

你的微生物组还好吗

利用人体菌群变化诊断与治疗疾病方兴未艾

■本报记者 冯丽妃

当美国斯坦福大学遗传学家 Michael Snyder 被诊断出患有 II 型糖尿病(T2D)后,他将研究重点转向了这一疾病。

Snyder 和团队对 106 名参与者进行了为期 4 年的跟踪调查,分析了 T2D 发病时人体肠道和鼻腔的微生物群落。在 5 月底发表于《自然》的文章中,他们表示尽管个体间的微生物群落差异很大,但微生物和宿主的图谱可以共同预测胰岛素敏感性状况。

研究者还发现,人与人之间微生物组成的差异要大于一个人生病或健康时体内的差异。这意味着“当一个人健康时,捕捉他的个人信息非常重要,这样当其生病时,就能在最早的时间看到所有变化”。Snyder 说。

这项研究是美国国立卫生研究院(NIH)资助的人类微生物组整合计划(HMP)的一部分。除 T2D 之外,该计划还带来了另外两项成果——人体微生物与炎症性肠病(IBD)以及妊娠和早产的关系。这些新发现将有助于人们理解疾病特征,进而促进相关治疗。

“人类微生物组研究让人们健康的理解往前跨越了一大步。”中科院微生物所研究员刘双江说,“原来我们认为是基因决定了自己的健康。现在,更准确地说是我们的基因、微生物和环境的相互作用决定我们的健康。”

对此,上海交通大学教授赵立平在接受《中国科学报》采访时表示,这一计划为了解人类健康与微生物组的关系积累了非常有价值的数据库,并为今后将基础科学和临床科学结合的人类多基因组研究开了先例。

一切相互联系

2007 年,NIH 启动了雄心勃勃的人类微生物组计划,这是继人类基因组计划之后又一项规模更大的 DNA 测序计划,旨在通过描绘人体不同器官中微生物基因组图谱,解析宿主—微生物相互作用机制。

这一研究分为两个阶段。第一阶段(HMP1)以健康人群为对象描绘人体微生物全景图,为了解人体内的微生物群落奠定了基础;2012 年,研究人员进入第二阶段(GHMP 或 HMP2),目的是了解身体不同部位的微生物组如何随时间推移和各种健康状况发生变化,重点研究了 T2D、IBD、妊娠与早产 3 种常见情况。

“这三项研究的主要成果是发现一切都是相互联系的。当微生物改变时,你可以看到人的变化,反之亦然。”哈佛大学计算生物学家、IBD 研究领袖作者 Curtis Huttenhower 在评价 iHMP 的 3 项成果时说。

IBD 是一种自身免疫性疾病。在与 T2D 同期发表于《自然》的文章中,Huttenhower 和同事对 132 名 IBD 患者进行了为期 1 年的跟踪调查,分析了患者的粪便样本、血样,并做了结肠镜活检。他们发现 IBD 患者的微生物组成和免疫反应明显不那么稳定。

为了了解美国非裔女性比其他族裔的女性更容易早产的原因,弗吉尼亚联邦大学微生物学家和免疫学家 Greg Buck 和团队对 1527 名孕妇的样本进行了跟踪分析。这项发表于《自然—医学》的研究显示,阴道微生物群的组成和功能变化主要发生在妊娠前 3 个月,某些种类的乳酸菌含量低于正常水平的女性早产的可能性更大。

“美国 HMP 第一期做了全身各个主要部位菌群的描述,相当于横向比较工作;第二期聚焦宿主与微生物相互作用如何随时间变化,相当于纵向跟踪。”赵立平说。他表示,这些研究积累了非常有价值的数据库,而且对全球免费公开,是对医学和健康科学的一份贡献。

不过,他同时指出,受实验设计局限,这些研究以收集数据为主,虽然发现了一些特征,但在证实微生物组与上述疾病因果关系等方面,相关数据还不够完善,需要再积累证据。

“即使像 iHMP 所做的高标准研究也有弱点。”比利时 Vega 医学研究所微生物学家 Jeroen Raes 说。比如饮食、服药等若干潜在关键因素并未纳入考量。同时,微生物采样涉及的人群和地理区域有限,研究结果适用范围因此存在局限性。

