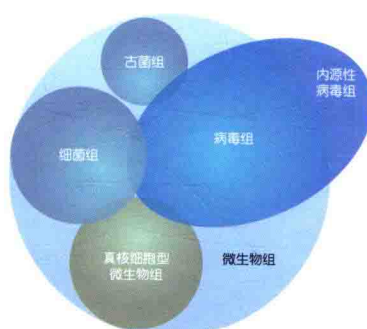
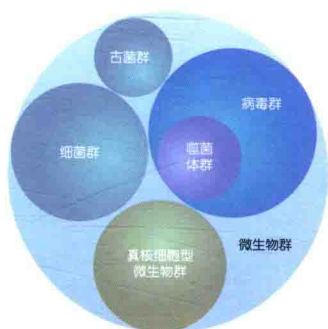


人体微生物组

主 编 郭晓奎



人体微生物组

主 编 郭晓奎

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

陈 磊	陈 力	陈 倩	陈胜良
董 珂	杜艳芝	郭晓奎	侯琳琳
李春波	李擎天	李婷华	林 萍
刘 畅	刘海霞	骆 菲	乔宇琪
秦金红	冉志华	沈通一	孙 阳
韦艳霞	文 姝	吴凯宇	徐纪茹
杨壁西	曾令兵	张 宁	周与华
朱泳璋			

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

人体微生物组 / 郭晓奎主编. —北京: 人民卫生出版社,
2017

ISBN 978-7-117-25425-0

I. ①人… II. ①郭… III. ①医学微生物学 IV. ①R37

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 260707 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

人体微生物组

主 编: 郭晓奎

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: 北京画中画印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 17 插页: 4

字 数: 424 千字

版 次: 2017 年 12 月第 1 版 2017 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-25425-0/R · 25426

定 价: 99.00 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)

前 言

“微生物组”最近成为科学界的一个热词，这不但是因为人们认识到微生物组研究可以在很多领域，如大气、土壤、水体以及生命世界等自然领域和工业、农业、畜牧水产的社会领域，推进人类进步，更重要的体现在“这是继日心说取代地心说后，人类对自然界认识的又一次颠覆性的重大进展”，特别是体现在人与微生物的关系上，以前我们将微生物作为体外有机体看待，现在我们已经认识到微生物组是我们机体的一部分；以前我们只知道微生物可以通过感染损害我们的机体，现在我们还认识到微生物群可以影响我们的心理和精神健康；以前大家认为我们是这个世界的主宰，现在我们认识到在这个世界里微生物是原住民，而人是外来“移民”。

我国自 20 世纪 50 年代与国际同步开始微生物组相关研究，主要以人体微生态学为学科支撑，代表学者主要有魏曦、余灏、谢少文等，他们于 60 年代呼吁开展相关研究。但一直到改革开放后才真正开始，主要领军人物有康白、李兰娟、熊德鑫、杨景云等，他们以及他们领导的微生态学团队经过几十年努力，已研发了 22 种微生态制剂并在临床应用中取得了良好效果。近 10 年来，一大批青年学者加盟这个领域，使得我国在国际微生物组研究领域已经占有一席之地。

微生态学的核心研究对象是微生物群，微生物组技术是目前研究微生物群的主要手段，而我国微生态学的主要成就集中在医学领域，这些因素构成了书名确定为《人体微生物组》的主要原因。本书主要由三部分构成，分别是微生物群或微生物组与人体的关系、微生物群与人体健康及疾病，以及对微生物群干预促进人体健康。

近两年，我国围绕这一主题先后召开了“双清论坛（2015）”“香山会议（2016）”和“国际工程科技发展战略高端论坛（2017）”。我国科技部明确提出“深入实施创新驱动发展战略，筑牢基础前沿研究根基，强化原始创新能力，发展重大颠覆性技术，在微生物组、人工智能、深地等领域，创新组织模式和管理机制，部署若干重大项目”，正是在这样的背景下，刚刚成立的上海市微生物学会微生物组专业委员会组织编写了此书，希望对该领域的发展尽绵薄之力。

郭晓奎

上海交通大学特聘教授

上海市微生物学会微生物组专业委员会主任委员

中华预防医学会微生态学分会副主任委员

中国微生物学会医学微生物学与免疫学分会副主任委员

2017 年 6 月

目 录

第一篇 绪 论

第 1 章 人体微生物组	2
--------------------	---

第二篇 人体微生物群与微生物组的特征

第 2 章 口腔微生物群与微生物组特征	10
第一节 口腔微生物群	10
第二节 核心口腔微生物组特征	11
第三节 口腔微生物新菌种	16
第 3 章 呼吸道微生物群与微生物组特征	19
第 4 章 消化道微生物群与微生物组特征	32
第一节 胃的结构及微生物群特征	32
第二节 肠道结构及微生物群特征	33
第三节 婴儿肠道微生物群	36
第四节 成人与老年人微生物群特征	39
第 5 章 泌尿生殖道微生物群与微生物组特征	42
第 6 章 皮肤微生物群与微生物组特征	50

