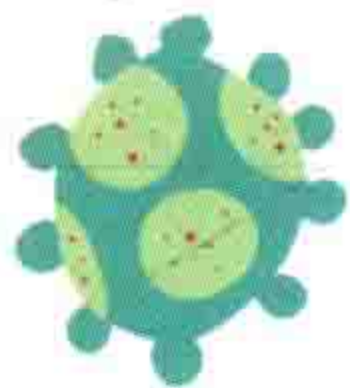




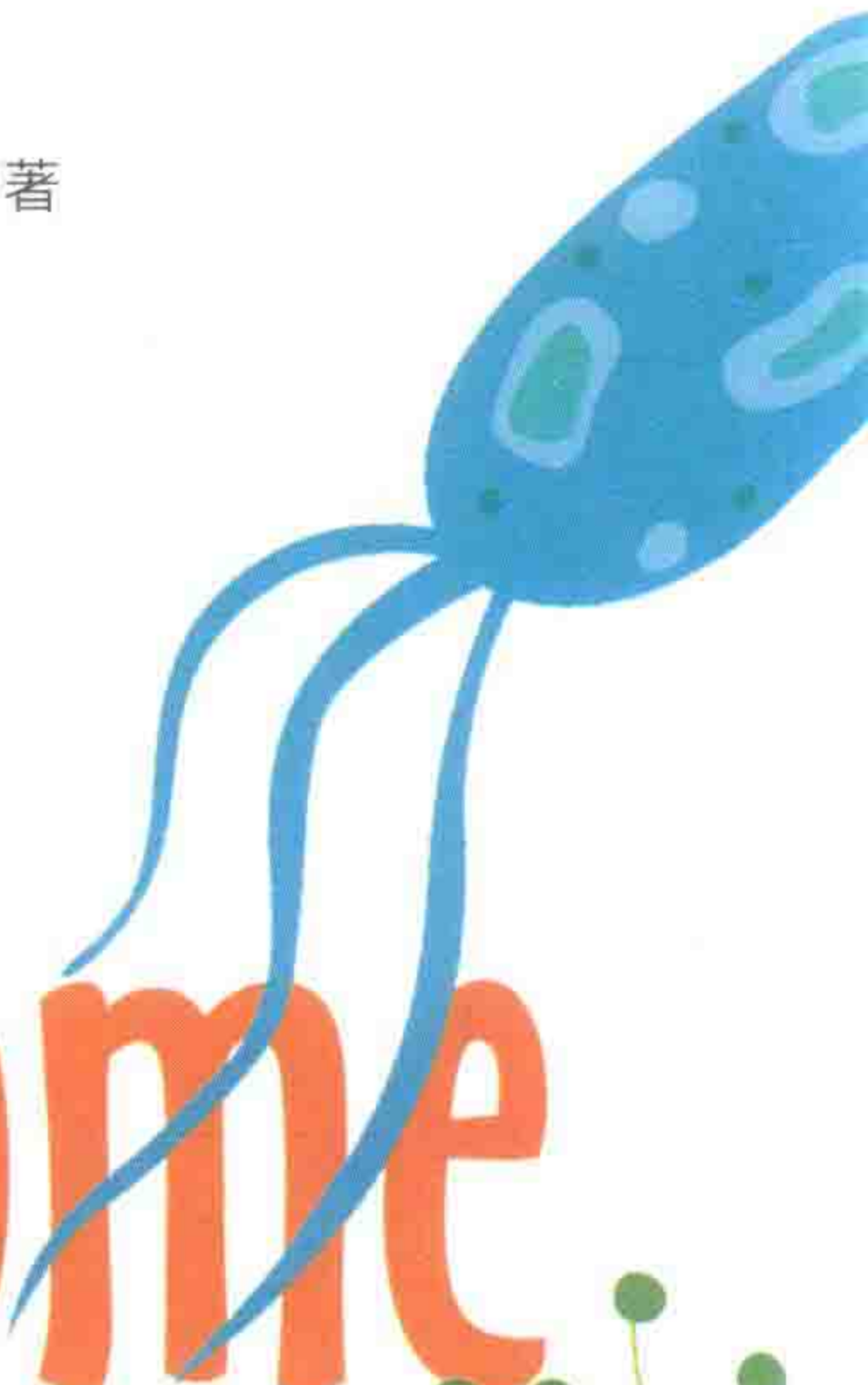
欢迎走进 微生物组

解密人类“第二基因组”的
神秘世界

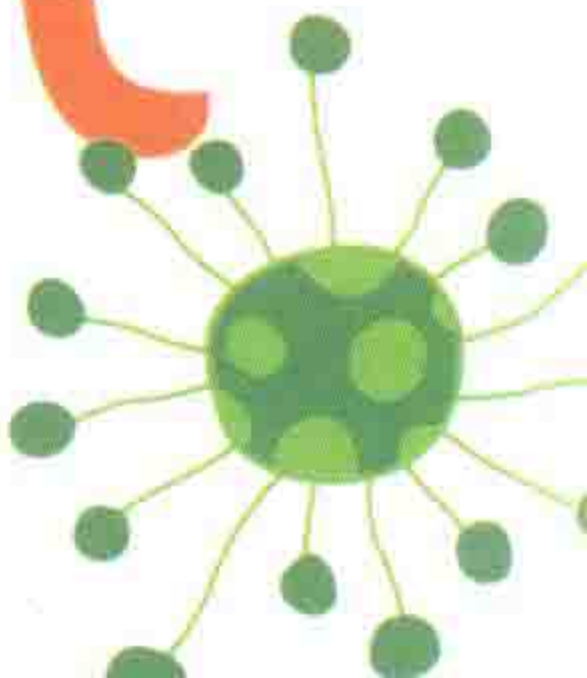
[美] 罗勃·德赛尔 苏珊·L. 帕金斯◎著
张磊 杨俊杰 盖中涛◎译



TO THE
Welcome
Microbiome

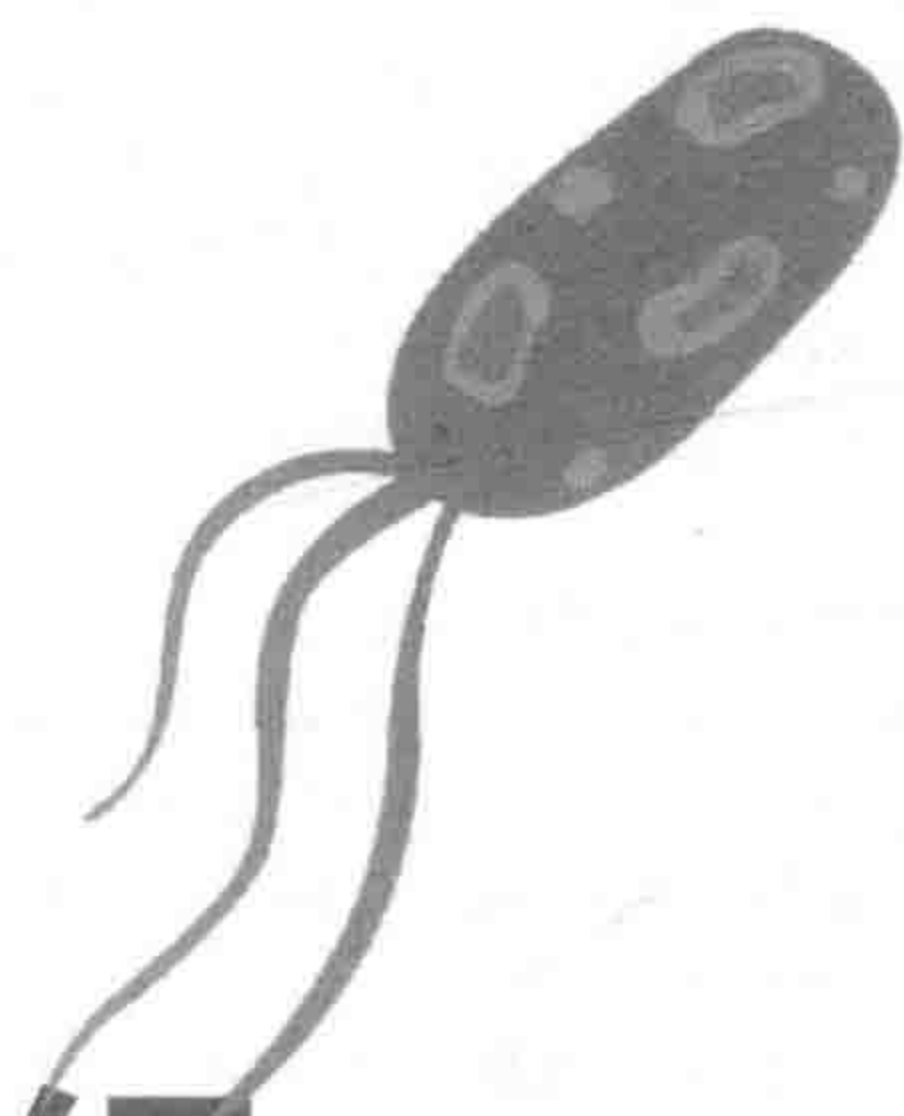


Getting to Know the Trillions of Bacteria and Other Microbes
In, On, and Around You



清华大学出版社





欢迎走进 微生物组

解密人类“第二基因组”的
神秘世界

[美] 罗勃·德赛尔 苏珊·L. 帕金斯◎著
张磊 杨俊杰 盖中涛◎译

TO THE Welcome Microbiome