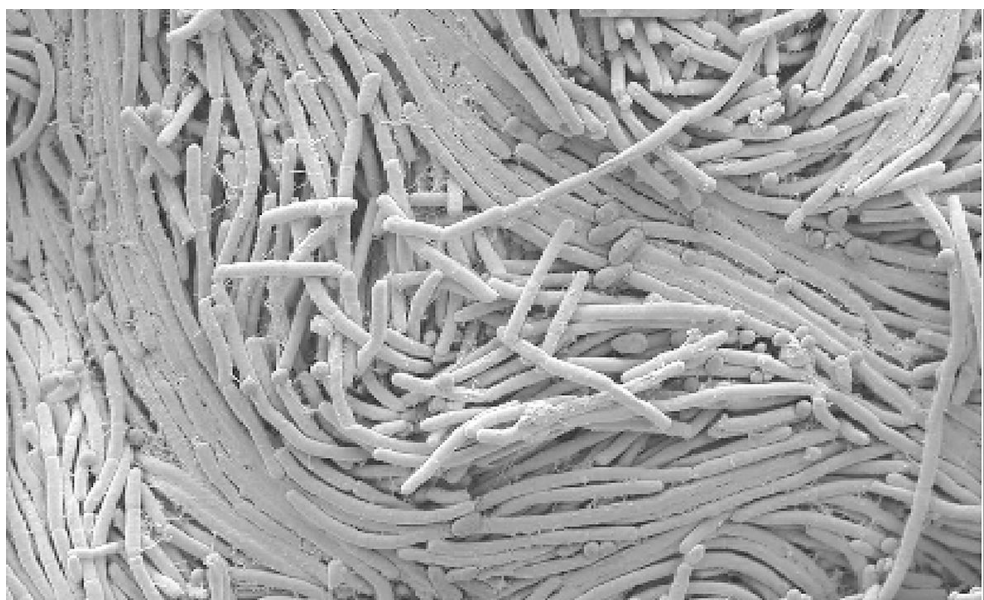
尽管如此,Raes 仍看好人体微生物组研究的前景。“iHMP 的研究将有助于了解相关微生物与人类宿主的相互作用。这一资源对未来的精准医疗有很大价值。”他说。

临床应用 AB 面

20 年前,人类微生物组研究刚刚兴起,现在,它已经在全世界吸引了大量的公共和私人投资。“在过去 10 年中,超过 17 亿美元被用于人类微生物组研究,最大的约 10 亿美元投资来自美国。”NIH 国家人类基因组研究所 HMP 原协调官 Lita Proctor 说。

同时,欧盟、中国、加拿大、爱尔兰、韩国和日本的主要项目都在进行中。这些项目在全球范围内促进了对人类微生物组的了解,人们越来越期望将相关知识转化为临床诊断、预防或疾病治疗。

目前,临床上已经有一些微生物干预的成功案例。报道显示,在欧美,肠道菌群移植在治



鼻腔细菌电子显微扫描图

图片来源:《自然》

疗复发性艰难梭菌感染方面有 90% 以上的效果。中国多家医院利用这种疗法治疗克罗恩病(一种不明原因的 IBD)等疾病也取得了疗效。

“菌群移植虽然有一定疗效,但依然不清楚作用机制,因此效果不稳定。安全问题也值得注意。”赵立平说。最近,有两名美国患者在接受粪菌移植后被感染,其中一人死亡。后经证实,是来自供体的一株具有多重耐药性的条件致病菌造成了感染。美国食药监局已经叫停所有粪菌移植临床试验,要求研究者在确保患者安全后才能再次开始试验。

在赵立平看来,目前对代谢性疾病和菌群关系的研究进展是最好的,比如已在一定程度上开始证明特定的肠道微生物和肥胖、糖尿病之间的因果关系。“这非常重要,因为整个菌群极为复杂,就像‘一锅粥’。如果找不到是哪些具体细菌在产生有益或有害的分子影响疾病进程,就没法预防或治疗疾病。”

