

肠道菌群研究的转化潜能

王宏刚, 杨晓钟

作者单位: 南京医科大学附属淮安第一医院消化内科, 江苏 淮安 223300

通信作者: 杨晓钟, 男, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为肠道菌群与慢性疾病, 邮箱: xz_yang1023@aliyun.com

基金项目: 江苏省卫生健康委科研课题(H2018082)、淮安市自然科学研究计划课题(HAB201926)、

淮安市第一人民医院转化医学创新团队科研项目(YZHT201905)

摘要: 肠道菌群研究是一个热门话题。随着高通量测序技术的进步, 肠道菌群为疾病的发病机理、药物的作用机制、治疗的选择策略提供了突破口, 揭示了肠道菌群研究的转化潜能。该文关注肠道菌群研究, 突出我国在该领域的贡献, 提出对菌群研究的粗浅看法。

关键词: 肠道菌群; 菌群研究; 转化医学; 有益菌种

The potential ability of translational medicine in gut microbial research

WANG Honggang, YANG Xiaozhong

Author Affiliation: Department of Gastroenterology, The Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China

Abstract: Gut microbiota related research is a hot topic. With the advancement of high-throughput sequencing technology, gut microbiota provides a breakthrough for the pathogenesis of diseases, the mechanism of drugs, and the strategy of therapies, revealing the potential ability of translational medicine in microbial research. This paper focuses on gut microbiota related research, highlights the contribution of China in this field and puts forward a rough view of the research on gut microbiota.

Key words: Gut microbiota; Microbial research; Translational medicine; Probiotics

肠道菌群是近些年的研究热点。人体肠道中居住着数十万亿个细菌, 在消化吸收、营养代谢、免疫调控等方面有着重要作用^[1]。早在我们一出生时, 肠道菌群就已成为不可或缺的一部分, 并且伴随我们一生^[2-3]。随着科学的发展, 人类对肠道菌群的认识逐渐达到一个新的高度。改革开放以来, 我国科学工作者在肠道菌群领域作出了重要贡献, 特别是在菌群移植方面领跑世界。

1 菌群研究的进步

在公元4世纪, 我国古代医学家葛洪在《肘后方》记载了用粪水治疗食物中毒性腹泻的案例, 这是世界上较为认可的菌群移植最初记载^[4]。李时珍在《本草纲目》也记载了用人或动物粪便治疗疾病的药方。可见, 至少在一千多年前我国医学家就已经知晓肠道菌群的重要性, 利用粪便中的菌群挽救病人生命。随着现代医学的进步, 人类对肠道菌群的研究也越来越深入。

肠道内的免疫细胞是流动的, 可以将信号传递

至全身各个器官。肠道菌群与免疫细胞不断对话, 识别外来抗原, 以便全身免疫系统作出应答。如果受损的肠黏膜屏障受到外来抗原的侵犯, 全身免疫炎症会逐渐累及肠道及肠道外器官, 引起慢性炎症和免疫相关疾病。肠-肝轴是近几年的研究热点。鹅鸡肠球菌一般只存在于健康人的肠道中。有研究发现, 该菌竟然会迁移到肝脏、肠系膜等组织器官, 造成自身免疫性肝炎^[5]。该研究提示肠道细菌可能透过受损的肠黏膜屏障, 易位至淋巴结和肝脏, 触发肠道外器官的疾病发生。

肠道微生物也可通过肠-脑轴等途径, 连接到神经、免疫、内分泌等各大系统, 调节我们身体各项机能。这种菌群-宿主的“沟通交流”, 对于维持我们的健康至关重要。帕金森病的主要病理特征是错误折叠的 α -突触核蛋白在大脑中的聚集。有学者提出假说, 病理性 α -突触核蛋白可通过迷走神经从肠道扩散到大脑^[6-7]。这为“脑病肠治”的理念打下很好的基础。

迄今,越来越多的学者逐渐认可从肠道菌群角度去研究慢性病的发病机理。肠道菌群与多种疾病存在关联性,如炎症性肠病^[8]、原发性胆汁性胆管炎^[9]、帕金森病^[10]、自闭症^[11]、阿尔茨海默病^[12]、肾病^[13]、银屑病^[13]、肥胖^[14]、糖尿病^[15]、动脉粥样硬化^[16]等。肠-肝轴、肠-脑轴、肠-肾轴、肠-皮肤轴等体现了疾病发生发展的整体观。菌群研究的最终目的不是仅仅解释这种菌群-疾病关联性,而是为临床解决疾病诊治难题而作前期探路。未来,粪菌移植、菌株开发、益生元制剂以及靶向抗生素的临床应用将会更受重视。纵观菌群研究史,从现象到本质、从关联到因果、从基础研究到临床转化,每一历程都体现了菌群理念的不断进步。