Getting to Know the Trillions of Bacteria and Other Microbes
In, On, and Around You

清华大学出版社
北京

内 容 简 介

本书介绍了与人体健康相关的微生物,尤其是生活在人体内、体表和环境中的数万亿的微生物以及它们与人体发生疾病的关系。本书从简单的微生物基础说起,延伸到微生物组研究的各个方面,不仅介绍了实验技术,还提供了研究案例。本书第1章介绍生命与微生物组,第2章讲述微生物组的发展史,第3章主要讲解皮肤微生物组与环境微生物,第4章着重于人体微生物组,第5章讲的是生物体的防御系统,第6章介绍微生物组与疾病的关系。

本书语言生动,浅显易懂,可作为初学者了解人体微生物组知识的一把钥匙,亦可作为本学科同行了解世界当前研究水平的参考,希望能够引导读者在今后的学习和研究中不断获得新的启迪,为人类健康保驾护航。

Welcome to the Microbiome: Getting to Know the Trillions of Bacteria and Other Microbes In, On, and Around You ©2015 by Rob DeSalle and Susan L. Perkins. Illustrations by Patricia J. Wynne

copyright © 2015 by Yale University

Originally published by Yale University Press

北京市版权局著作权合同登记号 图字: 01-2017-4642

版权所有,侵权必究。侵权举报电话: 010-62782989 13701121933

图书在版编目(CIP)数据

欢迎走进微生物组:解密人类“第二基因组”的神秘世界/(美)罗勃·德赛尔(Rob Desalle), (美)苏珊·L.帕金斯(Susan L. Perkins)著;张磊,杨俊杰,盖中涛译.—北京:清华大学出版社, 2018

书名原文: Welcome to the Microbiome: Getting to Know the Trillions of Bacteria and Other Microbes In, On, and Around You

