,同时对阴道微生物组培养、益生菌工程化改造以及合成菌群在阴道微生物组学的研究应用上进行了展望。

3 干预方法

人体健康主要受到人类基因组、生活环境以及人体微生物的影响,相较于无法选择的基因组与生活环境,微生物则成为我们改变自身健康状况更关键的可调控因素。随着人体菌群研究的深入进行,越来越多的干预措施被验证,并有望应用于临床治疗中。

3.1 菌群移植

菌群移植是指将健康人体中的菌群移植入某种疾病患者的特定器官内,重建起新的菌群。近年来,随着菌群移植的治疗效果被验证,粪菌移植已成为国际公认治疗艰难梭菌感染的临床方法^[17-18],而在帕金森病、多发性硬化症、慢性疲劳综合征等疾病的研究中发现粪菌移植可缓解病症,有望成为临床治疗多种代谢疾病、精神类疾病、免疫系统疾病的有效手段^[19]。

来自南京医科大学附属淮安第一医院消化科杨晓钟团队^[20]围绕粪菌移植 (Fecal microbiota transplantation, FMT) 治疗帕金森病的理论基础与临床研究进展阐述了 FMT 对帕金森病的治疗作用,同时也指出其长期疗效、安全性以及不同移植途径对疗效产生的影响等关键问题,为建立标准、高效、安全的粪菌移植指明方向。

与粪菌移植类似,阴道菌群移植 (Vaginal microbiota transplantation, VMT) 是指直接将健康妇女完整的阴道菌群移植给患者,这种方法在缓解复发性难治的细菌性阴道病症的同时并未产生副作用^[21],但该方法的推广使用仍需更多临床研究验证。来自南昌大学转化医学研究院的陈廷涛团队^[22]回顾了阴道菌群移植的历史研究进程,根据目前研究进展总结阴道菌群移植的有效性和不足之处,为建立完善的 VMT 供体筛选、移植体系以及做好相关安全性评价工作提供了重要参考。除此之外,单一的菌种定植也逐渐应用于临床研究。来自广州医科大学附属第二医院的杨文林团队^[23]率先进行口服定植脆弱拟杆菌 BF839 治疗银屑病的临床试验,结果显示患者治疗前后银

屑病皮损面积与严重程度指数评分与药物使用率显著下降,脆弱拟杆菌 FB839 可能对治疗银屑病有效果,值得进一步研究。

3.2 饮食调节

肠道菌群共生在人体肠道内辅助人体的代谢、免疫、屏障等功能,同时,人体肠道也为其提供生存环境与营养物质。越来越多的研究表明,改变饮食可在短时间内调节人体肠道菌群结构^[24],由于季节变化和移民所引起的饮食习惯改变均会使得同一人群肠道菌群改变^[25-26]。相较于宿主基因等不可调控的因素,通过饮食习惯调节肠道菌群更为容易^[27],有望作为监测宿主健康、预防与辅助治疗疾病的有效手段。

来自中国农业大学食品科学与营养工程学院的王小斐团队^[28]聚焦于膳食脂肪、肠道微生物和宿主代谢之间的相互作用及其可能的作用机制,为深入理解并进一步研究膳食脂质、肠道微生态和宿主健康三者之间的关系提供了依据。菌群平衡与膳食平衡都并非固定依赖于单一元素的改变,因此,调节肠道菌群更应结合菌群的宏观动态改变。来自中国农业大学食品科学与营养工程学院的马晨^[29]立足于菌群整体结构,阐述了天然植物活性成分与全食态下复杂的化学成分均能通过调节肠道菌群而发挥作用,从菌群角度为中药材全食态下的药效提供了佐证。

3.3 靶向治疗

传统的药物治疗细菌感染的方法,均具有广谱的抗菌特性,其中,抗生素的滥用更是导致菌株耐药性普遍增加。随着人工智能在本领域的应用与发展,越来越多的研究致力于优化改造天然抗菌肽或基于蛋白质设计人工合成肽类药物^[30]。来自中国科学院微生物研究所王军团队^[31]详细介绍了基于深度学习的蛋白质建模和设计方法,并基于该方法的策略、原理、适用范围、应用实例,讨论了其在本领域的应用前景。一方面,微生物组提供的海量数据与未知结构域是基于深度学习

