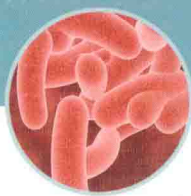


微生物生态 与健康

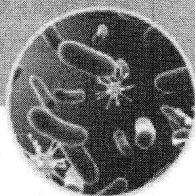
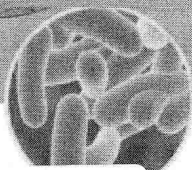
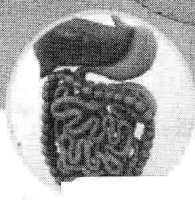
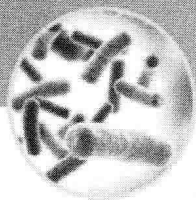
李华军 康 白 编著



人民卫生出版社

微生物生态与健康

李华军 康 白 编著



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

微生态与健康/李华军,康白编著. —北京:人民卫生出版社,
2015

ISBN 978-7-117-21127-7

I. ①微… II. ①李… ②康… III. ①肠道微生物-关系-
健康 IV. ①Q939②R161

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 181319 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育 资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

微生态与健康

编 著: 李华军 康 白

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 7 插页: 2

字 数: 188 千字

版 次: 2015 年 11 月第 1 版 2015 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21127-7/R · 21128

定 价: 28.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



序

生命是在共生中诞生的,在进化中发展。生命与环境是对立的统一体。没有环境,无所谓生命;反之,没有生命也无所谓环境。环境分有生命环境和无生命环境。在性质上,包括物理的、化学的和生物的。生命具有遗传性和变异性。生命在与环境相互作用中“适者存,不适者亡”。适者在微观层次中的细胞水平、分子水平能够恒定地生存下来。生命从诞生到现在就是这样保存并继续发展和存在。

生命在长期与环境相互作用的动态过程中以稳定的最佳状态被生命遗传性保存下来的时空状态就是健康。

生命具有群体性。生命在共生中诞生,在共生中永存。生命的群体性是客观真理,生命的单一性是不可能的假设,在自然条件下不能存在。现在已经证明,一个健康人类个体自身有 10^{13} 个真核细胞,而其个体却携带 10^{14} 个正常微生物群细胞(原核细胞)。从新生儿通过演替(succession)就获得这些个体,终身存在。人类是这样,动物是这样,植物也是这样,只是数量有所不同。一切生命的健康都必须是群体性,脱离群体性不可能认识健康的本质。

健康是生命的属性。人类、动物、植物和微生物的生理状态都是健康。微生物学是研究健康的生命科学分支。

近三个世纪,医学革命经过治疗医学和预防医学两个时代后,人类智慧已把医学推向新的时代——保健医学。保健医学的核心是健康。本书以唯物主义进化论为指导思想,从生命与环境、生命与进化、生命与自然选择方面,按照“适者存,不适者亡”,遗传与变异的观点研究健康。本书不仅有系统、完整的理论体系,还提出众多保持和促进健康的尝试及实践措施。因此,本书的出版对保健

医学具有一定的贡献。

我国微生物学创始人魏曦教授率领中国正常菌群微生物学代表团参加了1981年4月在日本东京召开的第七届国际悉生生物学讨论会(International Gnotobiology Symposium),并在会上报告了我国自己研制的世界上第一个蜡样芽胞杆菌制剂促菌生(cereobiogen)。会上热烈讨论了益生菌(probiogen)和学科名称问题,当时学术界把这方面议题放在无菌动物(germ free)学和悉生生物学(gnotobiology)。会议代表认为这两个学术术语与科学内涵不符,争论很大。魏曦教授提出叫微生态学(microecology),得到不少学者赞成,特别是德国 Herbon 研究所 Volker Rusch 教授表示支持。魏曦教授回国后于同年8月在大连旅顺召开第一届微生物学学术会议,动员国内学者参与这一新学会的建立,并发起20余名有关学者编写第一部《微生态学》专著,从学会活动、研究所成立、微生态学教材和期刊出版等方面,推动了微生态学在中国的发展。

本书作者李华军博士对微生态学尤感兴趣,在其攻读硕士、博士和留学期间就参与了很多微生物学的学术活动,进行学术交流。在我寓居美国和加拿大期间,我们通过不断的网络交流,进行了密切的微生态学术合作。他不仅参加学术活动,还搜集大量资料并编写了《微生态学现代理论与应用》、《微生态学实践》等专著。

李博士对微生态学与健康这一议题特别关注,积累了大量资料,潜心编著此书。我看过后很是赞许。相信此书必将有益于读者并引起读者共鸣!

