

菌群移植术： 为肠病治疗开辟“绿色”新路

■本报记者 张思玮 ■黄辛

“肠道菌群这个被遗忘的器官，如今已成为慢病防治的宝库。”近日，同济大学附属第十人民医院(以下简称十院)结直肠外科/肠道微生态诊疗中心教授秦环龙在接受《中国科学报》采访时表示。近年来，随着肠道菌群检测培养技术的不断进步，越来越多的研究提示肠道菌群与人体健康有密切关系。

解答诊断模型与致病学科学问题

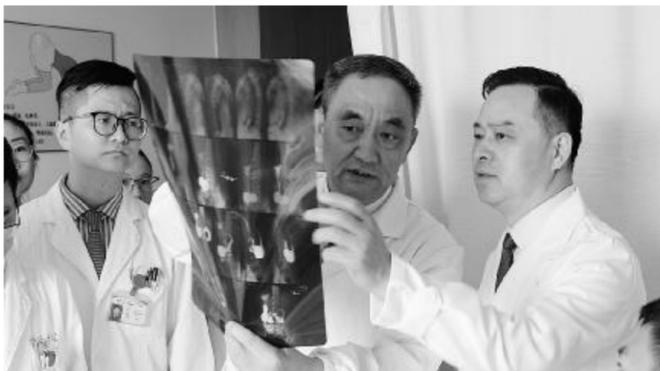
肠道菌群生态是人体最主要、最复杂的微生态系统，被称为“人类第二基因组”。现有的研究已经证实，肠道菌群与肥胖、糖尿病、癌症、早发性痴呆乃至自闭症密切相关。因此，世界各国纷纷启动“微生物组计划”并发展生态干预新策略。

秦环龙团队在科技部“863”计划和国家自然科学基金重点项目等支持下，历经16年研究，科学地阐释肠道菌群“致病”和“治病”的临床困惑和难题，并通过构建肠道菌群多组学分类判别算法，建立菌群异常诊断疾病模型，进而揭示不同疾病状态下肠道特征性菌谱，建立菌群致病新学说，并创立肠菌移植技术体系和标准，开创临床干预新策略。

“我们的治疗技术安全性和疗效得到了临床的认可，研究成果的论文发表后也得到了国内外专家的充分肯定。”秦环龙告诉记者，他们通过自主创新研制了技术体系，治疗各类胃肠功能障碍性疾病及合并帕金森病、自闭症、老年痴呆、肿瘤免疫和代谢综合征等肠道外疾病累计超过6000例，移植73286次，长期随访有效率达67%。

据悉，上述成果还获得了上海市科技进步奖一等奖、上海医学科技奖一等奖和教育部科技奖一等奖等。

采访中，该团队成员陈启博士告诉记者，他们基于物种、功能、代谢等多组学分类判别算法，建立的肠道菌群异常诊断疾病模型精准匹配度达90%，还发现了慢性病特征菌株变化规律及差异



秦环龙(右一)与团队人员交流。 同济大学附属第十人民医院供图

“中国现有近2.4亿慢性肠病患者，肠道菌群移植术能为慢性肠病药物治疗失败或缺乏治疗措施的患者提供更“绿色”的疗法，同时能节约大量医疗资源且能避免医源性导致的新疾病风险。”

性，并以“人源化鼠”模型证明了菌群异常致病性，分离鉴定出大肠癌致病菌及致病新机制。并且，他们通过对13例新冠肺炎患者肠道菌群研究发现，疾病严重程度与肠道菌群失衡相关，相关原创性研究成果发表在多个国际学术期刊。

“肠道菌群移植术(FMT)作为改善肠道微生态环境的有效办法，一直备受临床推崇。但当前FMT无标准化及相关科学化的技术体系和设备，总体乱象丛生，严重阻碍其发展。”十院结直肠外科/肠道微生态诊疗中心教授李宁告诉记者，《中国科学报》该院率先在国内组织20余位专家制定了中国开展FMT的标准、指南和专家共识，在全国起到了引领和示范作用。