一些研究还发现了微生物组与癌症之间的关联。有些肠道菌群会产生致癌物质,引起癌变。如约翰·霍普金斯大学研究发现,遗传性结肠癌患者体内有两种细菌物种会促进结肠癌的发展。更大的问题是,有些菌群会扰乱免疫系统,让化疗药物失效。如上海交大仁济医院房静远团队在发表于《细胞》杂志的文章中指出,一种叫作聚核梭杆菌的口腔细菌不仅能促进结肠癌,还会令化疗药物失效。

不过也有好消息,哈罗德·西蒙斯癌症综合研究中心针对恶性黑色素瘤患者的研究表明,肠道内的特定微生物会让患者对癌症免疫疗法产生较好反应。

从目前“好坏参半”的情况看,要实现人类微生物组研究的最终目标——将相关发现转化为临床干预——仍存在巨大挑战。首先,关于人类微生物组的许多基本问题仍然存在。“比如我们不了解涉及人类细胞和微生物的基本生物学现象是如何共同进化的。”Proctor 认为,发现基于微生物疗法的最有效途径是确定

哪些微生物及其组合,在决定局部条件或影响重要细胞过程中发挥着重要作用。

其他的障碍还包括,未对人类微生物组研究获得数据的过程进行全面的质控,从而让研究结果的可重复性打了折扣。各个不同的实验室用不同的方法和标准研究微生物组,造成数据整合困难,也给微生物组医学研究转化为临床应用带来了障碍。此外,刘双江指出,当前最基本的微生物分离、培养、保藏技术也存在难题,亟待解决。

尽管如此,微生物组研究的进展已引起产业界的关注。Proctor 推测,目前以人体微生物为基础用于诊断和治疗的药物和干预措施的价值在 2.75 亿美元至 4 亿美元之间。预计到 2024 年,这一数字将增至 7.5 亿至 19 亿美元。

赵立平则认为,利用营养调控菌群改善健康的产业应用前景将远远超过 Proctor 的估计。不过,需要加强技术创新和规范企业行为才能使相关行业得到健康快速发展。

中国聚焦正当时

在中国,人体微生物组研究已经开始得到关注。比如科技部“十三五”国家科技创新规划就将人体微生物组摆在重要位置,明确提出了“开展人体微生物组解析及调控等关键技术研究”的任务,刘双江介绍说。

据介绍,这方面的研究还可以与中国传统医药结合。例如,中科院微生物所研究人员发现灵芝菌素可以通过改变肠道微生物菌群,对心血管病、肥胖产生调节作用。刘双江表示,目前相关成果已经授权给有关机构,正在进行药物前期开发和转化。

“黄连素等中药通过改变菌群改善糖尿病的相关论文表明,微生物组研究有可能为中医药的现代化和国际化带来新的机遇。”赵立平说。

从全球范围看,中国参与的国际相关计划也收获了不少成果。通过中法肠道元基因组双边合作计划,我国科学家发现并证实了第一例可以引起肥胖的人体病菌。赵立平团队去年在《科学》杂志发文,揭示了高膳食纤维饮食通过调控肠道细菌改善 T2D 的机制。中国科学家参与的由法国主导的 MetaHIT 计划,也为第一个人体微生物组参考基因组的制作做出了重要贡献。

今年 5 月底,由中国科学家参与倡议和发起的“国际健康微生物组大科学计划”将对全球 100 万健康人的微生物组进行分析,以发展人体健康个性化测量的大数据技术。该计划委员会主席赵立平期待这一想法能够在深圳开花结果。目前,特区政府已投入 20 亿元开始建设合成生物学重大科技基础设施,这将为微生物组的大规模高通量分析提供平台。

据介绍,这一项目目前的瓶颈是寻找充分的资金支持,在海外筛选有代表性的 20 万健康中国人。“我国在微生物组研究领域应该有后发优势,只是缺乏很好地组织。通过参与甚至主导这样的国际大科学计划,我们可以提升自己的研究水平,同时为全球科学做贡献。”赵立平说。

