



微生物组学研究的“淘金时代”

胡永飞

中国农业大学动物营养学国家重点实验室, 北京 100193

摘要: 人体及动物肠道中生存着数量庞大的共生微生物; 这些微生物无时无刻不参与着宿主的生命活动。揭示这些共生微生物在宿主体内的变化规律、与宿主之间的依存和博弈关系等, 将使人类更加全面的认知高等生物体的生命本质。本专刊从肠道微生物与疾病、肠道微生物群落结构、肠道微生物与宿主互动、肠道微生物资源和肠道微生物研究方法 5 个层面展示了我国科研工作者在肠道微生物研究领域的新进展及新观点。

关键词: 肠道微生物, 微生物组, 高通量测序, 菌群结构与功能

The “Gold Rush Era” for microbiome research

Yongfei Hu

State Key Laboratory of Animal Nutrition, China Agricultural University, Beijing 100193, China

Abstract: A large number of commensal microorganisms inhabit the human and animal guts. These commensals participate in host life activities throughout the whole life course. Revealing the dynamic changes of the commensals, and the mutual dependency and competitive relationships between microorganisms and host will give us a comprehensive view on the life's essence of higher organisms. This special issue present domestic researchers' new progress and opinions in the field of gut microbes form the following five aspects: gut microbes and disease, gut microbial community structure, interaction between gut microbes and host, gut microbial resource and methods to study gut microbes.

Keywords: gut microbes, microbiome, high-throughput sequencing, microbial community structure and function

跨世纪之年总有些事情是值得纪念的。

2000年6月26日, 时任美国总统克林顿于美国白宫宣布人类基因组草图测序完成。这一当年被誉为生命科学领域“阿波罗登月计划”的完成,

标志着人类对于自身的认识向前迈出了前所未有的一大步! 生命科学顶级期刊 *Nature* 和 *Science* 杂志分别于2001年2月15日和16日发表了人类基因组测序结果。

就在这一结果公布的一个月之后，加拿大不列颠哥伦比亚大学 Julian Davies 教授给 *Science* 杂志写了一封信，全文 164 个字，核心内容如下：

“毫无疑问，人类基因组测序完成是一件了不起的事；然而，一些言论，诸如‘人类生命蓝图的完成’，似乎有些言过其实了。”

“人类不只依赖于自身基因组上的 3 万个基因而存在，同样依赖于生存在我们体内和体表的 1000 种以上细菌物种而存在。没有认清与人类(包括其它动物)共生的微生物的面貌之前，我们对自身的认识仍然是片面的。”

科学无止境！科学的进步离不开冷静的思考和前瞻的判断。人类无法再以人体自身细胞构成的生物体来审视自己，不得不以一个超级生物体(人类细胞和微生物细胞共同组成)的角度来认知人类、认知生命活动。

2007 年底，美国国立卫生研究院(NIH)宣布启动人类微生物组计划(HMP)；2008 年 4 月，欧盟启动人类肠道元基因组计划(MetaHIT)。自此之后，国际上相继启动了多个微生物组计划，包括 Hospital Microbiome 计划、Home Microbiome 计划、Earth Microbiome 计划、美国肠道计划(American Gut Project)、法国 MetaGenoPolis(MGP)计划，等等。在这些计划的支持下，可以说过去 10 年是微生物组学研究的“黄金十年”发展时期。我们有幸见证了这一阶段微生物组、肠道微生物日新月异的研究成果，在很多方面甚至颠覆了我们对微生物、对人类的认知。2016 年 5 月，美国宣布启动更高层面的“国家微生物组计划(NMI)”；2017 年 12 月，由中国科学院微生物研究所牵头，

中国科学院启动了院重点部署项目“人体与环境健康的微生物组共性技术研究”暨“中国科学院微生物组计划”；有理由相信，在接下来的 10 年，微生物组学的研究将再次迈上一个新的台阶。

在这样的背景下，在这样一个微生物组研究的“淘金时代”，《微生物学报》组织出版本期“肠道微生物专刊”，以展示我国科研工作者在肠道微生物研究领域的新进展、新认知，可以说是“生逢其时”。本专刊共收录 17 篇文章，包括 3 篇综述和 14 篇研究论文；划分为肠道微生物与疾病、肠道微生物群落结构、肠道微生物与宿主互作、肠道微生物资源和肠道微生物研究方法 5 个栏目，期望从不同层面和角度来展现肠道微生物组研究的“冰山一角”。

人体肠道微生物与人体健康有着千丝万缕的联系。越来越多的研究表明，肠道微生物与人体各个器官之间似乎都存在着或多或少的“交流”；研究者们形象的用“轴(Axis)”字来形容这一双向的交流过程，提出肠肝轴(Gut-liver axis)、肠脑轴(Gut-brain axis)、肠肺轴(Gut-lung axis)、肠心轴(Gut-heart axis)、肠骨轴(Gut-bone axis)，甚至肠肝脑轴(Gut-liver-brain axis)等。这些所谓“轴”的存在，必然影响着人类多种疾病发生、发展的进程。在“肠道微生物与疾病”栏目，有 3 篇研究论文探究了肠道微生物与疾病之间的关系。中国科学院微生物研究所朱宝利团队对 2 型糖尿病患者、糖尿病心血管并发症患者与健康人肠道菌群的差异进行了分析，揭示了肠道菌群与糖脂代谢指标之间的关联，提示肠道菌群在糖尿病发病、进展及并发症产生过程中起到了重要作用。兰州大学第

二医院神经内科王满侠团队通过建立实验性脑脊髓膜炎(EAE)小鼠模型,分析肠道菌群在发病过程中的变化与炎症因子表达之间的关系,揭示了肠道菌群可能参与 EAE 发病的潜在机制。新乡医学院基础医学院吴敏娜团队发现口服硫酸链霉素可以作用于肠脑轴,通过对肠道菌群的改变从而改善慢性帕金森病小鼠的症状。