康 白

2015年7月



前言

健康与疾病是对立的统一体,也是医学的永恒主题。人类与环境也是对立的统一体,人与环境相适应就是健康,人与环境不适应就是疾病。保护生态环境,增进人民健康,是现阶段我国面临的重大课题之一。生态环境的破坏如果不加制止,其后果是不堪设想的。

除了应重视宏观生态环境的保护外,还应注意对微观生态环境的保护。这就是本书所要涉及的问题——微生态学。微生态学是一门研究生命、生命分子之间及其与微环境之间相互关系的科学,是细胞水平或分子水平的生态学。微生态学是研究正常微生物群的结构、功能以及与其宿主相互关系的科学。

在人体体表(皮肤)及与外界相通的腔道内(口腔、呼吸道、消化道及泌尿生殖道)存在着大量的微生物(10^{14}),种类多达上千种,数量相当于人体自身细胞数量(10^{13})的10倍,重量相当于一个人体肝脏的重量(约1.27kg),被称为正常微生物群。这些微生物之间、微生物与人体之间互相依赖、互相制约。当处于微生态平衡状态时,正常微生物群使人体保持健康状态。在这些微生物中,特别是厌氧性的固有菌群,例如双歧杆菌、乳杆菌是生理性有益菌群的主力军,它们对人体生长发育、新陈代谢及生老病死起着至关重要的作用。婴儿时期,双歧杆菌等生理性菌群经过产道和母乳到达婴儿肠道定居,在肠黏膜表面形成一道防御屏障,发挥生物拮抗、免疫及营养的消化吸收(特别是微量元素、维生素)等重要的生理学作用。这些正常微生物群发挥的生理学作用对人体提高机体免疫力、抗肿瘤、延缓衰老、保持健康有重要意义。疾病与健康的研究必须包括对其正常微生物群的结构与作用的研究。

现代医学尽管在疾病防治、增进健康等方面显示出空前未有的功效,但是对正常微生物群与健康的关系及微生物学规律却缺乏了解。在临床工作中,如果一些医疗措施(抗生素、激素等化学和物理疗法)等不能正确使用,就会破坏了人体内的生态平衡而造成不良后果。与宏观生态失调一样,微观生态失调同样不是轻而易举可被矫正的,因而对人体健康的影响也是深远的、严重的。

近年来的研究已证明,人类常见的代谢性疾病(糖尿病、高血脂、高血压及肥胖)与人体肠道正常微生物群的变化有密切的联系,同时阿尔茨海默病(老年痴呆症)、自闭症也存在正常微生物群组成情况的变化。这方面的研究已成为一个热门领域,人们探讨正常微生物群的变化在其发病机制中的作用,努力寻找通过调整正常微生物群(例如粪便移植方法)来预防及治疗这些疾病的可行方法。

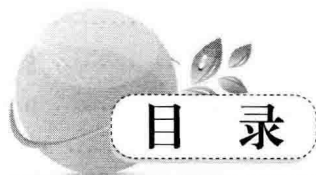
纵观历史,人类在 19 世纪末到 20 世纪初对微生物的认识经历了三个阶段,即“恐菌时代”“杀菌时代”和“保菌时代”。细菌不都是坏的,而且大部分是好的,“保菌时代”的到来正是人们的错误思想被改变的结果。保护有益菌、抑制有害菌就会产生利于人体健康的作用。本书通过对正常微生物群与宿主相互关系的论述和讨论,来阐明微生态对健康的意义和重要性,从而使人们在保护宏观生态平衡的同时也注意保护微观生态平衡。