科学线人

全球科技政策新闻与解析

匈牙利政府接管科研机构



6 月,数千人在布达佩斯抗议匈牙利政府接管科研机构的计划。图片来源:Zoltan Balogh

匈牙利研究部和科学界经过数月斗争后,该国会于 7 月 2 日批准了一项法律,赋予政府对匈牙利科学院约 40 个研究所的控制权。

政府表示其目标是让研究更具创新性。但这项法律也将这些研究所的所有权转移给了新成立的政府运营的 Eotvos Loránd 研究机构网络(ELKH),这引起了国际社会的强烈抗议,并引发了人们对匈牙利学术自由的担忧。

上个月,数千名科学家及其支持者在布达佩斯举行示威,反对这项拟议中的法律。他们表示,接管是违法的,威胁到科学家的自主权。在过去的 6 个月里,来自欧洲各地的数十所学院、大学、研究机构和其他科学团体,包括欧洲科学院和人文科学院联合会(ALLEA)都写了公开信,支持负责匈牙利大部分基础研究的匈牙利科学院。

7 月 1 日,德国 10 个主要研究机构的负责人——包括著名的基础研究机构马克斯·普朗克学会——给匈牙利总理 Viktor Orbán,写了一封公开信,警告这些变化将危害科学。

这封信还驳斥了匈牙利研究部长 László Palkovics 为证明这项法律的正当性而提出的两项主张。他说,法律所带来的变化,类似于德国统一后,对先前由东德科学院运营的研究机构所做的改革。他还表示,匈牙利政府控制的新研究机构网络的运营方式与马克斯·普朗克学会类似。

信中澄清说,纳入西德体系的研究机构立即获得了科学自主权和有保障的基本资金,马克斯·普朗克研究所也是如此。这些条件都不适用于匈牙利新的研究机构网络,匈牙利的研究人员将被迫为几乎所有的资金展开竞争。信中表示:“拟议中的重组可能使竞争力大幅下降,从而导致科研质量下降。”“决定性因素是,而且永远是立法和资源保障的科学自由。”

在 7 月 4 日的一份声明中,ALLEA 表示它的科学院“拒绝匈牙利政府关于 ELKH 将产生更多创新科学的说法”。(辛雨)

德马普学会开展霸凌行为调查



马克斯·普朗克学会的员工参与了一项关于工作文化的调查。图片来源:Wolfgang Kumm/dpa/Alamy

世界上最负盛名的基础研究组织之一——德国马克斯·普朗克学会(MPS)的科学家应对学会感到自豪和充分地信任。但据一项关于性别歧视和职场霸凌的调查,几乎半数在该研究机构工作的外国科学家认为自己存在融入困难。

这项调查由柏林一家研究机构的社会学家设计并执行。负责这项调查的社会学家 Martina Schraudner 表示,据其所知,这是首次在一个大型研究机构内展开相关调查。

6 月末,该项调查的结果被公布。这项调查收到了来自学会 86 个研究机构的 9000 人(占 MPS 人员比例的 38%)的回复。统计显示,76% 的员工为自己所在的研究机构感到自豪,但 10% 的受访者认为他们在过去一年中受到过职场霸凌,17.5% 的受访者认为他们受到不公待遇的时间更长。

调查还发现,与科研人员相比,更多的非科研人员表示自己受到了霸凌。14% 的女性表示自己在过去一年中受到过性骚扰,而处于团队或研究机构的领导层的女性表示,自己受到性别歧视的概率更高。

此外,MPS 的国际化程度也是该项调查的目标之一。调查结果显示,36% 的研究主管和 75% 的博士后来自德国以外的国家或地区。但在该机构内工作的非德国人中,有 45% 表示自己无法融入工作环境。调查者表示这可能是因为语言障碍。在调查中,受访者被询问是否经历过一些已经被定义的霸凌行为,如被忽视或被不公平地指责、被公开羞辱或对方冲自己大声喊叫。约有 60% 的受访者曾经经历过一种或多种此类行为。(任芳言)

2024 年,人类能否重返月球

在将人类送上月球 50 年后,美国宇航局(NASA)欲在 2024 年前重复这一壮举,这也是该国总统唐纳德·特朗普设定的“雄心壮志”的最后期限。但目前并不清楚 NASA 将如何克服那些艰巨的技术、政治和财政挑战,在短短四年半时间里实现登月。

密苏里州圣路易斯行星科学研究所的月球科学家 Ryan Watkins 表示:“如果这些‘碎片’以正确的方式组合在一起,它们就能成功。但它们必须组合到一起。”