2 我国对全球菌群研究的贡献

人体肠道微生物基因组是人类的第二基因组。我国科学家对该研究领域的贡献是非常重要的。2007年,中国科学院与法国联合启动人体肠道元基因组科研计划,积极推动肠道微生物组初期研究工作。2008年,深圳华大基因研究院(简称华大基因)作为唯一的非欧盟国家的科研单位,参加肠道元基因组欧盟第七框架项目。2010年,华大基因首次发表人肠道微生物图谱^[17]。2012年,华大基因主导完成“肠道微生物与Ⅱ型糖尿病的宏基因组关联分析”,全面揭示肠道菌群在糖尿病人群的临床应用价值^[18]。2019年,华大基因发表了全球最大人体肠道细菌基因组集研究成果^[19],为肠道微生物组研究提供了大量全新的参考基因组数据,对解密肠道菌群与疾病之间的关系具有重要的科研价值,也为肠道菌株的深入研究提供了宝贵的基础资源。此外,上海交通大学赵立平团队、内蒙古农业大学张和平团队及江南大学陈卫团队联合研究,于2015年发布了中国健康年轻人的肠道菌群特征^[20]。中国科学院微生物所于2017年启动了中科院微生物组计划,2018年发布全球化的微生物组数据存储和分析平台,为世界提供了微生物组研究的中国方案。我国益生菌企业科拓恒通也于2018年启动中国人肠道微生物系统研究项目。可见,我国科学家在肠道菌群领域的研究将会在未来几年更加全面和深入。

另外,我国临床学者近年来也有很多重要突破性成果。郑树森、李兰娟院士团队发现菌群标志物有望诊断早期肝癌^[21],上海交通大学马雄教授团队发现原发性胆汁性胆管炎和自身免疫性肝炎病人的肠道菌群发生改变^[22],上海仁济医院房静远团队、香港中文大学于君团队发现肠道菌群与结直肠癌密切相关^[23-24]。诸如此类的菌群研究层出不穷,

这些研究将会为肠道菌群的转化应用夯实基础。

3 菌群研究的临床转化

菌群研究成果转化为临床应用是研究者们共同努力的目标。粪菌移植是重建肠道菌群的有效方法。虽然我国古代医学家早已提出用粪便治病的理论和实践,但将粪菌移植做到极致的应该是南京医科大学张发明团队。2012年,笔者有幸参作为核心成员,参与张发明教授的粪菌移植临床研究,实施了第一例具有现代意义的标准化粪菌移植治疗克罗恩病。时隔7年,张发明团队目前已完成超过5000例次粪菌移植临床治疗,疗效和安全性均较满意^[25-26]。在炎症性肠病的菌群治疗领域,张发明团队已领先全球。随着菌群移植理念的深入和方法学的进步,国内学者将粪菌移植推广到多种慢性病的临床治疗。2016年,厦门大学任建林团队发现粪菌移植有助于清除慢性乙型肝炎病人的乙肝e抗原^[27]。笔者团队在全球较早开展粪菌移植治疗帕金森病的临床研究,于2018年率先在国内发表相关学术论文^[28],相信将会有更多高质量研究数据发表。粪菌移植应用于肠道以外疾病已受到前所未有的关注^[29-30]。这是中国学者在该领域的重要贡献,也是肠道菌群研究的临床转化体现。

除了粪菌移植,我国学者也专注于益生菌的研发和临床应用^[31]。内蒙古农业大学张和平团队建立了国内最大原创性乳酸菌菌种资源库,利用现代医学和分子生物学相结合的方法筛选功能益生菌。我国的益生菌市场巨大,但目前市场上可买到的益生菌种类还比较有限,新型益生菌的研发有待加快进展。菌群研究的临床转化受限于技术的进步。Akkermansia muciniphila是人体肠道中的一类细菌,近年研究发现该菌有望帮助减肥、抗肿瘤等^[32-33],但由于分离培养技术的局限性,该菌的临床转化应用还有诸多限制。随着方法学的进步,菌株筛选、商品化生产和临床试验论证将会加快步伐。

4 菌群研究的几点看法

4.1 肠道菌群相关研究仍将是热点

最近研究发现,肠道细菌产生的酶可以去除血液中的A抗原,将A型血转变为“万能”的O型血^[34]。这是一项重要的研究发现,未来有可能用于缓解血液供应不足的现状。诸如此类的研究颠覆了我们对菌群的粗浅认知。人类对肠道菌群的了解还远远不够,对菌群的研究也许不会止步。

4.2 方法学的进步将会推动菌群研究的临床转化

粪菌移植的临床价值逐步得到认可,但是方法学的相对落后限制了临床转化。如笔者所说,粪菌

移植体系包括了严格的供体筛选、优化的粪菌制备方法、恰当的菌群移植途径等^[35]。南京医科大学张发明团队发明了智能化菌群分离系统(GenFMter)和经内镜肠道植管术(Transendoscopic Enteral Tubing, TET),推动了菌群移植研究的临床转化。