的蛋白质结构预测的基础;另一方面,高效的蛋白质设计方法可针对特定菌种设计靶向抗菌药物,考虑到现阶段对于微生物致病机制的理解仍十分有限,该方法在本领域有着广阔的应用前景。

4 结语

人体微生态研究持续作为国际生命科学研究热点话题,深入研究人体微生物与疾病间的关系及其分子机制能显著促进该领域在临床医学上的应用,有助于实现以菌群为靶点的提前诊断、干预与治疗。近年来,人体微生态的研究发展迅速,由于篇幅的限制,本专题仅展示了该领域的部分研究成果,以期为微生物研究在医疗健康领域的应用提供理论支持,并促进相关技术产业的快速发展。由于水平有限,专题中的失误和不足在所难免,恳请各位读者和专家不吝指出。

REFERENCES

- [1] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [2] Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*, 2007, 449(7164): 804-810.
- [3] The Integrative human microbiome project. *Nature*, 2019, 569(7758): 641-648.
- [4] Quince C, Walker AW, Simpson JT, et al. Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. *Nat Biotechnol*, 2017, 35(9): 833-844.
- [5] 尹业师, 喻嵘, 陈华海. 中国人群肠道微生物 shotgun 宏基因组测序研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37(11): 3717-3733.
Yin YS, Yu R, Chen HH. Research progress of shotgun metagenome sequencing of Chinese gut microbiota. *Chin J Biotech*, 2021, 37(11): 3717-3733 (in Chinese).
- [6] 和生辉, 潘志远, 韩妮, 等. 利用培养组学技术分离鉴定体外降解胆固醇肠道细菌及其功能评价. *生物工程学报*, 2021, 37(11): 3734-3744.
He SH, Pan ZY, Han N, et al. Isolation and identification of intestinal bacteria degrading cholesterol *in vitro* and evaluation of their functions by culturomics. *Chin J Biotech*, 2021, 37(11): 3734-3744 (in Chinese).
- [7] 李亚梦, 崔美泽, 房辉, 等. 肠道菌群及其代谢产物氧化三甲胺—冠心病治疗的新靶点. *生物工程学报*, 2021, 37(11): 3745-3756.
Li YM, Cui MZ, Fang H, et al. Gut microbiota and its metabolites—trimethylamine-N-oxide (TMAO) as a novel regulator in coronary artery disease. *Chin J Biotech*, 2021, 37(11): 3745-3756 (in Chinese).
- [8] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6): 341-352.
- [9] Chiu IM, Heesters BA, Ghasemlou N, et al. Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and inflammation. *Nature*, 2013, 501(7465): 52-57.
- [10] Erny D, Hrabě De Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 965-977.
- [11] 汤倩倩, 曹丽华. 肠道菌群与神经系统疾病. *生物工程学报*, 2021, 37(11): 3757-3780.
Tang QQ, Cao LH. Intestinal flora and nervous system diseases. *Chin J Biotech*, 2021, 37(11): 3757-3780 (in Chinese).
- [12] 沈馨, 孙志宏. 微生物-肠-脑轴与神经系统疾病的研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37(11): 3781-3788.
Shen X, Sun ZH. Progress in microbe-gut-brain axis and nervous system diseases. *Chin J Biotech*, 2021, 37(11): 3781-3788 (in Chinese).
- [13] 张耀昆, 张友明, 司红丽. 肺部菌群和肠道菌群及其互作与肺癌发生发展的相关性研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37(11): 3789-3800.
Zhang YK, Zhang YM, Si HL. Progress in the correlation of lung and gut microbiota and their interaction with the carcinogenesis and development of lung cancer. *Chin J Biotech*, 2021, 37(11): 3789-3800 (in Chinese).
- [14] Witkin SS, Linhares IM. Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? *Bjog*, 2017, 124(4): 606-611.
- [15] Stapleton AE. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectr*, 2016, 4(6).
- [16] 刘胡林, 徐兴然, 凌开建, 等. 阴道微生物组: 种群