目前,NASA 负责人还没有就“阿尔忒弥斯”载人登月计划进程做出关键决定。该机构不仅没有准备好将人类送入太空深处的火箭,而且自 1972 年阿波罗计划结束以来,也没有开发过月球着陆器。其次是国会,它控制着 NASA 的预算,不过似乎对支付登月任务费用越发不感兴趣。

现成的帮助

NASA 表示,商业合作伙伴可以通过接手“阿波罗”工程的一些关键任务,帮助人类重返月球。其中包括飞往月球表面进行科学技术实验,从而为最终的载人任务打下基础。今年 5 月,NASA 宣布与 3 家公司签署合同,每家公司将用小型机器人登陆器在月球进行多达 14 项实验。

其中一家位于新泽西州的名叫“超越爱迪生轨道”的公司,计划最早在 2020 年第三季度向月球上的死海熔岩平原发射着陆器。今年 6 月,“超越爱迪生轨道”首席科学官 Jon Morse 在科罗拉多州戈尔登举行的空间资源会议上表示,鉴于宇航员暴露在宇宙辐射下,探测器



自 1972 年阿波罗计划结束后,NASA 还未开发出月球着陆器。图片来源:NASA

器将携带 NASA 仪器,包括一个宇宙辐射水平监测仪飞往月球。

在接下来的几年里,NASA 预计私营公司将继续发射越来越复杂的月球探测器。这些探测器可能会在收集月球岩石和为载人任务侦察着陆地点的机器人任务中大量涌现。

与此同时,该机构计划继续开发重型火箭和猎户座乘员舱,以将宇航员送入太空深处。这枚火箭和猎户座乘员舱都是 NASA 在早期版本的基础上重新设计的。据悉,火箭和太空舱组合的首次非载人试验计划将在不早于 2020 年中期进行,首次载人试验将不早于 2022 年。

来自着陆器的挑战

NASA 制订的重返月球计划面临的最大挑战可能在于研制一个大型着陆器,其在搭载猎户座重型火箭发射后,可将宇航员一直送到月球表面。

不少商业公司已经在纸上设计出了这样的着陆器,其中包括亿万富翁 Jeff Bezos 创办的“蓝色轨道”火箭公司设计的“蓝色月亮”飞船,以及科罗拉多州丹佛市洛克 Lockheed Martin 公司基于 2008 年登陆火星的“凤凰号”着陆器设计的样本,但这些都着陆器都没有建造、测试或在太空飞行过。

同样不确定的还有“月球之门”的最终设

计,这是一个月球轨道前哨站。NASA 预计,“阿尔忒弥斯”将把它用作一个对接站和通往月球表面的“踏脚石”。它也是 NASA 一项废弃计划的遗留物——最初作为 2013 年一项计划的一部分,该计划目的是让宇航员在近地小行星附近盘旋,并对其进行研究。

今年 5 月,NASA 宣布计划从科罗拉多州威斯敏斯特的 Maxar Technologies 公司购买该前哨站的第一部分,这是一艘提供动力和推进的航天器。但是月球通道的其余部分将从何而来,以及它有多复杂都无从得知。

NASA 只公布了一些概念上的细节,比如无人着陆器、载人飞行和月球之门将如何协同工作,以及未来四年半内将如何将它们送入太空等。要想实现这一目标,“需要每个人都高速工作来控制进程”。NASA 科学部门负责人 Thomas Zurbuchen 表示,“人们可以想象出许多失效模式。”

失败的登月

控制 NASA 预算的国会对此反应冷淡。6 月 25 日,民主党控制的众议院通过了一项 NASA 2020 年的开支法案,该法案忽视了有关“阿尔忒弥斯”项目的提议。共和党控制的参议院还没有就 NASA 的 2020 年预算提案采取行动,其中包括该机构对“阿尔忒弥斯”项目的资金支持。

与国会在资金问题上旷日持久的斗争,“扼杀了”前总统两次重返月球的梦想。老布什在 1989 年提出的一项计划从未赢得国会的支持。小布什在 2004 年宣布的登月计划,在 2010 年也被奥巴马取消。(程唯珈)