

· 学科进展与展望 ·

关注正在兴起的人类微生物组研究*

江海燕 钱万强 朱庆平

(科学技术部基础研究管理中心, 北京 100862)

[摘要] 近年越来越多的研究显示,人体健康与人体微生物有着密切的关系。人们逐渐认识到人体中的微生物是人体不可或缺的重要组成部分,在人体的健康和疾病中发挥着重要作用。为此,美国 NIH 启动了“人类微生物组计划”(Human Microbiome Project, HMP)、欧盟启动了“人类肠道宏基因组计划”(Metagenomics of the Human Intestinal Tract, MetaHIT),中国作为重要的成员也参与其中。本文综述了近年来国内外人体微生物组研究的进展,初步探讨了该领域的发展前景,并对我国开展人类微生物组研究提出了一些政策建议。

[关键词] 人类微生物组,人类微生物组计划,人类肠道宏基因组计划

1 引言

在人体体表和体腔内存在着大量并不致病的微生物群。人体正常菌群种类约 500—1 000 种,细菌数量达 100 万亿个,而人体体细胞仅 10 万亿个,这些细菌总的平均重量达 1.5 kg。除了细菌外,还有大量的病毒、真菌以及一些未知的微生物生活在我们的身体中。很难想象,这样一个数量庞大的群体每天都在我们的身体内和我们一起生活着。它们和我们的身体究竟有着怎样的关系?它们究竟在多大程度上影响着我们的健康?有太多的问题现在还没有答案,我们甚至还不完全了解它们究竟有哪些成员,它们是谁。

其实,早在 300 多年前显微镜发明后不久,科学家已观察到人体内存在微生物。然而,由于检测、分析技术等限制,人们无法大规模地获取人体微生物群的构成以及功能的详细信息,更无法进一步了解这些数量庞大的微生物群与人体是如何相互作用的。近些年来,基因测序技术和生物信息学的高速发展,使得科学家能够开始全面、系统地研究人体微生物,包括其基因组、蛋白质组、代谢组以及人体微生物与健康的关系等,也就是人类微生物组(human microbiome)研究。

近年的研究正在揭开人体微生物神秘的面纱。研究发现肠道菌群结构的改变与失衡除了会导致肠道疾病外,还与很多慢性全身性代谢性疾病有密切关系,如糖尿病、肥胖,甚至癌症。微生物甚至还影响着机体免疫系统的发育成熟。如 2012 年 6 月 *Cell* 杂志报道,与动物共生的微生物有种属特异性,而且在小鼠发育过程中,如果其体内缺乏小鼠特异的微生物群,小鼠的免疫系统将不会发育成熟^[1]。越来越多的研究显示,人类健康与人体微生物息息相关,微生物是人体不可或缺的组成部分。随着人体与微生物之间的关系不断得到阐明,人们对于人体本身的认识,对于健康和疾病的认识以及医疗模式都有可能随之发生根本的改变。

2 国际人类微生物组研究进展

2.1 国际合作推动人类微生物组走向深入

2007 年底,美国国立卫生研究院(NIH)正式启动为期 5 年的“人类微生物组计划”(HMP),共投入经费 1.4 亿美元。该计划由美国主导,有多个欧盟国家及日本和中国等十几个国家参加,是继“人类基因组计划”完成之后一项规模更大的 DNA 测序计划,也被称为“人类第 2 基因组计划”。HMP 的目标是探索研究人类微生物组的可行性;通过绘制人体不同器官中微生物元基因组图谱(包括细菌、病毒等

* 本文研究工作得到国家软科学研究计划“我国基础研究领域若干重大问题研究”(2010GXS1B023)的资助。
本文于 2013 年 3 月 1 日收到。

微生物),解析微生物群结构变化对人类健康的影响;同时为其他科学研究提供信息和技术支持^[2]。

中国作为此项计划的参与者一直积极推动此项计划的初期研究工作,其中包括由中国科学院上海生命科学研究院和上海交通大学主导的“中国—法国人体肠道元基因组科研合作计划”,该计划于2007年初启动。