ISBN 978-7-302-49099-9

I. ①欢… II. ①罗… ②苏… ③张… ④杨… ⑤盖… III. ①医学微生物学 IV. ①R37

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第300347号

责任编辑:魏贺佳

封面设计:李召霞

责任校对:刘玉霞

责任印制:李红英

出版发行:清华大学出版社

网 址: <http://www.tup.com.cn>, <http://www.wqbook.com>

地 址:北京清华大学学研大厦A座

邮 编:100084

社总机:010-62770175

邮 购:010-62786544

投稿与读者服务:010-62776969, c-service@tup.tsinghua.edu.cn

质量反馈:010-62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印装者:北京嘉实印刷有限公司

经 销:全国新华书店

开 本:148mm×210mm 印 张:8.375 字 数:187千字

版 次:2018年6月第1版

印 次:2018年6月第1次印刷

印 数:1~3000

定 价:46.00元

产品编号:072024-01

翻译版序

微生物虽小，小到“视而不见”；但它们的影响巨大，大到“不可忽视”！

微生物，顾名思义，就是那些极其微小，必须用某种显微镜才看得到的生物。微生物虽然小，却是地球上存在历史最长、分布最为广泛、生物量最大、生物多样性最为丰富的生命形式。42 亿年前地球生成，此后，微生物就是历史最悠久（一般认为起源于 32 亿~28 亿年前）的过客（在历史上灭绝）和居民（现存于世）。微生物无所不在地广泛而大量的分布结合其多种多样的新陈代谢生化反应，推动地球化学物质（包括各种生命有机物质）循环，影响地球上从深地深海到空间人间包括各种高等生物在内的各层次、各范围的生态系统的稳定与变异。正因为如此，在当今人类面临的诸如疾病健康、环境生态、社会经济等各方面巨大的挑战面前，微生物可提供为各种研究开发活动所需的极为丰富的物种种质和基因资源，形成创新的解决方案，保证可持续发展。

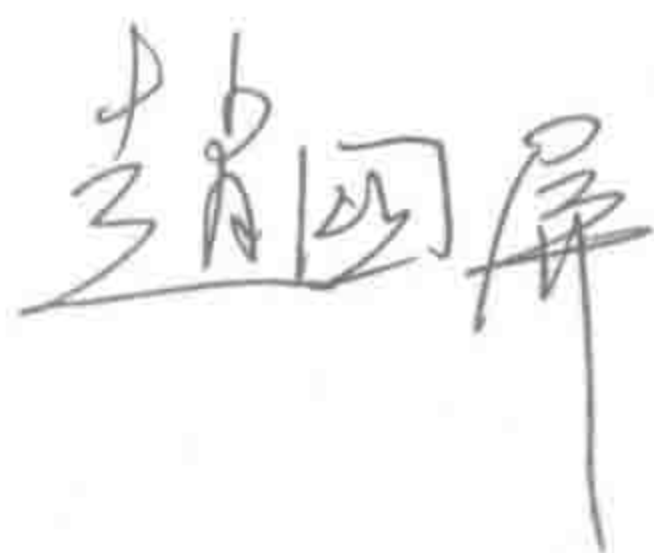
人体、动植物、土壤、水体与大气的各种特定生态位（biotype）中生活着与之相适应的微生物群落（microbiota），这些微生物群落中所有成员及其遗传信息和生命功能的集合被称为“微生物组”（microbiome）。另一方面，微生物组也可以被定义为所有（可培养或可稳定获取完整遗传信息的）微生物个体（microbe）的遗传信息及相关生物学结构功能的集合。上述两种

“微生物组”的定义，前者强调其生态学意义，后者强调其微生物生物学意义。近年来，鉴于其为科学研究带来的颠覆性知识爆炸和巨大的应用前景，生态学意义上的微生物组研究已成为各国科学家及政府关注的焦点，包括美、加、日在内的许多国家先后在不同程度上启动了微生物组计划或项目。美国一批科学家于2015年10月联合在 *Science* 上发文，呼吁“联合微生物组研究计划”；与此同时，我国科学家会同美、德科学家，在 *Nature* 上发文提出了实施“国际微生物组计划”的呼吁。2016年5月13日，美国白宫科学和技术政策办公室与联邦机构、私营基金管理机构一同宣布启动新的“国家微生物组计划”，这是继脑图谱计划、精准医学、抗癌“射月”（Cancer Moonshot）之后美国推出的又一个重大国家科研计划。微生物组时代的到来，意味着人类对于微生物世界的认知将出现革命性的飞跃，也将有力促进微生物在医疗健康、临床以及食品产业和环境领域的应用，前景十分光明。

为促进我国生命科学发展和生物技术创新，特别是与国民经济发展、生态文明建设密切相关的微生物学科的发展，并使我国在“国际微生物组计划”中获得充分的话语权，在这一战略必争领域中占据有利态势，“中国微生物组研究计划”已被提上日程。这一计划将聚焦事关科学前沿和国计民生的重大科学问题，重点发展与人类健康、生态环境保护、工农业产业瓶颈等领域的微生物组研究，同时关注微生物组研究相关的关键共性技术研发和平台建设。