在此背景下，秦环龙与李宁团队，历经8年多的临床经验和潜心研究，围绕

肠道菌群移植术理论体系创新研发FMT25项系列专利，并于近日成功与上海医药集团合作并实现成果转化。

业内专家表示，此次技术转化将对国内外FMT技术的临床实践标准化、技术标准化及疗效提升、临床应用与推广以及产业化发展具有深远意义。

据悉，此次系列专利共有25项，包括厌氧粪便采集系统、粪便前处理分离处理系统、标准化菌液制备系统、个体化菌液改良制备技术、菌液保存方法新技术、新型鼻肠导管、恒温厌氧自动化菌液输注技术、粪菌胶囊制备技术、个体化粪菌制备技术、功能菌筛选与制备技术等。

提出有效干预新策略

谈到此次转化，秦环龙认为：“科学

研究的最终出路是临床应用，通过产业化途径让更多的患者受益。”

比如，为了解决当前FMT无差别化的移植的科学问题，他们团队通过厌氧收集粪便技术、厌氧与菌液悬浮分离处理技术、个体化的菌液研制和胶囊制备技术、通过器官保存液改良菌液保存技术等解决当前制备体系中存在的粪便暴露有环境、低温保存对活菌量和有效成分的破坏问题，并根据不同的疾病肠道环境的特点添加不同有效成分制备不同疾病的标准化菌液和胶囊。

近期，秦环龙团队又率先在国际上成功制备出小肠液胶囊，并开展相关临床试验，该技术的创建联合当前FMT技术，将菌群移植从单一的调节结肠菌群提升至改善全消化道的肠道菌群移植新理念。

此外，他们还通过研制出新型鼻肠导管管以及恒温与密闭自动化菌液输注技术优化菌液的输注途径，并根据病变特点开发出不同PH响应的粪菌胶囊技术，实现不同病变定向释放。同时，他们还通过临床大样本数据筛选和制备出7种不同疾病的功能菌，以达到精准化移植的目的。

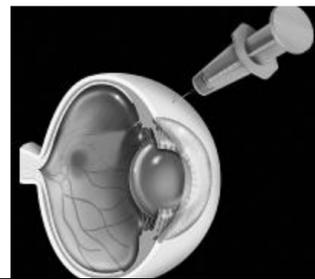
以此成果转化为契机，上海医药集团、华大基因与十院肠道微生态诊疗团队共同签署筹建中华标准菌群库战略协议，并计划于近期建成一个集供体筛选与管理、标准粪菌库和菌群库、标准化菌液和胶囊制备、功能菌筛选与开发、宏基因组与宏代谢等检验检测平台、质量控制、生信分析、数据采集与管理于一体的国际一流的P2实验室和GMP车间。

“中国现有近2.4亿慢性肠病患者，FMT能为慢性肠病药物治疗失败或缺乏治疗措施的患者提供更“绿色”的疗法，同时能节约大量医疗资源且能避免医源性导致的新疾病风险。”秦环龙说，他们最近还成功获批了上海市肠道菌开发及肠菌移植工程中心和同济大学消化系系统疾病临床研究中心，这也是上海市唯一一个FMT培训和质控中心。

新知

一种名为Txnip的基因是治疗色素性视网膜炎等眼病的有效方法。

图片来源:视觉中国



一种基因疗法可以保护患罕见眼病小鼠的视网膜。这种眼病会导致小鼠视力丧失。4月13日，相关论文刊登于eLife。研究结果表明，这种疗法无论是单独使用，还是与治疗眼病其他基因疗法结合使用，都可能为色素性视网膜炎等眼病患者提供一种保留视力的新方法。

色素性视网膜炎是一种缓慢进展的疾病，它始于夜间视力丧失，由于遗传病变影响了眼睛中的杆状光感受器，最终导致白天视力的丧失。有理论认为，视锥细胞死亡与营养供应的损失有关，尤其是葡萄糖短缺。

为此，科学家已经开发出了一些靶向基因疗法，帮助那些有光感受器特定突变的个体，但目前还没有有效疗法可以广泛应用。该研究的第一作者、美国哈佛大学医学院博士后研究员薛云鹏(音译)说：“一种可以保留色素性视网膜炎患者的光感受器，而不考虑其特定的基因突变的基因疗法，将帮助更多患者。”

为此，研究人员在小鼠模型中筛选了20种潜在的治疗方法，这些小鼠与患有色素性视网膜炎的人类具有相同基因缺陷。研究小组根据对糖代谢的影响选择了这些疗法。

医讯

《2021 CSCO 乳腺癌诊疗指南》发布

本报讯近日，记者从2021年全国乳腺癌大会暨中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌年会获悉，《2021 CSCO 乳腺癌诊疗指南》正式发布。