第三篇 微生物群与人体的相互作用

第 7 章 微生物组与人体共进化	67
第 8 章 微生物组与人体共发育	69
第一节 微生物群与免疫系统共发育	69
第二节 微生物群与内分泌系统共发育	70
第 9 章 微生物组与人体共代谢	73
第一节 肠道微生物群的代谢酶活性	73
第二节 肠道微生物群对胆汁酸的代谢	74
第三节 肠道微生物群与维生素和元素的合成代谢	74
第四节 肠道微生物群与药物代谢之间的关系	74
第五节 肠道微生物群的合成产物对机体的影响	75
第 10 章 微生物组与人体互调控	77
第一节 微生物群调控人体形态结构形成和发育	77
第二节 微生物群对组织和器官稳态的调控	78
第三节 微生物群对代谢和肥胖的调控	79

第四节 微生物群对大脑和行为的调控	80
-------------------------	----

第四篇 微生物组与疾病

第 11 章 口腔微生物组与疾病	84
第一节 牙菌斑生物膜	84
第二节 口腔微生物与口腔疾病	84
第三节 口腔微生物与全身性疾病	86
第 12 章 呼吸道微生物组与疾病	89
第一节 呼吸道微生物组研究新方法、新认识	89
第二节 呼吸道正常微生物组构成	90
第三节 呼吸道微生物构成与疾病	91
第四节 现存问题及展望	94
第 13 章 消化道微生物组与肥胖	98
第一节 肠道微生物组	98
第二节 肠道微生物组与肥胖	99
第三节 肠道微生物与能量代谢	99
第四节 肠道微生物组与肥胖相关的调控分子机制	100
第五节 益生菌和益生元的使用与肥胖的改善	101
第六节 展望	102
第 14 章 消化道微生物组与肠易激综合征	105
第 15 章 消化道微生物组与炎症性肠病	111
第 16 章 消化道微生物组与糖尿病	122
第 17 章 消化道微生物组与肾功能衰竭	134
第一节 肠道微生物组对慢性肾病进展的影响	136
第二节 肠道微生物组影响慢性肾病进展的机制	137
第三节 改善肠道微生物组延缓慢性肾病进展的策略和手段	138
第 18 章 消化道微生物组与心血管疾病	143
第一节 心血管疾病患者肠道微生物组结构与功能的改变	143
第二节 肠道微生物组对心血管疾病的作用机制	144
第三节 改善肠道微生物组延缓心血管疾病进展的策略和手段	146
第 19 章 消化道微生物组与抑郁症	149
第 20 章 消化道微生物组与自闭症	156
第 21 章 消化道微生物组与阿尔茨海默病	162
第 22 章 消化道微生物组与肝癌	170
第 23 章 消化道微生物组与肝硬化	175
第一节 肝硬化的概念及分类	175
第二节 肝硬化的临床表现和诊断	177
第三节 肝硬化相关的人体微生物变化	179
第 24 章 消化道微生物组与类风湿关节炎	184
第 25 章 消化道微生物组与结肠癌	191

第一节	饮食与肠道菌群的构成	191
第二节	大肠内微生物的代谢活动	192
第三节	保护性的代谢产物	192
第四节	有害的代谢物	194
第五节	肠道微生态与慢性炎症	196
第六节	具核梭杆菌与大肠癌	196
第 26 章	泌尿生殖道微生物组与疾病	200
第 27 章	多囊卵巢综合征与人体微生物组	205
第一节	多囊卵巢综合征概述	205
第二节	多囊卵巢综合征与人体微生物组的关系	206
第三节	人体微生物组在多囊卵巢综合征发生发展中可能的作用	208
第四节	总结	217
第 28 章	微生物组与呼吸道变应性疾病	226

第五篇 微生物群的干预与健康

第 29 章	益生菌与益生元	238
第一节	概述	238
第二节	益生菌	238
第三节	益生元	241
第 30 章	噬菌体	246
第一节	噬菌体的基本特征	246
第二节	噬菌体治疗概述	251
第三节	噬菌体治疗干预微生物群	252
第四节	展望	254
第 31 章	微生物群移植	256