科学家的社会责任，是告诉企业和社会：什么是该做的正确的事，如何正确地做该做的事——那就是科学的知识和先进的技术。微生物组学（microbiomics）作为一门新兴学科，需要

向公民大众普及其科学知识、传播其技术成果，才能开花结果，产生预期的社会效益。为此，编译者觉得有必要将好的微生物组书籍翻译并推荐给国内同行以及感兴趣的读者。由 Rob DeSalle 和 Susan L. Perkins 撰写的 *Welcome to the Microbiome* 就是当前国际上论述微生物组最新的著作之一，介绍了有关微生物组，特别是人体微生物组的内涵知识与研究技术方法，亦介绍了相关的研究计划项目，是一本难得的好书。感谢译者花费了约半年时间，及时翻译并校对本书，经过出版方辛苦审校之后得以与读者及时见面。愿本书不仅培养广大公民关于微生物组的科学理念，更可作为初学者学习人体微生物学知识的一把钥匙，以及学科同行了解世界当前研究水平的参考，引导大家在今后的学习和研究中不断获得新的启迪并进而有所创新。



中国科学院院士

2018 年 4 月于上海

译者的话

当今人类面临的挑战，包括养活数量众多的人口、生产可持续的能源、保护环境或减缓对环境的破坏以及肥胖、糖尿病、哮喘等人类健康问题，都与微生物学相关，我们可以从微生物世界中找到解决方案。得益于低成本高通量基因测序技术的发展、计算和成像技术的改进以及用于数据分析的生物信息学工具的革新等进展，微生物组学正在迅速发展为促进经济增长的一个新兴学科。

自 2005 年以来，国际科学界开展了至少 8 项人体微生物组计划，包括美国人类微生物组项目、加拿大微生物组研究项目以及日本人体元基因组项目。中国科学家近年来也积极参与了人类肠道宏基因组计划（MetaHIT）、国际微生物组联盟（IHMC）计划和地球微生物组（EMP）等“万种微生物基因组计划”等。

2016 年 5 月 13 日，美国科学技术政策办公室与相关政府机构和私人基金会共同颁布了一项新的美国微生物组计划。这一重大举措表明：微生物组研究已经成为国际新一轮科技革命的战略“高地”。以“中国微生物组研究计划”为主题的香山科学会议第 582 次学术讨论会于 2016 年 12 月在北京香山饭店召开。

微生物组时代的到来，不但会使人类从崭新的角度对慢性病的病因和防治方法产生全新的认识，而且将广泛、深刻地影响和带动农业、能源、环境、海洋、气候等学科和行业的发展，并使我国在未来微生物组领域中获得充分的国际话语权，在这

一战略必争领域中占据有利位置。

翻译本书起意于2016年10月。译者所在的实验室从事肠道微生物相关的研究工作，所以希望能找一部系统介绍人体微生物组的书来了解这一领域的研究进展并翻译出来与国内同行分享。最后经过多方比较筛选，选中了这本由罗勃·德赛尔（Rob DeSalle）和苏珊·L. 帕金斯（Susan L. Perkins）所编写、由耶鲁大学出版社出版的书。希望以此来推进科学普及，培养公民科学理念，增强微生物组研究成果的科学传播力和社会影响力。

本书各章节分别由以下人员翻译和校对：主译及校对工作由张磊（山东大学齐鲁儿童医院，山东省儿童微生物组学研究中心）、杨俊杰（齐鲁师范学院，山东省儿童微生物组学研究中心）、盖中涛（山东大学齐鲁儿童医院，山东省儿童微生物组学研究中心）共同完成；本书前言及第1章由杨军（北京航空航天大学）、汪运山（山东大学附属济南市中心医院）、张义（山东大学齐鲁医院）校对；第2章由史国生、李军、祝建华、霍胜楠、石峰（山东省食品药品检验研究院），张群业（山东大学齐鲁医院）校对；第3章由王海英、姜岱峰、陈斌、王蒙、赵常英、张嘉铭、王婧雯、李志远（山东师范大学），荀鲁盈（山东大学微生物技术国家重点实验室）校对；第4章由张春玲、牟晓峰、王晔、姚民秀、张芳华（青岛市中心医院，青岛大学第二临床医学院，青岛市人类微生物组研究中心）校对；第5章由赵小刚、唐东起、李亮、张文（山东大学齐鲁第二医院），许冬梅、孟庆松、王尊松、许德国（山东大学附属千佛山医院）校对；第6章由刘毅、张乐海、王莹、王兴翠、沈楠（山东大学齐鲁儿童医院）校对。