本书以人体微生物生态学的基本原理为切入点,探讨人体正常微生物群对人体营养、免疫、生物拮抗等各种生理学功能的影响,揭示微生态平衡与人体健康、微生态失调及疾病之间的关系。同时本书也介绍了包括益生菌、益生元在内的微生态调节方法,并提供了肠道微生态系统自身检测方法及保持肠道健康的微生态食谱。

本书将为传播微生物生态学健康知识、倡导健康生活习惯以及改善大众微生态系统健康水平提供重要参考。

李华军

2015 年 7 月

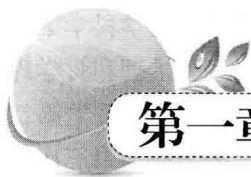


目 录

第一章 微生态——健康新焦点	1
一、微生物学	3
二、健康信息论	7
三、微生态调节剂	8
四、生态农业	10
第二章 走进微生态世界	14
一、概述	14
二、正常微生物群是一个新的人体生理学系统	20
三、研究方向	22
第三章 微生态学发展	26
一、启蒙时期	26
二、停滞时期——“恐菌时代”	31
三、发展时期——“抗菌时代”	33
四、现代化时期——“保菌时代”	36
第四章 共生——微生态本质	38
一、共生关系的起源	39
二、共生关系与种属	45
三、共生关系与生态区域	52
四、共生关系与定植	56
五、宿主因素对微生物的影响	65
六、菌与菌的共生关系	71
第五章 微生态平衡与健康	74

一、宿主和环境	75
二、正常微生物群与免疫	78
三、正常微生物群与营养	87
四、肠道正常微生物群与健康	94
五、皮肤正常微生物群与健康	109
六、口腔正常微生物群与健康	113
七、呼吸道正常微生物群与健康	128
八、阴道正常微生物群与健康	129
九、正常病毒群与健康	135
第六章 微生态失调与疾病	137
一、微生态失调概述	137
二、微生态失调的分类	139
三、微生态失调的原因	140
四、微生态失调的表现	145
五、有害代谢产物	159
六、正常微生物群与癌症	163
第七章 微生态防治	167
一、保护生态环境	167
二、增强宿主适应性	171
三、抗生素在生态防治中的作用	176
四、提高定植抗力	179
五、生物夺氧	185
六、微生态调节剂	187
第八章 微生态健康生活指南	196
一、平衡的饮食	196
二、良好的心态	201
三、适当的运动	202
四、规律的生活	204
附录	206

一、肠道微生态系统自身检测法	206
二、低聚糖的摄取量、味觉和物理性质	207
三、短暂断食 3 天的饮食安排	208
四、四步膳食法保持肠道健康	208
参考文献	211
中英文名词对照索引	212



第一章

微生态——健康新焦点

健康是人类发展的永恒主题,一切生物体必须保持与环境的对立统一性。“适者生存”是生物进化的必然规律,在健康层面上,应当说适者就是健康,反之就是疾病。健康与疾病是生物体生存的客观现象,是这个现象的两个侧面,而且二者之间是可逆的,可以在环境因子作用下互相转化。

1948年世界卫生组织(WHO)对健康作出如下定义:健康不仅是没有病和不虚弱,而且是身体、心理、社会功能三方面的完满状态。1990年WHO对健康的阐述是:在躯体健康、心理健康、社会适应良好和道德健康四个方面皆健全。但是此定义并未说明健康与疾病两者间的关系,也未阐明健康和疾病之间的过渡阶段——亚健康状态。

健康与疾病是一个线型系列,一端是健康,另一端是疾病,二者的分界线很难确定,所以健康与疾病的定义也很难确定。健康是一个动态的生态学现象,是“环境与人体”对立的统一体在动态的生态平衡条件下的一种生理现象。

健康是人类、动物及植物对环境适应的遗传性表现。生物繁殖总是子代大于亲代。众多子代或多或少要产生遗传性的变异。在适应环境的过程中,适者生存下来,不适者被淘汰。在微生态学上,正常微生物群落和宿主真核细胞群落中的原核细胞和真核细