第六篇 病毒组

第 32 章	病毒组	262
--------	-----------	-----

网络增值服务



人卫临床助手

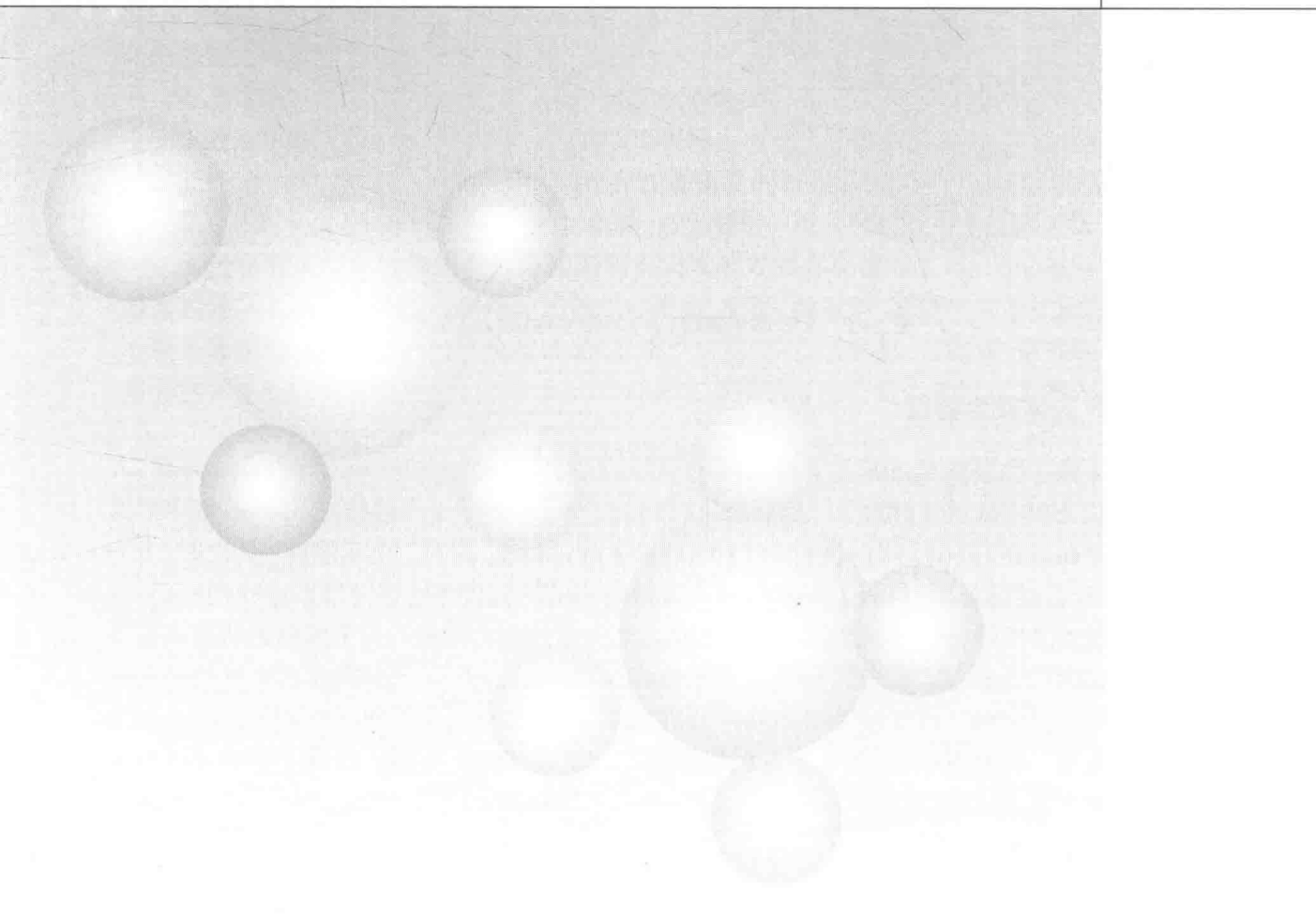
中国临床决策辅助系统

Chinese Clinical Decision Assistant System

扫描二维码，
免费下载



绪 论



第 1 章 人体微生物组

微生物群 (microbiota) 是特定时间特定生境所有微生物有机体的总称,其组成包括非细胞结构的病毒 (含噬菌体)、原核生物中的真细菌和古细菌,以及真核细胞微生物。与之对应,微生物群可以划分为病毒群、细菌群、古细菌群和真核细胞型微生物群。而微生物组 (microbiome) 是特定时间特定生境中微生物群所包含的基因序列 (含同源序列) 的总和。两者不完全对应 (图 1-1, 见文末彩图), 微生物组的范围更广, 特别是动物和植物微生物组。微生物组与其宿主基因组有重叠部分——主要是宿主基因组包含的与微生物同源的基因序列, 特别是与病毒基因序列的同源部分。相应地, 微生物组也可以分为病毒组、细菌组、古细菌组、真核细胞型微生物组。微生物组推动自然界过程的变化近年来受到广泛关注, 涉及人体、动物、植物、水体、土壤、大气、农业和水产养殖、环境保护和新能源等诸多方面, 目前对人体微生物组的研究取得的成果最为丰富。