感谢山东省卫生和计划生育委员会、山东省儿童微生物组学研究中心、青岛市卫生和计划生育委员会、青岛市人类微生物

组研究中心、山东省食品药品检验研究院，以及各大合作医院的支持！

由于译者水平所限，本书翻译不妥之处在所难免，敬请批评指正！

张磊

2018年4月

前言

本书的关注点是我们自身——人体，尤其是生活在人体内部和体表每一处的微生物。人类与微生物共存至今，所有细胞生命（包括人类和微生物）的共同祖先都是约 35 亿年前出现的单细胞微生物，其遗传物质外部没有核膜包裹。距今 10 亿年前，此单细胞生物祖先出现了核膜，其进化轨迹从此与地球上的其他所有单细胞生物分道扬镳。在接下来的几百万年间，多细胞生物日益繁荣且多样化，其间许多谱系纷纷灭绝，而包括人类在内的一些谱系则存活了下来。在那段时间里，与人类祖先一起生活的，是种类繁多且看似更复杂的多细胞动物和植物。然而，单细胞微生物与多细胞生物之间漫长而复杂的联系却始终未变，其中一种多细胞生物最终成为智人（*Homo sapiens*）。

vii

1 亿年前，人类祖先是一种小型哺乳动物，与恐龙、数量众多的昆虫和各种植物以及其他生物共同生活。同时，他们也与种类繁多的微生物共存，而且非常确定的是，微生物从头到脚遍布人全身。很久以后，在 1000 万年前，人类祖先进化为一种更大型的灵长类动物，此时仍与生活在身体内脏、间隙、体腔和多毛表皮上的许多微生物共存且共同进化。再后来，到 100 万年前，人类祖先开始直立行走并且毛发变少，但是身体内部和表面仍存在许多微生物。此时，地球上有 6 种人类，并且很可能每种人类都具有其独一无二共同进化的微生物组。

viii

虽然 10 万年前人类祖先已经能够独立思考并开始了解自己

所处的世界，然而对微生物却一无所知。人们很可能了解到环境中的某些因素偶尔会影响身体并引发疾病。这些致病因素有时是一些植物所含的毒素，但更多的是由微生物引起的食物变质或水污染——虽然他们学会了如何去避免这些致病因素。1万年前，智人开始急剧改变自己的生活方式，从狩猎和采集演变为更专一的方式。这种转变形成了村庄和城市，从此，人类与微生物的相互作用也出现了许多新变化。

此时，人们仍不知道是什么引发了腹泻、发热或受伤后感染等疾病。甚至到了1000年前的中世纪黑暗时代，微生物所致的疾病仍然非常神秘，如同人类最初始时一样，人们对微生物一无所知。欧洲历史上的黑死病由一种微生物感染所致，但当时针对其进行治疗完全是超自然方法而不是科学方法。而且有充分的证据证明，其他非欧洲的文化也以一种类似的超自然或精神方式对待自己与微生物的关系。

ix

直到大约100年前，人们才开始了解前所未见的微生物世界。此时，安东尼·范·列文虎克（Antonie van Leeuwenhoek）已经发明了显微镜，人们得以看到微生物；针对一些疾病的疫苗得以成功研发；路易斯·巴斯德（Louis Pasteur）开发出了针对微生物的灭菌法；而罗伯特·科赫（Robert Koch）提出了关于微生物如何导致感染的假设。上述成就为研究微生物世界的高度科学性方法奠定了基础。