胞都按上述规律进化。细胞和个体在遗传性适应环境的时空状态下就是健康。

健康学演化是在医学三次革命中逐渐完成的。医学科学第一次革命是治疗医学革命。在此之前医学仍是以经验推理和哲学理念为主的传统医学,治疗医学革命把人比作机器。医学科学第二次革命是在 19 世纪末叶,即预防医学的出现。医学科学第三次革命是健康医学的革命,人类意识到已病要治疗、未病要预防、无病要健康。健康医学的发展是时代需要,是医学发展的必然。

健康信息论(the theory of health information)是从生命的本质来研究不同层次生态学的平衡与失调问题。健康信息论认为个体、细胞和分子的动态平衡都是与作为宿主或宿主细胞外环境的正常微生物(细菌)保持着不可分离的关系。亚健康是健康与疾病两侧之间的过渡阶段,即:



健康在破坏正常微生物群的压力下,会向亚健康和疾病转化。疾病可在上述压力下由亚健康状态转化而来,但也可由治疗 and 生态调节的作用而转化为亚健康和健康。

公众营养是我国的重要国策。2014 年 4 月 29 日,为了响应党和国家的号召,落实习近平主席“进一步提高人民群众健康水平”的指导思想,贯彻国务院发布的《关于促进健康服务业发展的若干意见》、《中国食物与营养发展纲要(2014—2020 年)》等重要政策、方针,发挥营养健康事业对稳增长、调结构、促改革、惠民生,全面建设小康社会的作用,进一步深化社会经济改革,促进国民经济发展,中国营养协会、中国营养研究院、中国管理科学研究院企业家委员会、中国企业家合作联盟在北京钓鱼台国宾馆联合举办了“首届中国公众营养大会暨‘中国梦、健康梦’行业盛典”。可见我国对公众营养的重视。

目前公众营养面临两个亟待解决的问题:营养匮乏及营养

过剩。

营养匮乏和营养过剩是影响微生态平衡的重要因素。要从根本上解决营养匮乏和营养过剩这两个问题,就必须从微生态领域进行探索和研究,不但要解决人与自然的宏观环境和谐问题,更重要的是解决人与自然的微观环境问题。

正常微生物群,其数量在 100 万亿(10^{14})以上,人体细胞总数为 10 万亿(10^{13}),亦即每个细胞平均要有 10 个微生物与其接触,作为环境因子保持正常的、平衡的共生关系,并向宿主传输有益的信息。营养、正常微生物群是相互作用的,保持生态平衡。营养的吸收、消化代谢都与这些正常微生物群息息相关,因此改善营养和保持微生态平衡应当双管齐下,同时并举。

目前已发现许多疾病,特别是近年高发的慢性病和心血管疾病、糖尿病、肥胖症等,都与生物信息传输障碍或失误有关。这些慢性病的肠菌群都有特征性的变化。改善营养和改善肠菌群应当同时并重,才能更好地实现国民健康素质的全面提高。

一、微生态学

生态学是研究生物与环境的生物科学。宏观生态学是研究生物与生物、生物与环境相互影响的学科,而微观生态学则是研究微生物与微生物、微生物与宿主之间相互影响的学科。研究正常微生物群与人体关系的学科就是微生态学。微生态学(microecology)是研究个体和细胞水平的生态学。分子生态学是研究分子水平的生态学。信息生态学是从生命本质,即生命的结构、功能、能量和信息四个方面中的信息方面提出的。信息是一切生命结构、功能及能量动态运转的指令,是生命的本质,没有信息就没有生命。不论宏观生态学、微观生态学或分子生态学基本上都存在“生物与环境”的生态平衡与生态失调。生态平衡(eubiosis)是指“生物与环境”的和谐共处,反面就是生态失调(ecological disturbance)。生态平衡与生态失调的研究是生态学的核心,是宏观生态学、微观生态学及分子生态学研究的重点。群体健康是个体健康

的综合,而微生态学研究对象就是群体现象。作为近 20 年发展起来的新兴的生命科学分支,微生态学研究的内容是微生物与其宿主植物、动物和人类在细胞、分子及原子水平相互依赖、相互制约的微生态学规律。