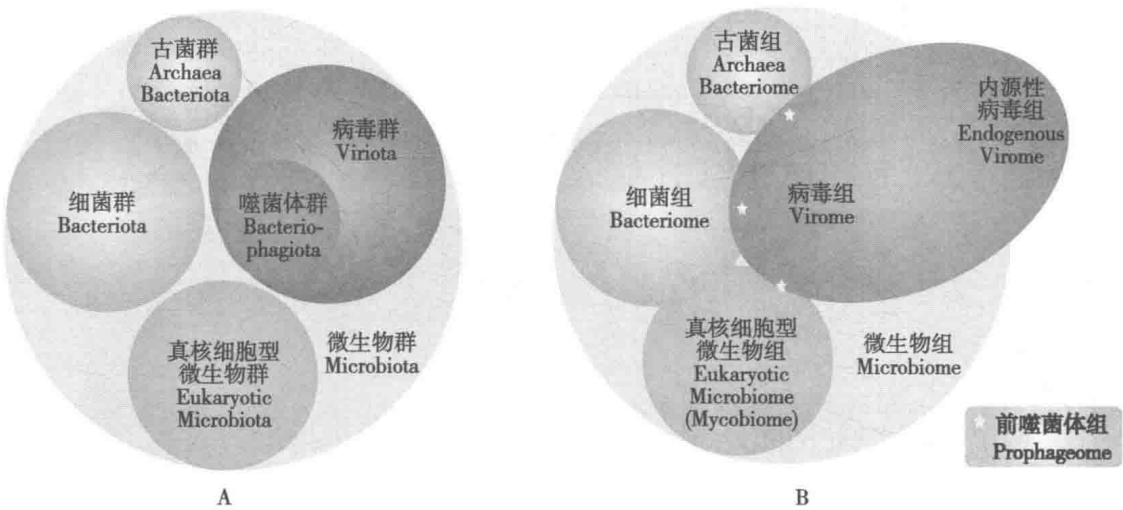


图 1-1 人体微生物群 (A) 与微生物组 (B) 示意图

一、人体微生物组

人体微生物群的概念是从人体正常菌群 (norma flora) 的认知演变而来的。一方面, 人体无论是处在健康或亚健康及疾病状态下, 菌群都特定地存在于人体的一些部位, 但多样性和丰度存在差异。因此, 用中性词“微生物群或者微生物组”取代“正常菌群”更合理; 另一方面, 在过去的研究中, 科研工作者们对人体微生物的研究仅停留在对细菌的作用研究, 故而现阶段更多的研究结果都是细菌组与宿主之间相互作用的结果。自美国病毒防御基金会的 Norman G. Anderson 等人于 2003 年提出病毒组 (human virome) 以来, 病毒组开始进入微生物组的研究范畴。由于病毒组的加入, 人们对微生物组的定义范围已经不再局限于仅仅位于体表及一些腔道中, 而是基于基因组序列的信息进行分析挖掘。但由于对病毒组的认识才刚刚开始, 目前研究还不够全面及系统, 接下来我们的叙述微生物组的研究仍以细菌组

的结果为主。

人体微生物群在黏膜器官分布最多,如口腔和肠道。据美国佐治亚大学的 Whitman WB 等人估计,人结肠中所含的微生物约占人体全部微生物的 70%。2016 年初,以色列魏兹曼研究所的 Ron Sender 等人估算“标准体格”的成年男性结肠中微生物含量大约为 3.9×10^{13} (人体自身的细胞约为 3×10^{13}),而皮肤、口腔及女性阴道中仅有 10^{12} 左右。从种属水平上分析,肠道微生物群个体差异显著,但在门的水平上一般保守。人肠道微生物群中丰度最高的是拟杆菌门和厚壁菌门,变形菌门和放线菌门其次。但其组成和丰度受宿主基因型、进化过程、饮食、地域及人为干预等因素的影响而会发生动态变化。

二、人体微生物群及宿主的相互作用

人体微生物群与人体的相互作用可以概括为:

1. 共进化 通过微生物群与人体之间的基因交流而影响彼此的进化轨迹。2016 年美国得克萨斯大学奥斯汀分校 Andrew Moeller 等揭示了现代人和猿类并非简单地从环境中得到其肠道细菌,这些细菌在人科动物体内与宿主共同演化了数百万年之久并共同进化。

2. 共发育 人体微生物群参与人体发育、生长和衰老的过程。如微生物群能够影响幼年时免疫系统的发育及建成;微生物群的一些代谢产物能影响大脑和神经系统的发育和功能;微生物群影响胃肠道的发育和血管系统的重构;

3. 共代谢 微生物群与宿主对食品和药品代谢的合作对人的健康和疾病的治疗有着深远的影响,特别是对中药的药效影响巨大。另外,肠道微生物群能够通过初级和次级代谢途径产生大量的小分子物质(如短链脂肪酸等),这一生理过程依赖于宿主的饮食。虽然这些小分子物质中有很多被保留在了肠道内,但是还有一些进入了循环系统并且被宿主进行化学修饰,发挥重要生理功能。

4. 互调控 微生物组对宿主机体的调控主要涉及免疫系统、神经系统和内分泌系统。微生物组通过多种途径影响三大系统的功能,而机体生理状态的改变反之又影响微生物组的构成。此外,微生物组与宿主多种器官间还存在着重要的联系以进行相互调控作用,这种联系包括近年来备受关注的微生物组-肠-脑轴、微生物组-肠-肝轴和微生物组-肠-肺轴。

大量研究表明微生物组与人体健康和疾病发生发展存在密切关系,尤以肠道微生物组最为重要。人体微生物组与哮喘等超敏反应疾病、肥胖、糖尿病、肝脏疾病等代谢相关疾病、心脑血管疾病、肠易激综合征、炎症性肠病、慢性肾病、消化道肿瘤、自闭症、抑郁症及老年痴呆等精神性疾病均有相关。表 1-1 列出了部分文献报道过的与微生物组有关的人类疾病。

表 1-1 人体微生物组相关疾病

部位	疾病	文献
皮肤微生物组	acne (痤疮)	Brüggemann H, Semin Cutan Med Surg, 2005. Brüggemann H, Henne A, Hoster F, Liesegang H, et al. Science, 2004. Bek-Thomsen M, Lomholt HB, Kilian M, J Clin Microbiol, 2008.
	psoriasis (银屑病)	Gao Z, Tseng C, Strober BE, et al. PLoS ONE, 2008. Alekseyenko AV, Perez-Perez GI, De Souza A, et al. Microbiome, 2013. Schommer NN, Gallo RL, Trends Microbiol, 2013.