4.3 菌群研究为中医药带来发展机遇 中医药对人体的整体调理学说难以得到国际学者的充分认可。事实上,肠道与脑、肺、肝、肾之间存在动态联系,维持人体正常生理活动。从中医药的角度更能认识肠道,从肠道菌群的角度更能理解中医药。台湾长庚大学赖信志教授发现冬虫夏草和灵芝提取物可通过调控肠道菌群治疗肥胖和2型糖尿病^[36-37]。笔者团队近期研究发现,草药菊三七有助于优化肠道菌群结构,但其所含吡咯烷生物碱毒性成分限制了临床应用(数据暂未发表)。可见,中草药对肠道菌群的调节作用是一个值得关注的问题。对肠道菌群及其代谢组学的研究可能会为中医药的发展提供思路。

从古到今,从中医药到整合医学,从现象关联到因果关联,从疾病诊断到治疗靶点,从认知局限到临床转化,肠道菌群研究既是挑战,也是机遇。对菌群研究感兴趣的青年科研工作者,应富有积极创新和与时俱进的精神,为我国领跑肠道菌群研究助力。

参考文献

- [1] VALDES AM, WALTER J, SEGAL E, et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health[J]. *BMJ*, 2018, 361: k2179.
- [2] HILL CJ, LYNCH DB, MURPHY K, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 21.
- [3] LYNCH SV, PEDERSEN O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(24): 2369-2379.
- [4] ZHANG FM, LUO WS, SHI Y, et al. Should we standardize the 1700-year-old fecal microbiota transplantation? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(11): 1755.
- [5] MANFREDO VIEIRA S, HILTENSBERGER M, KUMAR V, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans[J]. *Science*, 2018, 359(6380): 1156-1161.
- [6] KIM S, KWON SH, KAM TI, et al. Transneuronal propagation of pathologic α -synuclein from the gut to the brain models parkinson's disease[J]. *Neuron*, 2019, 103(4): 627-641.
- [7] KAELBERER MM, BUCHANAN KL, KLEIN ME, et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction [J]. *Science*, 2018, 361(6408). DOI: 10.1126/science.aat5236.
- [8] NI J, WU GD, ALBENBERG L, et al. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(10): 573-584.
- [9] TANG R, WEI Y, LI Y, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy [J]. *Gut*, 2018, 67(3): 534-541.
- [10] BARICHELLA M, SEVERGNINI M, CILIA R, et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(3): 396-405.
- [11] SHARON G, CRUZ NJ, KANG DW, et al. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice [J]. *Cell*, 2019, 177(6): 1600-1618.
- [12] LIU P, WU L, PENG G, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 633-643.
- [13] HIDALGO-CANTABRANA C, GÓMEZ J, DELGADO S, et al. Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis [J]. *Br J Dermatol*, 2019, 181(6): 1287-1295.
- [14] ZHAO L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(9): 639-647.
- [15] VATANEN T, FRANZOSA EA, SCHWAGER R, et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study [J]. *Nature*, 2018, 562(7728): 589-594.
- [16] BARRINGTON WT, LUSIS AJ. Atherosclerosis: association between the gut microbiome and atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(12): 699-700.
- [17] QIN J, LI R, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [18] QIN J, LI Y, CAI Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 55-60.
- [19] ZOU Y, XUE W, LUO G, et al. 1,520 reference genomes from cultivated human gut bacteria enable functional microbiome analyses [J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(2): 179-185.
- [20] WEI Y, LI Y, YAN L, et al. Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis [J]. *Gut*, 2020, 69(3): 569-577.
- [21] REN Z, LI A, JIANG J, et al. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma [J]. *Gut*, 2019, 68(6): 1014-1023.
- [22] WEI Y, LI Y, YAN L, et al. Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis [J]. *Gut*, 2019, pii: gutjnl-2018-317836.
- [23] YU T, GUO F, YU Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy [J]. *Cell*, 2017, 170(3): 548-563.
- [24] TSOI H, CHU ESH, ZHANG X, et al. *Peptostreptococcus anaerobius* induces intracellular cholesterol biosynthesis in colon cells to induce proliferation and causes dysplasia in mice [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6): 1419-1433.
- [25] WANG H, CUI B, LI Q, et al. The safety of fecal microbiota transplantation for Crohn's disease: findings from long-term study [J]. *Adv Ther*, 2018, 35(11): 1935-1944.
- [26] DING X, LI Q, LI P, et al. Long-term safety and efficacy of fecal microbiota transplant in active ulcerative colitis [J]. *Drug Saf*, 2019, 42(7): 869-880.