“在既往的基础上，2021版指南将继续秉承基于证据、兼顾可及、结合专家意见的原则进行了更新，保证了指南的科学性和时效性。”大会执行主席、CSCO副理事长兼秘书长江泽飞教授表示，该指南增加了多项病理诊断方面内容，包括增加了HER2低表达的概念、新增了PD-L1评估标准与肿瘤残余负荷(RCB)评估体系，以期对临床诊疗提供更多依据。

第二届泰山奖在上海揭晓

本报讯4月10日，2021医学界价值医疗大会暨第二届泰山奖颁奖仪式在上海召开。与会嘉宾以主题发言、圆桌讨论等形式，就价值医疗定义和实践、新时代公共卫生体系的使命与展望、医者责任担当和贡献等展开充分讨论。

医学界传媒创始人、CEO陈奇锐介绍，“泰山奖”创办于2019年，其命名取自“健康所系、性命相托，医者责任、重于泰山”，同时也取“泰山石敢当”之意。他希望通过设立这一奖项，激励那些坚持价值医疗、为中国医疗事业和公共卫生事业进步做出杰出贡献的团队、组织和个人。

中华预防医学会携手辉瑞中国助力公卫体系建设

本报讯日前，在2021年全国疫苗与健康大会召开期间，中华预防医学会与辉瑞中国共同签署战略合作协议。双方将以维护和促进人民群众健康为宗旨开展战略合作，助力完善公共卫生体系建设。

据悉，双方将设立人才培养体系建设及人才培养等科研项目，促进和开展公共卫生与预防医学科学技术交流，全面提升各级公共卫生人员尤其是中青年骨干力量的专业技能和学术水平。

河大附院医用3D打印成果获“典型案例”

本报讯近日，河北大学附属医院院长程树杰带领的医用3D打印团队科技创新案例《3D打印肝脏模型课题攻关》荣获2020年公立医院医疗质量安全提升(医院类)典型案例，并得到了参加公立医院高质量发展典型案例征集展示活动2020年总结大会的专家学者们的高度评价。

据了解，该团队开发了国际首

基因疗法有望治疗罕见眼病

实验表明，在3种不同的小鼠模型中，使用病毒载体传递一种名为Txnip的基因是治疗这种疾病最有效的方法。一种名为C247S的Txnip版本尤其有效，因为它能帮助视锥细胞使用替代能源，并改善细胞内线粒体的健康。

研究小组随后证明，对小鼠进行减少氧化应激和炎症的基因治疗，加上Txnip基因治疗，能为眼细胞提供额外保护。不过，现在还需要进一步研究证实这种方法是否有助于保护色素性视网膜炎患者的视力。

“下一步是在小鼠以外的动物身上测试Txnip的安全性，然后进行人体临床试验。”该研究资深作者、哈佛大学遗传学和神经科学教授Constance Cepko说：“如果最终证明它对人体是安全的，那么我们希望看到它成为治疗色素性视网膜炎和其他进行性视力丧失(如年龄相关性黄斑变性)的有效方法。”

相关论文信息：<https://elifesciences.org/articles/66240>

医评医论

我国应尽快启动“全民基因组测序工程”

■于军

20年前，“人类基因组计划”公布其初步成果——人类基因组序列与基因图谱。这一划时代的大科学项目，承前启后，已载入人类文明史册，成为现代化研究模式——规模化、自动化、数据引领之典范，其所开启的时代正是以大数据为基础的“数字基因时代”。

当今，身处“数字基因时代”，我国应尽快启动“全民基因组测序工程”，这是一项惠及国民健康的世纪性大科学工程。基于“人类基因组计划”取得的经验，我们有理由期待，这项“世纪工程”在测定每个人基因组的总目标下，演变成助力数字医疗和数字健康的种种大科学工程，最终实现科学与社会需求、经济需求、国家需求紧密接轨，学以致用，促进生产力释放。