部位	疾病	文献
皮肤微生物组	atopic dermatitis (过敏性皮炎)	Schommer NN, Gallo RL, Trends Microbiol, 2013. Kong HH, Trends Mol Med, 2011. Seite S, Flores GE, Henley JB, et al. J Drugs Dermatol, 2014.
	rosacea (红斑痤疮)	Picardo M, Ottaviani M, J Clin Gastroenterol, 2014.
	seborrheic dermatitis (皮脂溢性皮炎)	Schommer NN, Gallo RL, Trends Microbiol, 2013.
口腔微生物组	dental caries (龋齿)	Becker MR, Paster BJ, Leys EJ, et al. J Clin Microbiol, 2002. Kanasi E, Dewhirst FE, Chalmers NI, et al. Caries Res, 2010. Tanner ACR, Kent RL, Holgerson PL, et al. J Dent Res, 2011.
	gingivitis (齿龈炎)	Trombelli L, Scapoli C, Tatakis DN, et al. PLoS One 2013.
	periapical infection (牙周感染)	Siqueira JF, Rôças IN, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2009. Rôças IN, Siqueira JF, J Clin Microbiol, 2008.
	periodontal diseases (牙周疾病)	Zaura E, Keijser BJ, Huse SM, et al. BMC Microbiol, 2009. Huang S, Yang F, Zeng X, et al. BMC Oral Health, 2011. Kumar PS, Griffen AL, Moeschberger ML, et al. J Clin Microbiol, 2005.
	halitosis (口臭)	Murata T, Yamaga T, Iida T, et al. Int Dent J, 2002.
	oral squamous cell carcinoma (口腔鳞状细胞癌, OSCC)	Mager D, Haffajee A, Devlin P, et al. J Transl Med, 2005. Pushalkar S, Mane SP, Ji X, et al. FEMS Immunol Med Microbiol, 2011. Nagy KN, Sonkodi I, Szöke I, et al. Oral Oncol, 1998.
	diabetes mellitus (糖尿病)	Hintao J, Teanpaisan R, Chongsuvivatwong V, et al. Oral Microbiol Immunol, 2007. Lalla E, Kaplan S, Chang SMJ, et al. J Clin Periodontol, 2006. Campus G, Salem A, Uzzau S, et al. J Periodontol, 2005.
	atherosclerosis (动脉粥样硬化)	Figuro E, Sánchez-Beltrán M, Cuesta-Frechoso S, et al. J Periodontol, 2011. Ford PJ, Gemmell E, Hamlet SM, et al. Oral Microbiol Immunol, 2005. Koren O, Spor A, Felin J, et al. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011.
	物组	bacteremia (菌血症)
obesity (肥胖)		Goodson JM, Groppo D, Halem S, et al. J Dent Res, 2009.
胃肠道微生物组	allergy (过敏性疾病)	Ly Ngoc P, et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011

部位	疾病	文献	
胃肠道微生物组	rheumatoid arthritis (类风湿关节炎, RA)	Round June L, et al. Journal of Autoimmunity, 2010	
	inflammatory bowel disease (炎症性肠病, IBD)	Sokol H, et al. Inflammatory Bowel Diseases, 2009 Abraham, et al. Gastroenterology, 2011	
	coeliac disease (乳糜泻)	Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B, Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015.	
	autism (自闭症)	Hsiao, et al. Cell, 2013.	
	hepatic encephalopathy (肝性脑病)	Collins, et al. Gastroenterology, 2009 Qin N, et al. Nature, 2014	
	Alzheimer disease (阿尔茨海默病)	Bhattacharjee, et al. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2013 Friedland, et al. Journal of Alzheimer's Disease, 2015.	
	obesity (肥胖)	Turnbaugh, Peter J, et al. Nature, 2006 Cani, et al. Diabetes, 2007	
	nonalcoholic fatty liver disease (非酒精性脂肪性肝病, NAFLD)	Abu-Shanab, et al. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2010	
	diabetes (糖尿病)	Cani, Patrice D, et al. Diabetes, 2007	
	metabolic syndrome (代谢综合征)	Vijay-Kumar, et al. Science, 2010	
	colorectal cancer (结直肠癌)	Xu L, et al. Gut, 2015 Feng Q, et al. Nature Communications, 2015	
	Strokes (脑卒中)	Benakis C, et al. Nature Medicine, 2016.	
	Clostridium difficile infection (艰难梭菌感染, CDI)	Shankar Vijay, et al. Microbiome, 2014. Hopkins MJ, et al. Journal of Medical Microbiology, 2002. Willing BP, et al. Nature Reviews Microbiology, 2011.	
	irritable bowel syndrome (肠易激综合征, IBS)	Stephen M Collins, Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014.	
	泌尿道微生物组	coronary artery disease (冠状动脉疾病)	Yamashita T, Emoto T, Sasaki N, Hirata KI, Int Heart J, 2016.
		liver cirrhosis (肝硬化)	Usami M, Miyoshi M, Yamashita H, World J Gastroenterol, 2015
uroolithiasis (尿石症)		Siener R, et al. Kidney Int, 2013. Hatch M, Gjymishka A, Saliido EC, et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011. Sidhu H, Allison MJ, Chow, et al. J Urol, 2001.	
bladder cancer (膀胱癌)		Wolfe AJ, et al. J Clin Microbiol, 2012. Hilt EE, et al. J Clin Microbiol, 2014. Fricke WF, Maddox C, Song Y, et al. Am J Transplant, 2014.	