- [27] REN YD, YE ZS, YANG LZ, et al. Fecal microbiota transplantation induces hepatitis B virus e-antigen (HBeAg) clearance in patients with positive HBeAg after long-term antiviral therapy [J]. *Hepatology*, 2017, 65(5): 1765-1768.
- [28] 薛刘军, 佟强, 王宏刚, 等. 粪菌移植治疗帕金森病一例报道 [J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(9): 953-954.
- [29] D' HAENS GR, JOBIN C. Fecal microbial transplantation for diseases beyond recurrent clostridium difficile infection [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(3): 624-636.
- [30] ALLEGRETTI JR, MULLISH BH, KELLY C, et al. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications [J]. *Lancet*, 2019, 394(10196): 420-431.
- [31] 李新贵. 益生菌类微生态制剂的临床应用 [J]. *安徽医药*, 2018, 22(7): 1395-1397.
- [32] DEPOMMIER C, EVERARD A, DRUART C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study [J]. *Nat Med*, 2019, 25(7): 1096-1103.
- [33] ROUTH B, LE CHATELIER E, DEROSA L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors [J]. *Science*, 2018, 359(6371): 91-97.
- [34] RAHFELD P, SIM L, MOON H, et al. An enzymatic pathway in the human gut microbiome that converts A to universal O type blood [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(9): 1475-1485.
- [35] 王宏刚, 何兴祥, 王寒, 等. 粪菌移植体系与炎症性肠病的研究进展 [J]. *胃肠病学*, 2019, 24(5): 302-306.
- [36] WU TR, LIN CS, CHANG CJ, et al. Gut commensal *Parabacteroides goldsteinii* plays a predominant role in the anti-obesity effects of polysaccharides isolated from *Hirsutiella sinensis* [J]. *Gut*, 2019, 68(2): 248-262.
- [37] CHANG CJ, LIN CS, LU CC, et al. *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota [J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 7489.

(收稿日期: 2019-08-09, 修回日期: 2019-10-12)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.11.004

◇ 药学研究 ◇

α-NETA 在上皮性卵巢癌细胞中功能研究

乔联桥, 吴晓梅, 席晓薇

作者单位: 上海市第一人民医院妇产科, 上海 200080

通信作者: 席晓薇, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为妇科恶性肿瘤的转移机制研究, 耐药性研究, E-mail: xixiaowei1966@126.com

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81302255)

摘要:目的 探讨α-NETA在上皮性卵巢癌细胞中功能及α-NETA作为新型化疗药物的可能性及其潜在改造价值。方法 采用CCK8实验方法检测α-NETA在上皮性卵巢癌细胞株Hey, HO8910中的药物毒性;流式细胞术检测α-NETA对肿瘤细胞的杀灭效果;体内实验探讨α-NETA进行体内抗肿瘤的可能性。结果 CCK8检测HO8910的IC50浓度为6.28 μg/mL, Hey细胞株IC50浓度26.34 μg/mL;流式细胞检测也取得明显的杀灭肿瘤细胞的效果;α-NETA体内动物实验也有效减少了肿瘤重量及体积。结论 α-NETA作为小分子化学药物,其发挥的抗上皮性卵巢癌细胞的新功能,具有一定的临床意义与研究价值。

关键词: 卵巢肿瘤; 流式细胞术; α-NETA; 上皮性卵巢癌; 抗肿瘤

Functional role of α-NETA in epithelial ovarian cancer cells

QIAO Lianqiao, WU Xiaomei, XI Xiaowei

Author Affiliation: Department of Gynaecology and obstetrics, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China

Abstract: Objective Explore α-NETA potential as a new type of chemotherapy drug and its potential transformation value. **Methods** The drug toxicity of α-NETA in epithelial ovarian cancer cell lines Hey, HO8910 was detected by CCK8 (Cell Counting Kit-8) assay. The killing effect of α-NETA on tumor cells was detected by flow cytometry. Explore the function of anti-tumor of α-NETA in vivo experiments. **Results** The IC50 (half maximal inhibitory concentration) concentration of HO8910 detected by CCK8 was 6.28 μg/mL, and the IC50 concentration of Hey cell line was 26.34 μg/mL. The flow cytometry also achieved obvious effect of killing tumor cells. The α-NETA in vivo animal experiment also showed the antitumor effect. **Conclusion** α-NETA is a small molecule chemical that plays a new role in anti-tumor cells as a new type of chemotherapy drug and its potential transformation value.

Key words: Ovarian neoplasms; Flow cytometry; α-NETA; Epithelial ovarian cancer; Anti-tumor

卵巢恶性肿瘤是全世界女性生殖器官最常见的恶性肿瘤之一,有研究显示,化疗耐药是卵巢癌

高死亡率的重要原因之一^[1]。因此,寻找研发更加有效敏感的化疗药物,开发新的治疗手段,对广大