2008年初,欧盟宣布启动人类元基因组第7框架项目。人类肠道宏基因组计划(Metagenomics of the Human Intestinal Tract, MetaHIT计划)是其中1个子项目,合作伙伴包括了来自8个国家的学术界和工业界的13个成员,总投入约2120万欧元,目的是研究人类肠道中的所有微生物群落,进而了解人肠道中细菌的物种分布,最终为后续研究肠道微生物与人的肥胖、肠炎等疾病的关系提供非常重要的理论依据^[3]。

中国深圳华大基因研究院作为唯一的非欧盟国家的科研单位,参加到肠道元基因组欧盟第7框架项目中,承担了MetaHIT计划中的200多个欧洲人肠道微生物样品的测序及后续生物信息分析工作。

2.2 微生物组研究展示了令人兴奋的发展前景

近些年,人类微生物组研究获得了一批重要的基础研究数据,并取得了一系列重要的研究发现。

2012年5—6月,人类微生物组计划(HMP)在*Nature*、*PLoS*等期刊集中公布了其第一批研究数据,来自多个国家多个研究机构超过200名科研人员报道了他们5年来的研究成果。研究结果包括临床样本的采集、信息处理;所获得的健康人体微生物组参考数据;基因测序指南;实验以及数据分析的新技术、新方法等。这些研究成果为深入研究人类微生物组构建了非常重要的框架,为进一步研究微生物的功能,微生物与人体的相互作用奠定了基础。

在其公布的最新成果中,研究人员分析了242个美国健康志愿者微生物基因组,获得了近800个菌种的基因参考序列,这些基因序列已可以通过NCBI(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)和DACC(<http://hmpdacc.org/HMRGD>)网站获取。基于上述样本,Huttenhower等发现来自牙齿和粪便微生物样本的类型和遗传多样性是最强的;来自皮肤和脸颊内侧样本的多样性次之;而来自阴道样本的多样性是最低的^[4-6]。

另外一项研究发现,不同国家人群中的肠道微生物存在很多差异,其中差异最显著的就是微生物的多样性程度,如印第安人和马拉维人的肠道微生物

物组比美国人的肠道微生物具有更大的多样性。而有观点认为,微生物多样性程度越高,人体越健康。该研究还发现,尽管来自3种不同地域人群的肠道微生物组存在很多差异,但它们之间也存在惊人的相似性。如,3个国家的婴儿微生物组形成过程具有共同的模式,即婴儿需要6—9个月的时间来获得第一组6—700个细菌,然后再经过几年的时间才能获得成人的微生物组;该研究还发现了一个非常有趣的现象,即肠道微生物组的构成会随年龄增长发生改变,而这一变化恰恰适应了不同年龄段人体的需求^[7]。

2011年有研究发现,每个人在其消化道中都有一个领导菌群的主导菌种,人类可以根据其微生物特征而划分为3种不同的“肠类型”。这一发现可帮助厘清健康和疾病状态时饮食、微生物、身体之间的相互作用^[8]。这一发现入选了*Science*杂志评选的2011年度世纪十大科学进展。

2012年4月,日本科学家在*Science*报告,发现一种免疫抑制性受体控制着肠道菌群的构成,如果这种受体缺失,肠道内的微生态环境就会紊乱,会导致全身免疫系统过度活跃,进而有可能出现自体免疫病等疾病变化。研究者认为,这些新发现有望帮助开发预防或缓解自体免疫疾病症状的新方法^[9]。

来自哈佛医学院的研究人员在同期*Science*也介绍了免疫系统与微生物群的关系。他们的研究提示,在生命早期接触微生物可以减少哮喘或炎症性肠病等疾病的发生^[10]。

还有研究发现肥胖与肠道菌群有着密切的关系。遗传性肥胖小鼠和瘦型小鼠肠道菌群的组成有明显差异;而对人体的研究也获得了相似的结果。研究提示,肥胖是人的基因和微生物基因共同作用的结果。

从以上研究进展可以看出,HMP等微生物组研究计划和其他相关研究产生了大量非常有价值的科学发现。这些发现令人兴奋,使得人们开始重新认识自己的身体、重新认识疾病的发生机制、治疗模式和诊断方式。但同时,这些发现也使科学家意识到在该领域还有太多的未知。例如,究竟哪些因素会影响人体微生物,使其组成结构和功能发生短期或长期的改变?这些因素在多大程度上来源于微生物自身,与人体有多少相关性,与人类生存的环境有何关系?人体微生物的种属特异性、地域特异性等是如何产生的?人类基因组与人体微生物基因组究竟是如何相互作用的?人类的一些疾病状态与微生物