续表

部位	疾病	文献
生殖道微生物组	bacterial vaginosis (细菌性阴道病)	Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Am J Med, 1983. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. J Clin Microb, 1991. Forsum U, Jakobsson T, Larsson PG, et al. Apmis, 2002. Hillier SL, Krohn MA, Nugent RP, et al. Amer J Obstet and Gyn, 1992. Sobel JD, Ferris D, Schwebke J, et al. Amer J Obstet and Gyn, 2006. Schwebke JR, Desmond RA. Clin Infect Dis, 2007.
	benign prostatic hyperplasia (良性前列腺增生)	ReetMandar, Microbiota of male genital tract: Impact on the health of man and his partner, Pharmacological Research, 2013.
	acquired immunodeficiency syndrome(艾滋病, AIDS)	Martin HL, Richardson BA, Nyange PM, et al. J Infect Dis, 1999. Taha TE, Hoover DR, Dallabetta GA, et al. AIDS (London, England). 1998.

三、人体微生物组的干预

微生物群失调可能是由遗传倾向、感染、饮食和营养状况改变,以及使用抗生素等导致,改善肠道微生物组的方法主要有以下四种。

1. 饮食调理 饮食能够显著影响肠道微生物群的组成,进而影响宿主的生理功能、免疫系统功能,以及对感染性疾病的敏感性。

2. 补充、添加有益菌或有益菌的活性产物 包括益生元(prebiotics)、益生菌/益生生物(probiotics)和促生元(postbiotics)。近年的一些研究证明益生菌能够有效地调节肠道菌群,对于治疗腹泻、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、过敏性疾病、艰难梭菌感染等疾病具有一定的作用。益生元能够刺激体内特定益生菌的增殖,而促生元为益生菌产生的能够正向调节生命活动的可溶性物质。但益生菌、益生元和促生元对特定疾病的作用尚需更多的随机控制试验去检测和验证。益生菌的使用存在安全性问题亦应重视,对于免疫功能缺陷或有肠漏症的人群不建议采用。

3. 减少有害菌 抗生素的使用不仅会产生细菌耐药,还会干扰正常菌群,导致机会致病菌的定植和致病,比如艰难梭菌感染。而噬菌体仅对个别菌株具有高度的特异性,能够感染并裂解这些特定的靶细菌,且对动植物无毒害作用,因而它们被认为是抗菌治疗的候选“药物”。目前,噬菌体疗法已在控制幽门螺杆菌、艰难梭菌和具核梭菌等病原菌的感染开展研究。

4. 微生物群的置换 通过粪菌移植将健康人粪便中的功能菌群,移植到患者胃肠道内,重建新的肠道菌群,实现肠道及肠道外疾病的治疗。粪菌移植第一次在现代医学中应用是1958年由Eiseman用于治疗假膜性肠炎。目前,国际和国内已有很多利用粪菌移植成功治疗了感染性疾病或缓解了疾病症状的成功案例,这些疾病包括炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、肠易激综合征(IRS)、代谢综合征等。但是由于粪便成分的复杂性,一些潜在的抗原成分在被易感人群识别后可能会使机体致病。

四、问题与挑战、展望

目前国际上已有一些研究团队对人体微生物群中的部分微生物进行分离培养并提出了

培养组 (culturomics) 概念。但在培养方法尚未完善和普及之前,大多数人体微生物仍将难以分离和进行体外培养。在这一背景下,宏基因组和 16S 测序技术在肠道微生物群的研究中仍将发挥关键性作用,同时随着与之配套的生物信息学技术的不断更新及完善,微生物群的神秘面纱正在逐步揭开。但正像人体基因组的发展历程一样,目前这些研究只是我们全面认识人体微生物群的开始,通过测序获得微生物组学数据和知识只是微生物群的部分间接数据和结果。在人体微生物群的研究领域,目前亟待解决的问题主要有 6 类:

1. 基础研究技术的发展,包括培养组学,研究进化、发育等的动物模型,特别是微生物群单细胞测序、微生物群单细胞成像、微生物群单细胞分选培养等精细研究技术。

2. 微生物群相关数据的规范和深度挖掘;新的分析方法的建立,特别是病毒组研究技术瓶颈的突破。

3. 微生物群与宿主机体相互作用(包括微生物群-肠-脑轴、微生物群-肠-肺轴、微生物群-肠-肝轴)的研究,特别是微生物群与人类共进化和共发育的规律;研究人体微生物群导致人类疾病的机制,如精神疾患等;在强化肠道微生物群的功能研究同时重点开展肺微生物群研究。