- 特征与疾病干预治疗. 生物工程学报, 2021, 37(11): 3801-3811.
- Liu HL, Xu XR, Ling KJ, et al. Vaginal microbiome: community characteristics and disease intervention. Chin J Biotech, 2021, 37(11): 3801-3811 (in Chinese).
- [17] Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut, 2019, 68(12): 2111-2121.
- [18] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut, 2017, 66(4): 569-580.
- [19] Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. World J Gastroenterol, 2015, 21(1): 102-111.
- [20] 张敏娜, 宏刚, 薛刘军, 等. 粪菌移植治疗帕金森病的研究进展. 生物工程学报, 2021, 37(11): 3812-3819.
- Zhang MN, Wang HG, Xue LJ, et al. Advances in fecal microbiota transplantation for treatment of Parkinson's disease. Chin J Biotech, 2021, 37(11): 3812-3819 (in Chinese).
- [21] Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. Nat Med, 2019, 25(10): 1500-1504.
- [22] 韦科宏, 陈廷涛. 阴道菌群移植治疗细菌性阴道炎的发展现状及展望. 生物工程学报, 2021, 37(11): 3820-3827.
- Wei KH, Chen TT. Vaginal microbiota transplantation in the treatment of bacterial vaginosis: current development and prospect. Chin J Biotech, 2021, 37(11): 3820-3827 (in Chinese).
- [23] 林楚慧, 曾婷, 邓宇虹, 等. 脆弱拟杆菌 BF839 治疗寻常型银屑病: 一项单臂、开放初步临床试验. 生物工程学报, 2021, 37(11): 3828-3835.
- Lin CH, Zeng T, Deng YH, et al. The treatment of *Bacteroides fragilis* BF839 on psoriasis vulgaris: a single-arm, open preliminary clinical study. Chin J Biotech, 2021, 37(11): 3828-3835 (in Chinese).
- [24] Paoli A, Mancin L, Bianco A, et al. Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies? Genes (Basel), 2019, 10(7).
- [25] Smits SA, Leach J, Sonnenburg ED, et al. Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania. Science, 2017, 357(6353): 802-806.
- [26] Vangay P, Johnson AJ, Ward TL, et al. US Immigration Westernizes the Human Gut Microbiome. Cell, 2018, 175(4): 962-972.e10.
- [27] Kolodziejczyk AA, Zheng D, Elinav E. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(12): 742-753.
- [28] 仲召鹏, 胡小松, 郑浩, 等. 膳食脂肪、肠道微生物与宿主健康的研究进展. 生物工程学报, 2021, 37(11): 3836-3852.
- Zhong ZP, Hu XS, Zheng H, et al. Crosstalk between dietary fat, the gut microbiome, and metabolic health. Chin J Biotech, 2021, 37(11): 3836-3852 (in Chinese).
- [29] 马晨. 基于菌群调控下的天然植物活性成分与全食态健康效用评价. 生物工程学报, 2021, 37(11): 3853-3862.
- Ma C. Explore the natural plant whole food ingredients that regulate gut microbe and exert health effects comparison with active ingredients. Chin J Biotech, 2021, 37(11): 3853-3862 (in Chinese).
- [30] Mookherjee N, Anderson MA, Haagsman HP, et al. Antimicrobial host defence peptides: functions and clinical potential. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(5): 311-332.
- [31] 夏彬彬, 王军. 基于深度学习的蛋白质建模与设计. 生物工程学报, 2021, 37(11): 3863-3879.
- Xia BB, Wang J. Protein modeling and design based on deep learning. Chin J Biotech, 2021, 37(11): 3863-3879 (in Chinese).

(本文责编 陈宏宇)