应该说,微生物总体是有益的,对人类、动物及植物是必需的,是生理性的,是长期共生过程中自然形成的微生物生态系统(microecosystem)或微生物群落(microbiota)。人体的皮肤、黏膜、器官都被特定的、一定数量的正常微生物定居着,这些菌非但无害,而且有益。其有益性包括营养、消化、吸收、免疫、抗肿瘤、生物拮抗,以及物质、能量、信息的三流运转。这就是近几十年来微生态学崛起的原因,本来认为是无用的,现在看来用处很大,而且必不可少。对正常微生物群及其与宿主的生态平衡、生态失调和生态调整的研究兴趣和研究资料日渐增多,从而推动了一个新兴的生命科学分支——微生态学的崛起与发展。

(一) 微生态平衡的特征

正常微生物群也叫正常菌群或正常微生物群落(normal microbiota),是人体或其他生物体表或体腔寄居的微生物群落,是由多种种群(population)构成的。其功能表现在菌与菌之间保持平衡,同时菌与宿主保持平衡。这两种平衡是正常菌群生态平衡的重要内容。这种平衡状态包括定性、定量、定位和定主四个主要特征。

1. 定性特征 宿主的外环境变化或机体患病时,菌群就会发生变化,如腹泻患者的双歧杆菌、乳杆菌及其他生理性细菌减少,菌群在结构上或功能上就会失调。

2. 定量检测 在定性上认知有哪些菌并不能确定其生态学意义,必须同时知道有多少量才能分析其意义。

3. 定位 大肠杆菌在消化道是正常菌,但如果转移到呼吸道、泌尿道就引起感染。因此,要想确定菌群失调,就必须确定正常菌群的定位。

4. 定主 同样一个菌可以定植在多个宿主。由于宿主更换,本来不致病的,可以致病或治病,所以应当追查种群的来源。现在

应用的大量益生菌如双歧杆菌、乳杆菌及其他益生菌应有宿主来源的背景,因为不同宿主的来源可能存在生态学隐患。

(二) 信号分子

上述四个主要特征确定的内容才能反映出接近生态平衡的本质。生态平衡的正常菌群能提供最正常、最全方位的环境因子、细菌因子和细菌信号分子(bacterial signal molecular)。正常菌群向其宿主细胞提供以下两大类信号分子:

1. 生理性信号分子 生理性信号分子主要来自生理性细菌,主要是双歧杆菌或乳杆菌存在的脂磷酸(LTA)、全肽聚糖(WPG)特异的DNA、RNA和其他细胞有关成分。其功能包括调节一氧化氮(NO),保证心血管、血压和免疫功能维持正常水平,调节天然免疫和获得性免疫,抑制炎症因子,调节核转录因子(NF- κ B)等。

2. 病理性信号分子 病理性信号分子可引起炎症和免疫反应。如革兰阳性杆菌、革兰阴性球菌常常向宿主提供病理性信号分子。病理信号分子有两面性和网络性。两面性表现在如果炎症过重会危害宿主,轻微炎症反应对宿主有利;网络性是信号分子能激活宿主体内一系列防御反应,如各种细胞素、补系统等,对宿主有利。

(三) 正常微生物群与宿主的作用

生物与环境是对立的统一体,正常微生物群与其宿主正好是一对矛盾的统一体。近20~30年兴起的微生态学对这个问题缺乏全面的理解,主要把重点放在正常微生物群方面,而对宿主的主动性认识不足,认为只要把菌群调节好了,使其处于平衡状态就会改善生态平衡,达到调节生态失调的目的。事实上,常常得不到预期的效果,得不到真正对宿主和菌群的双调作用,其原因就是未对宿主一侧所起的重要作用予以足够重视。

1. 正常微生物群侧的作用 人体体腔或体表寄居的正常微生物群(或称菌群)在长期生物进化过程中形成了与宿主共生的统一体。共生是一切生物共同进化的结果。在生态学中强调正常微