物群结构的改变,其因果关系究竟是怎样的?目前大部分研究更多地关注于细菌,那么病毒、真菌等非细菌类微生物与人体的关系如何?我们如何通过干预人体微生物来改善人类的健康状态或对疾病进行治疗?我们如何利用现有成果发展全新的诊断方法?不难看出,人体微生物组研究才刚刚开始,有大量的未知等待着人们去探索。

3 我国微生物组研究的现状

我国科学家在该领域起步比较早,而且已经取得一系列重要进展。2007年,“973”计划重要传染病基础研究专题启动了“肠道微生态与感染的基础研究”项目,首次将微生态学理论、方法引入肝病临床研究,初步揭示了肠道微生物结构失衡在肝脏疾病重型化、肝移植术后感染和内源性感染等疾病发生、发展中的作用和机理。相关研究成果发表在该领域国际顶尖杂志 *Hepatology* 上^[11],引起国际社会广泛重视。项目突破了无菌动物培育中的系列关键技术问题,在国内首次建立了无菌大鼠和小鼠种群,为项目研究感染与微生态的关系提供了与国际接轨的先进研究工具,为人体微生物组研究建立了重要基础平台。

上海交通大学赵立平教授领导的研究小组发现,糖尿病模型动物肠道中的一些特定菌的数量有所变化。提示肠道内某些种类的乳酸菌可能参与了糖尿病的发生发展过程。菌群的变化不仅是糖尿病的后果,也可能是糖尿病的诱因。

深圳华大基因研究院充分发挥其在基因测序领域的优势,积极参加到国际微生物组学研究中,取得一系列重要成果。首次在国际上定义了基于宏基因组测序的人类肠道最小宏基因组和最小肠道细菌基因组。近期,他们发现Ⅱ型糖尿病病人存在一定程度的肠道菌群失调,所发现的肠道微生物特征可以用于Ⅱ型糖尿病的分类^[12]。

总体来看,我国在人体微生物组研究领域起步较早,已形成了一定的研究基础,并取得了一系列重要进展。但目前,我国在该领域尚未形成布局合理、协同攻关的研究体系。尤其在探索解决涉及我国国民人体微生物与健康关系的问题方面尚缺乏顶层设计,相关领域的研究队伍尚未形成合力。

4 夯实我国人类微生物组研究和产业化的科学基础

随着人体微生物与健康的关系逐渐被阐明,人

体微生物组研究潜在的应用价值以及可能带来的医疗模式的改变,越来越受到科学界和企业界的高度关注,该领域的国际竞争日趋激烈。我国与国外发达国家在该领域基本同时起步,如何在激烈的竞争中保持前列,需要政府、科学界、企业界的共同努力。另外,已有研究显示,不同地区、不同生活习俗的人群,其微生物群构成是不同的。我国幅员辽阔,民族众多,各地区人民饮食习惯、生活习俗差异很大,蕴含着丰富的人体微生物基因资源。我国国民的微生物结构究竟是怎样的?随着环境和饮食结构的改变,它们发生着怎样的变化?在多大程度上影响着我国国民的健康?如何开发出适合于我国国民的微生物干预或治疗方法?有许多问题需要我国科学家来回答。因此,我国需要高度重视和支持人类微生物组研究。关于如何推动我国人类微生物组研究,本文提出以下几点建议。

4.1 顶层设计、合理布局、平台共享、集中攻关

与其他研究相比,人体微生物组研究有着比较鲜明的特色,那就是对于人体微生物样本资源、微生物基因组测序平台、无菌动物实验平台等资源和技术平台的依赖。这些平台是开展人体微生物组研究所通用的,也是必要条件。然而,基础信息资源(如,人群微生物基因组信息资源)的建设是一项非常大的工程,需要有统一的部署,多家单位合作完成。因此,整合和有效利用我国现有的研究资源,进行统筹规划、实现资源共享是我国开展人体微生物组研究的基础和关键。