从仅仅10年前开始，即21世纪初，巴斯德和科赫的遗产已蓬勃发展成一个成熟的科学领域。抗生素、抗病毒药物和详细的微生物临床分析出现了；人类破译了DNA结构和遗传密码，并且对第一个微生物全基因组进行了测序。借助新技术，研究人员开始了解微生物生命的多样性。巴斯德和科赫的理论

已有百年历史，并深刻渗入到现代微生物学理论中，而且借助这一理论框架，许多疾病得到了控制。

时间快进至大约 1 年前^①，我们注意到人们看待微生物世界的范式发生了变化，原因是人们开始理解微生物多样性的广度以及这种广度与生态学和人类健康的关联性。现在，在研究中将“微生物组”的影响作为一个因素进行考虑，而“微生物组”是指人体内和体表及其生活的地方（如家和学校）存在的特殊微生物组合。事实上，人类微生物组项目正在顺利地向前推进，人们开始了解微生物与人体以及人体所处环境的相互作用的复杂性，而不是将微生物所致的疾病完全理解为受单种微生物控制。

本书的另一个关注点是人们对微生物世界的看法及理论的转变。要理解这种转变，首先需要知道生命是什么以及在地球上生命以何种方式形成有机体。在大多数情况下，生命史遵循一种分叉模式，大致与查尔斯·达尔文（Charles Darwin）首先提出的模式相同。虽然在水平基因转移过程中微生物会因反复交换基因而背离普遍的分支模式，但是人们仍然能够获得数十亿年前生物分离和多样化的信号。

达尔文在《物种起源》（*On the Origin of Species*）一书中预见的伟大生命之树可作为地球上过去 35 亿年进化的绝佳背景，但直到大约 30 年前，科学家们还错误地认为地球上只有两种基本细胞类型，即原核生物（无核膜生物）和真核生物（有核膜生物）。直到 20 世纪 80 年代研究人员才确定实际上有三大类细胞，即古生菌、真核生物和细菌。虽然在 2000 年时，仅描述和

^① 即 2014 年。——译者注

命名了约 7000 个细菌和古生菌物种，但是在 20 世纪 90 年代和 21 世纪初，科学家证实了地球上很可能有千百万个菌种，甚至可能过亿。人们从对共同祖先分支的独特事件的理解中塑造了现代医学和微生物学中使用的技术和策略。换句话说，了解到人类与经常使我们生病的生物具有共同祖先，使我们发现了与各种环境和谐共处以及保持自身健康的新方法。

xi 一场技术革命使人类从关注单个病原生物，转变为关注生活在人体内和体表的微生物群落。人们能够“看到”体内和体表的微生物多样性。我们会在第 2 章更加全面地描述这种技术，它将微生物 DNA 序列用不同物种的识别标志或“条形码”进行标记。在下面的章节中我们会了解到，有成千上万个菌种生活在人体内和体表，其中大多数与人体存在共生或互利关系。对于生活在身体表面的微生物，它们会随人们年龄的变化而变化，不同性别之间也会有所不同，并且会受到大量环境因素的影响，例如，生活和旅行地点、宠物狗的存在以及我们的活跃程度。这种技术的另一个重要方面是，它阐明了人体中细菌基因充盈的程度——在人类 DNA 复制的同时，这些基因也忙于转录和转译自身蛋白质。让我们通过几个数字简单了解一下人体发生微生物作用的规模。人类基因组中的基因数量稍高于 20 000 个，但是在我们的体内和体表的 10 000 个菌种平均各有 2000~4000 个基因。这意味着，在人体内和体表约有 2000 万个细菌基因在活动，并且此刻在体内被转录和翻译为蛋白质的各色基因中仅有约 0.1% 属于人类自身，第 2 章中也详细论述了这一现象。

第 3 章和第 4 章讲述的是人体拥有的众多生态位，以及微生物如何在这些生态位中栖息、转移和寄居。这两章强化了人体中充满微生物的观点，但是，并非微生物导致了人类的健康