生物群特别是肠菌群的生理作用,这些作用包括免疫、消化、吸收、营养及生物拮抗作用。

2. 宿主侧的作用 调整菌群是为了给宿主创建一个有益、和谐的环境,不是目的,而是手段,生态主体或矛盾的主要方面应该放在宿主方面。宿主细胞提供的生境和细胞的结构与功能,对维持正常微生物群的生理功能和共生关系是必需的。

3. 细胞与细菌 生物体与其正常微生物群在微观层次来看实际上就是细胞与细菌的关系。细胞是主体,细菌是环境、是条件。细胞因子是宿主细胞产生的活性因子,其作用是调节生物体的生态平衡;细菌因子是细菌产生的维持其自身生存和与细胞因子相互依存的物质。现在了解最多的细菌因子是细菌调节素。细菌调解素诱导的细胞因子见表 1-1。

表 1-1 细菌调节素诱导的细胞因子

细菌调节素	细菌组分	诱导的细胞因子
外膜蛋白	外膜蛋白细菌抗原	刺激单核、淋巴细胞 IL-1 ~ IL-4、IL-8、TNF- α 、TNF- γ
纤毛蛋白	疏水蛋白	IL-6、IL-1 β 、GM-CSF
A 蛋白	葡萄球菌 A 蛋白	单核细胞: IL-1、IL-4、IL-6、TNF- α 、TNF- γ
脂蛋白	G ⁺ 、G ⁻ 菌膜蛋白	巨噬细胞: IL-1、IL-6、IL-12、TNF- α 、IFN- β
脂多糖(LPS)	G ⁻ 菌细胞壁	单核巨细胞: IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、TNF- α 、IFN- α
脂磷壁酸(LTA)	G ⁺ 细胞壁	外周血细胞、巨噬细胞: IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF

目前在临床上存在广泛应用抗生素的问题。我们认为抗生素不仅能治病,而且也能杀死生理菌,把一个正常的、生理的、长期进化形成的生态平衡状态打烂,造成该有的菌没有了,不该有的菌有

了,应该是少数派的菌变成了多数派,这就是抗生素造成的菌群失调或微生态失调。临床上表现为各种急、慢性疾病。有时治好了甲病,反而得了乙病,乙病可能是更严重的、更难治的病,即所谓菌交替症。而且滥用抗生素会引起耐药性微生物的产生。一种抗生素用于临床,开始有效,后来效果逐渐下降,一般3~4年的时间效果就不明显了,这就是耐药性产生的结果。

二、健康信息论

健康信息论(the theory of health information)是从生命的本质来研究不同层次生态学的平衡与失调问题。健康信息论的一个基本原理是“三流运转”,即物质运转、能量运转和信息运转。物质是结构,能量是功能,信息是调控。三者必须密切配合,生物体的生理状态才能正常运转。生物与环境是对立的统一体,没有生物就无所谓环境,没有环境也不可能有生物,生物圈即是全球环境与全部生物对立的统一。生态环境是生物学与环境统一体内的生态规律动态变化的场所。信息流动是保持生命调节、控制和发展的支柱。生物环境最重要的是微生物环境。这些占90%的微生物细胞在人体代谢、免疫和其他生理功能中都具有不可或缺的作用。因此我们说正常微生物群是生物个体最重要的生态环境,是信息生态学的重要研究领域。生命是动态的平衡,保障生命动态平衡首先靠的就是“三流运转”,而“三流运转”是否正常运作则取决于正常的细胞通信。信息流起着控制物质和能量代谢的主导作用。

宿主细胞在其与细菌因子接触层能够产生抗菌蛋白,是保持细菌与宿主细胞动态平衡的重要手段。正常微生物群(细菌)与宿主细胞之所以能够长期保持平衡,即细菌能存在,而宿主细胞又不被破坏,是长期进化的结果,也是生物与环境对立统一的结果。微生态学是研究微生物与其宿主相互依赖和相互作用的客观规律的学科。微生物与其宿主在物理、化学和生物学环境中保持密切的通信联系,在这些联系中,细胞通信是核心环节。微生物细胞之间、宿主细胞之间,以及微生物细胞与宿主细胞之间存在着一个极