4. 以微生物群为靶标的疾病诊断技术和产品,特别是人工智能与诊断标准优化相结合的精准医学诊断技术体系的建立。

5. 以微生物群为靶标的干预技术和产品,包括天然健康微生物群的人工培养以及人工合成微生物群的扩增技术的研发;新型益生元、益生菌(含噬菌体产品)和促生元等产品的研制。

6. 各类微生物群相关诊断和干预技术或产品的有效性、安全性和质量控制的管理规范。

继 2007 年美国国立卫生研究院(NIH)启动“人类微生物组计划”以来,经过 10 年的发展,在人类有关微生物组的研究取得突破性进展的同时,2016 年 5 月 13 日,美国政府宣布启动“国家微生物组计划”,这标志着微生物组研究由人体研究开始逐渐拓展到人类社会的各个层面,包括自然界的大气、水体和土壤。我国也围绕这一主题先后召开了“双清论坛(2015)”和“香山会议(2016)”。这些计划必将推动人类对世界认识和改造的又一次跨越式发展。

(郭晓奎)

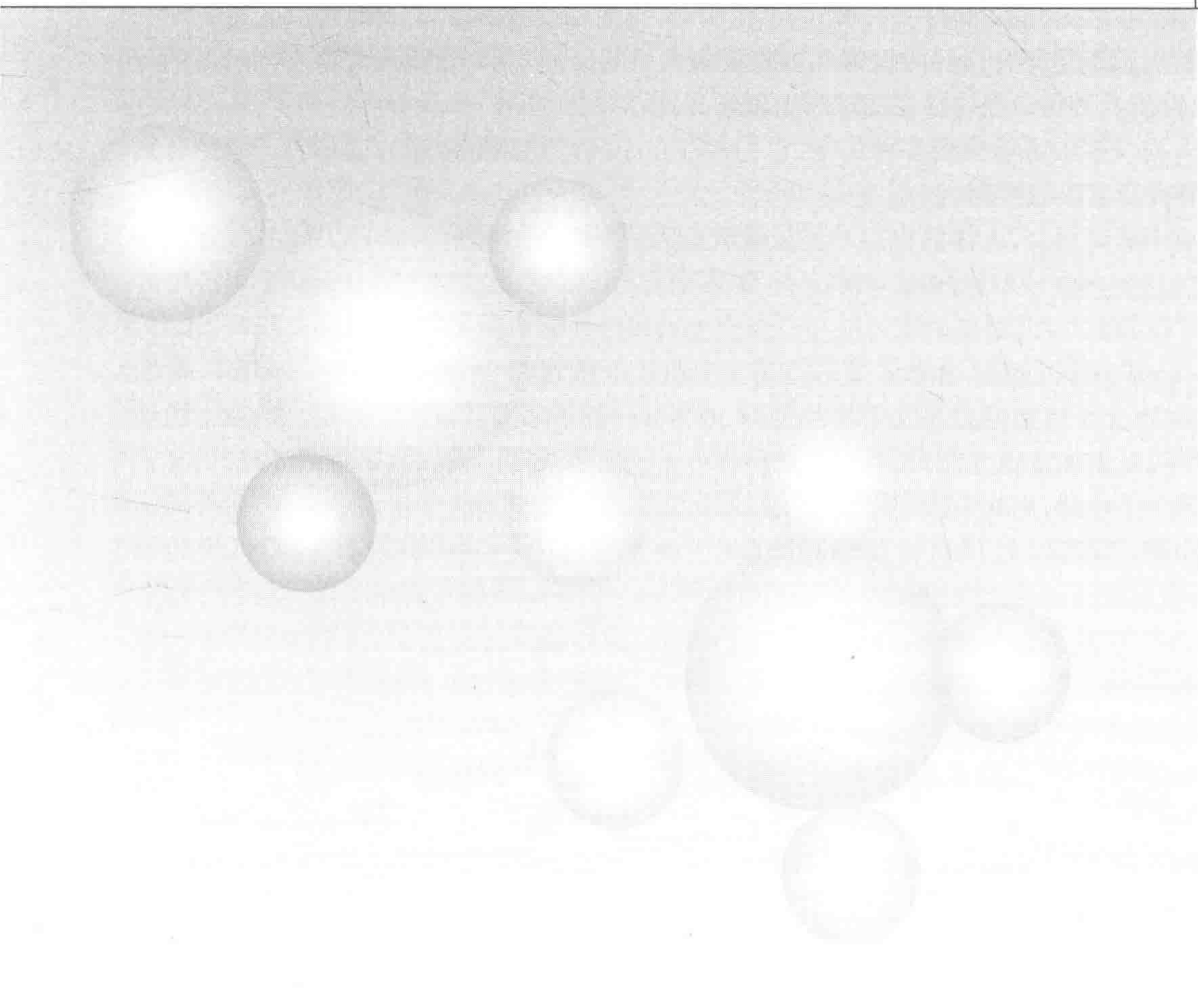
参 考 文 献

- [1] Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 2006, 124(4):837-848.
- [2] Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998, 95(12):6578-6583.
- [3] Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacteria to Host Cells in Humans. *Cell*, 2016, 164(3):337-340.
- [4] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *BioRxiv*, 2016.
- [5] Baumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*, 2016, 535(7610):85-93.
- [6] Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*,

2014.159(4):789–799.