“菌群失衡”是肠道微生物导致宿主疾病发生的一个重要理论基础。无论是人类、动物还是植物,与其共生的健康微生物群落一定是一个内部多样化且比例相对均衡的微生物群体。当然,这并不是说只有特定的微生物群落结构才是健康的;世界从来都是多元化的。因此,揭示不同条件和状态下,肠道微生物的组成和变化规律是认识“菌群失衡”的前提条件。在“肠道微生物群落结构”栏目,有 6 篇研究论文对不同人群、动物,不同干预条件下的肠道微生物群落结构进行了解析。西藏大学理学院刘星团队通过比较藏族人群和汉族人群肠道菌群结构的差异揭示了遗传因素及饮食习惯对肠道微生物的影响。首都医科大学附属北京安贞医院杜杰团队通过小鼠实验,发现玉米饮食可改变肠道菌群结构,促进双歧杆菌等益生菌增殖,从而可能改善宿主糖代谢。南京农业大学消化道微生物研究室杭苏琴团队发现低蛋白日粮能够促进断奶肠道乳酸杆菌属丰度,提高断奶仔猪对饲料氮源的利用率。曲阜师范大学生命科学学院陈磊团队首次对犴猫肠道菌群结构进行了解析,揭示饲养环境对肠道菌群的影响大于性别差异。延边大学农学院董微巍团队对洋虫体内微生物菌群进行了分析,揭示了洋虫生长发育

过程中体内细菌变化明显、真菌相对稳定的菌群变化规律。

揭示菌群结构是解决肠道微生物研究中“Who”的问题,然而人们更关心“How”的问题。研究表明肠道微生物可以通过菌体本身、代谢产物、菌体成分等对宿主的营养代谢、免疫调控等产生直接或间接的影响。例如,短链脂肪酸(SCFAs)不仅可作为肠道上皮细胞的能量来源,还可以与多种细胞表面受体结合从而调控一系列信号通路。在“肠道微生物与宿主互作”栏目,有 2 篇研究论文和 2 篇综述文章对肠道微生物如何影响宿主健康进行了探讨。南京农业大学消化道微生物研究室慕春龙团队从体内、体外实验揭示了一株动物乳杆菌能够选择性调节 Th 细胞分化转录因子的表达水平,从而降低 DSS 诱导结肠炎小鼠炎症水平。福建农林大学蜂学学院郭睿团队揭示了蜜蜂球囊菌与中华蜜蜂幼虫肠道 microRNA 复杂的互作网络,并筛选出有望作为治疗白垩病的 microRNA 靶标。湖南科技学院化学与生物工程学院尹业师团队对肠道分节丝状菌(SFB)的研究进展进行了综述,重点对 SFB 的人群分布、遗传多样性、与宿主互作及免疫调控功能、体外培养手段等进行了解析。

研究肠道微生物的结构、功能,揭示肠道微生物与宿主疾病间的关系,最终目的是为了操控或者调节肠道微生物更好的促进机体健康。益生菌、益生元、粪菌移植、抗生素替代物等等都是以肠道微生物为靶点而采用的干预手段。然而,从另外一个角度,宿主肠道中含有的大量微生物本身同样是一个巨大的微生物资源库;在与不同

宿主的共进化过程中，肠道微生物极可能获得了一些值得利用的重要特性。在“肠道微生物资源”栏目，有 2 篇研究论文分别对肠道微生物的遗传特性及肠道微生物来源的新酶基因进行了研究。内蒙古农业大学乳品生物技术与工程教育部重点实验室孙志宏团队对不同肠道来源的 132 株罗伊氏乳杆菌的遗传多样性进行了分析，发现菌株高度的宿主特异性，反映了这些菌株不同的适应性进化过程。南阳师范学院生命科学与技术学院牛秋红团队从蠼螋肠道细菌中克隆了一个碱性纤维素酶基因，并对其酶学性质、抑真菌活性进行了分析，为其今后潜在的可应用性奠定了研究基础。

与其他研究领域相同，肠道微生物的研究进展离不开科技手段的进步。可以说，没有组学手段的应用、没有测序技术的进步、没有计算机科学和生物信息学的快速发展，肠道微生物的研究可能依然停留在传统的分离培养、研究单个菌株的层面，尽管当前依然离不开这一经典的微生物学研究方法。在“肠道微生物研究新方法”栏目，有 2 篇代表性的文章分别对微生物组学研究新技

术的应用和多组学综合分析方法进行了探索和综述。武汉大学药学院刘天罡团队利用 PacBio SMRT 长片段测序技术对不同民族妊娠期糖尿病孕妇和非糖尿病孕妇肠道菌群全长 16S rRNA 基因进行了测序分析，揭示妊娠期孕妇肠道核心菌群结构与功能相对稳定，低丰度的差异菌可能与妊娠期糖尿病的发生有关。山西大学生物医学研究院李建国团队从多组学数据整合分析方法的原理、优缺点与适用范围、应用建议等角度对肠道微生物功能宏基因组学与代谢组学关联分析方法进行了系统阐释。

值此专刊出版之际，感谢所有本刊稿件作者供稿；感谢审稿专家的严格把关；感谢《微生物学报》编辑部的策划和组稿，为读者呈现了一期高质量的肠道微生物专刊。同时，感谢编辑部邀请本人作为本期专刊的主编，不胜荣幸。限于篇幅，本专刊未能详尽我国科研工作者在肠道微生物领域的最新研究进展；谨希望该专刊的出版能够及时反映我国肠道微生物如火如荼的研究势头，吸引更多研究者投身这一“年轻”的研究领域。