问题，而是人体内生态平衡的破坏导致了疾病。也就是说，仅当人体细胞与生活在人体内部和体表的数万亿微生物之间共同进化的生态平衡出现异常时，病原性疾病才会产生。

第 5 章讨论了什么是病原性致病菌以及微生物如何致病。目前已经知道成千上万种与人体共同生活的微生物，因此就需要一种新的方式解释病原性。所以我们必须考虑不同种类微生物的相互作用导致感染性疾病的可能性，而不是认为由一种微生物所致。我们还必须要牢记，人体已经共同进化为可与微生物共存，从而可能已经形成一些对抗具有病原性潜力的微生物的防御机制。也就是说，细菌和人类细胞的生态平衡也会受到人类细胞和身体避免感染反应的影响。本章中还提到了数百万年来我们与微生物共同进化的过程中，免疫系统以及细胞和机体对抗感染能力的变化。

xii

除了理解人体内和体表生活的微生物的多样性之外，从生态学或全球角度理解人类与微生物的相互作用同样重要。事实上，人们创造的许多对抗病原性微生物的疗法是基于对人体微生物生态学的极其有限的理解。因此，许多利用现代科学改造环境的不当方法已给我们带来了深刻的教训。例如，生物学中防治有害物种的现行策略之一是引入某事物来摧毁它们。引入的可能是化学品（如除草剂）或其他生物，例如在世界某些地区引入猫鼬来控制鼠群。这些做法几乎总会产生意想不到的后果，如产生抗除草剂的害虫种群。如果人们想在不产生额外损害的情况下控制病原体，则需要用新的方式探究并理解病原体的总体生态，即人体。不同人的微生物组成并不相同，使得问题更加复杂。各种微生物群落综合体均能够与人类相互作用，这意味着要想清楚地理解人体，需要考虑人口和文化因素以及

它们对于更广泛的微生物群落的影响。

xiii

第 6 章探讨了健康和疾病的含义。人们清楚地理解了微生物与人类的互作方式之后，才能更好地理解疾病的定义。大部分的人体与微生物相互作用不会使自身生病，而对一些使人们生病的相互作用进行控制反而会使病情加重。目前许多关于微生物诱发致病机理的数据表明，消除一种病原体也可能会诱发人们无法预测的继发性疾病和其他病原性反应。本章的论点是，通过使用合适的模型系统并开展精心策划的实验，使人们在创造针对病原性微生物所致疾病的疗法方面取得一些进展。我们希望读者从本书中能得到以下收获：更好地理解人体及其与微生物的相互作用方式，领会那些看不见的寄居者对人类健康和幸福感的重要性，以及在掌握微生物及自身健康的情况下能做出明智的决定。

现在，让我们开始向你介绍生活在你身体内部、表面和周围的数万亿微生物。

致 谢

我们要感谢美国自然历史博物馆（American Museum of Natural History）的工作人员，特别是大卫·哈维（David Harvey），将微生物组隆重地呈现给大家。我们也要感谢以劳里·哈尔德曼（Lauri Halderman）为首的创作人员，特别是马丁·斯瓦巴赫（Martin Schwabacher），感谢他们将撰写此书的最初设想变成现实。

感谢我们的同事薇薇安·施瓦兹（Vivian Schwartz）和乔治·阿马托（George Amato）审阅了本书的初期手稿，感谢斯蒂芬·高戈朗（Stephen Gaughran）对书尾词汇表的建议。同时感谢耶鲁大学出版社编辑珍·汤姆森·布拉克（Jean Thomson Black）的专业校订及审阅建议，以及萨曼莎·奥斯特洛夫斯基（Samantha Ostrowski）精湛的技术支持。

衷心感谢帕特丽夏·维恩（Patricia Wynne）绘制了所有的线型图，不仅丰富了我们的文章，还使它更加栩栩如生。

最后，本书作者罗勃·德赛尔（Rob DeSalle）感谢他的妻子艾琳·德赛尔（Erin DeSalle）的支持，没有她的鼓励就没有此书的完成。

目 录

第 1 章	生命与微生物组	1
第 2 章	微生物组的发展	35
第 3 章	皮肤微生物组与环境微生物	65
第 4 章	人体微生物组	95
第 5 章	生物体的防御系统	123
第 6 章	微生物组与疾病的关系	153
	结语	189
	词汇表	193
	参考文献及延伸阅读	199
	索引	219