“人类基因组计划”积攒的经验

“人类基因组计划”以“人类遗传学圣杯”和“癌症研究转折点”的预期意义，成为人类文明史上现代科学发展的里程碑，也塑造了国际科学界合作范例。

启动新的大科学工程，求教于“人类基因组计划”取得的经验十分必要。首先，“人类基因组计划”解读了一个“代表性”的人类全基因组序列，实现了科学界数百年认知所确立的基本共识——基因组序列承载着物种基本遗传信息全部和多维生命信息的基本坐标，这也成为人类研究自身物种科学的出发点。个体间共同发生和特异发生位点在疾病(人群)中的分布的概率变化为我们解开诸多人类疾病之“锁”提供了一把“金钥匙”，这正是我们要运用精准医学原理和技术深入研究的对象。

其次，“人类基因组计划”确立了一个“五位一体”的大科学发展范式，包括认知新学科的萌出(包括基因组学、生物信息学、转化医学等)，建设有效的基础设施(建立新研究单元、布局经费资助等)，提出大科学项目(如“人类基因组计划”和“精准医学计划”)，提前开发关键核心技术(DNA测序、微流控、纳米孔、片上实验室即“Lab-on-chip”等)，接轨应用科学(分子诊断、生物制药、转化医学、分子育

种等)和新兴产业。这一范式成为当今科学研究实现前瞻性、规模化的途径，能够为“精准医学计划”提供现成的“路线图”。

“世纪工程”已具备可操作性

在“人类基因组计划”宣布完成的10年后，2011年，美国正式提出全新的“精准医学计划”(Precision Medicine Project)，新的研究机构——国家促进转化科学中心(NCATS)也随即成立。该计划终极目标是测定每一个人的基因组，也称为“全民(All-of-U)s基因组计划”。英国和世界

基于“人类基因组计划”取得的经验，我们有理由期待，这项“世纪工程”在测定每个人基因组的总目标下，演变成助力数字医疗和数字健康的种种大科学工程，最终实现科学与社会需求、经济需求、国家需求紧密接轨，学以致用，促进生产力释放。

其他一些发达国家也提出了目的相异的计划。

在我国，基于对举国体制、国家和国民执行力的认知，以及对未来社会与经济效益的期待和共识，求教于“五位一体”的现代科学发展范式，我们认为应该立即规划启动中国的“全民基因组测序计划”。

值得强调的是，“全民测序”概念远不止一个百万人测序的科学计划的概念，而是一个国家层面的大科学工程——对数量在千万到亿量级的全体国民进行基因组序列。可以说，这一工程的实施对于任何国家而言，都是一项投资高、耗时长的大工程。

当前，我们认为，在我国实施这项工程已经具备可操作性。原因如下：第一，就技术平台而言，目前的第二代DNA测序仪不仅可以满足起始通量和价格的需求，而且还有成倍降价的空间。仔细核算下来，目前基因组覆盖率在30x或总核昔酸数100Gb的“个

体基因组全序列”成本价格大约在300美元左右，通过工程性优化继续降低成本至1000元左右就可以启动这个计划。如果按每年测定1亿~2亿人共10年的跨度计算，最终的成本可能会降到300~500元。这相对于目前我国年平均健康保障支出4000元而言，财物负担并不大。

第二，就平台建设的必要性和可持续发展前景而言，人类社会利用“数字基因”技术造福社会的愿景正在变为现实。在这个愿景下，不仅人类基因(组)测序将成为临床医学的常规“处方”，药物基因组、病理转录组(多种细胞转录组测序)、肿瘤基因

体基因组全序列”成本价格大约在300美元左右，通过工程性优化继续降低成本至1000元左右就可以启动这个计划。如果按每年测定1亿~2亿人共10年的跨度计算，最终的成本可能会降到300~500元。这相对于目前我国年平均健康保障支出4000元而言，财物负担并不大。

其次，科学以外的问题不仅可能是大问题，也可能成为更棘手的问题。比如，如何通过立法来保护个人遗传信息的“隐私”、如何使这些高价值的敏感信息“脱私”和“脱敏”后被合法地、科学地、有效地共享和使用等等。不过，好在与其他可数字化信息类似，遗传信息并没有太多的特殊性，可以通过严格管理和保护来促进和疏通利用的渠道。只有在统筹的基础上，理智、直面这些问题，我们才能通过探讨和辩证正确应对。

因此，我们有理由相信，“全民基因组测序工程”的实施会成为人类战胜疾病、护卫健康的新起点。

有关数据的科学与非科学问题

当然，“全民基因组测序工程”的实施也必须充分考虑将要面临的科学与科学以外的各种问题。其中，后者将