我国许多研究团队在平台建设以及微生物组功能研究方面已形成了较好的基础,建议将国内从事该领域研究的队伍以一定形式组织起来(如,成立国家人类微生物组研究专家组、组织以人类微生物组研究为核心的项目群等),制订我国发展人体微生物组研究的路线图,形成以人体微生物组信息资源为核心,并以此为依托发展人体微生物相关功能研究(阐明人体微生物与健康和疾病的关系),进而推动人体微生物相关的产业发展的研究格局。实现顶层设计、资源共享、集中攻关,将大大推动我国人体微生物组研究的发展。

4.2 深化国际合作,加强我国在领域内的话语权

如前所述,人体微生物组研究离不开广泛的国际合作。我国科学家从国际微生物组研究起始阶段就积极地参与到各项国际合作计划中,并在其中发挥了重要作用,尤其是基因测序研究方面;同时,国际合作也为我国科学家提供了先进的科研方法以及

管理经验。随着领域内竞争的日趋激烈,建议我国进一步促进和深化国际合作,尤其是在微生物与人体健康相关的功能研究以及临床转化研究方面,通过国际合作,提升我国的科研实力。面对可能出现的医疗模式的转变以及各种标准的制定,我国要积极参与各种国际计划,加强在该领域的话语权,以免将来受制于人。

4.3 积极寻找和培育可能的转化出口

人体微生物组研究对于临床医疗以及卫生保健都具有潜在应用价值,且已初步显示出良好的应用前景。如,我国科学家证明微生物制剂可以改善慢性肝病患者肠道菌群及降低内毒素血症,在一定程度上能减轻肝脏功能的损伤。

我国在人体微生物组转化研究方面有着独特的优势,即我国传统中药中有一些能调节人体健康、防治慢性疾病的复方或验方,其中有许多药物、疗法都很可能是通过改变肠道菌群的结构和代谢来发挥作用的。将人体微生物组研究与中医药相结合很可能为我国开发出一些具有自主知识产权的新药。

我国在开展人体微生物组研究的同时,要大力推动基础研究与临床医疗相结合;引导和鼓励医药企业投入到前期的研发中,积极寻找和培育可能的转化出口,使人体微生物组研究能够真正为人类健康服务。

致谢 感谢军事医学科学院微生物流行病学研究所杨瑞藪研究员、南方医科大学富宁教授对本文的指导。

参 考 文 献

- [1] Chung H, Pamp S J, Hill J A et al. Gut Immune Maturation Depends on Colonization with a Host-Specific Microbiota. *Cell*, 2012, 149, (7), :1578—1593.
- [2] 成妮妮,郭春雷. 人体微生物组计划. *中国微生态学杂志*, 2011, 23(9):857—858.
- [3] <http://www.metahit.eu/>.
- [4] The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012, 486: 207—214.
- [5] The Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*, 2012, 486, 215—221.
- [6] Li K, Bihan M, Yooseph S, Methé B A. Analyses of the Microbial Diversity across the Human Microbiome. *PLoS One*, 2012, 7, e32118.
- [7] Yatsunenko T, Rey F E, Manary M J et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 2012, *Nature*, 486:222—227.
- [8] <http://www.biotech.org.cn/news/news/show.php?id=92603>.
- [9] Kawamoto S, Tran T H, Maruya M et al. The inhibitory receptor PD-1 regulates IgA selection and bacterial composition in the gut. *Science*, 2012, 336(6080):485—489.
- [10] Olszak T, An D, Zeissig S et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science*, 2012, 336(6080):489—493.
- [11] Chen Y, Yang F, Lu H et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*, 2011, 54(2):562—572.
- [12] Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, 464 (7285): 59—65.

THE EMERGING HUMAN MICROBIOME RESEARCH

Jiang Haiyan Qian Wanqiang Zhu Qingping

(Basic Research Service, MOST, Beijing 100862)

Abstract Recently, more and more evidences about the close relationship between health and human microorganisms have been revealed. The insights that the human microorganisms have key roles in our health and disease have been realized. The US National Institutes of Health (NIH) launched the Human Microbiome Project (HMP) and, the European Commission and China initiated the Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT) project. Here, the research progresses in human microbiome obtained in recent years are reviewed, and some suggestions in developing human microbiome research in China are proposed.

Key words human microbiome, human microbiome project (HMP), metagenomics of the human intestinal tract project (MetaHIT Project)