- [7] Ochman H, Worobey M, Kuo CH, et al. Evolutionary relationships of wild hominids recapitulated by gut microbial communities. *PLoS Biology*, 2010, 8(11):e1000546.
- [8] Moeller AH, Li Y, MpoudiNgole E, et al. Rapid changes in the gut microbiome during human evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(46):16431–16435.
- [9] David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 2014 Jan 23;505(7484):559–63.
- [10] Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 2012, 486(7402):222–227.
- [11] Forslund K, Sunagawa S, Kultima JR, et al. Country-specific antibiotic use practices impact the human gut resistome. *Genome Research*, 2013, 23(7):1163–1169.
- [12] Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, 2012, 336(6086):1268–1273.
- [13] Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology*, 2013, 11(4):227–238.
- [14] Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*, 2016, 535(7610):56–64.
- [15] Cooke KR, Hill GR, Gerbitz A, et al. Hyporesponsiveness of donor cells to lipopolysaccharide stimulation reduces the severity of experimental idiopathic pneumonia syndrome: potential role for a gut-lung axis of inflammation. *The Journal of Immunology*, 2000, 165(11):6612–6619.
- [16] Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology*, 2013, 11(4):227–238.
- [17] Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 2016, 535(7610):75–84.
- [18] Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2001, 357(9262):1076–1079.
- [19] McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 2006, 101(4):812–822.
- [20] Katsnelson A. Core Concept: Prebiotics gain prominence but remain poorly defined. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2016, 113(50):14168–14169.
- [21] Sanders ME, Akkermans LMA, Haller D, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes*, 2010, 1(3):164–185.
- [22] Summers WC. Bacteriophage therapy. *Annu Rev Microbiol*, 2001.
- [23] Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*, 1958, 44(5):854–859.
- [24] Browne HP, Forster SC, Anonye BO, et al. Culturing of ‘unculturable’ human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation. *Nature*, 2016, 533(7604):543–546.

人体微生物群与微生物组的特征



第 2 章 口腔微生物群与微生物组特征

口腔是人体中动态和独特的生态系统,其特征在于其生态条件的不稳定性。口腔由覆盖于角质化鳞状上皮(例如上腭)、非角化上皮以及舌与龈缘上方和下方的牙齿的硬的非脱落结构的黏膜组成。这些位点构成促进微生物发展的单独的生态位,每个生态位具有独特的微生物组。口腔微生物群落是与人体相关的最复杂的细菌群落之一。

第一节 口腔微生物群

一、口腔细菌组

细菌之间的代谢合作在建立稳定的口腔生物膜群落中是重要的,通过这种合作可以建立食物网。到目前为止,已经从人类口腔中鉴定了超过 1000 种不同的细菌种类,并且它们中的大多数与牙菌斑相关。

二、口腔病毒组

病毒是一种体积微小,结构简单,必须在活细胞内寄生的非细胞型生物。

病毒在自然界分布非常广泛,可在人、动植物、真菌和细菌中寄居,有时可引起感染。

口腔病毒学是研究口腔内病毒和口腔疾病关系的一门学科,着重研究口腔内病毒的分布特点、性质及其在口腔内存在病理和生理意义。

在人类口腔中可检测到多种病毒,它们常存在于病毒的显性或隐性感染者。它们分别能引起各种口腔黏膜疾病。

相对于病毒而言,人体病毒组种类数量较低,大概有 1500 种基因型,其中 8% 以噬菌体形式存在,2% 是真核细胞病毒,而剩下的 90% 病毒为未知种类。绝大部分潜伏于口腔中的病毒具有溶源性作用,这些病毒可能与口腔微生物多样性密切相关。

在口、鼻、咽部位,每毫升体液约含有 2.1×10^8 个病毒样颗粒,总共为 1.2×10^{10} ,包括 250 种基因型;牙体相关的部位总共有 3.0×10^9 病毒,其基因型数量尚不清楚。唾液中的病毒主要以噬菌体的方式存在,环境因素是病毒群落组成的决定因素。除了噬菌体外,仍有相对数量的真核病毒,例如疱疹病毒和乳头瘤病毒等。利用全基因组鸟枪测序法,将获得的病毒序列用基本局域线性搜索工具与美国国家生物技术信息中心病毒数据库进行匹配检索可发现,数量最多的是人疱疹病毒 7 型,有 17 个和 15 个正向和反向测序读长。用聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 检测牙周炎组织提取的细菌 DNA,可至少测得有 6 种 DNA 双链疱疹病毒,例如疱疹病毒 1 型、爱泼斯坦-巴尔病毒 (EB 病毒) 1~2 型、巨细胞病毒、人疱疹病毒 6~8 型。

三、口腔真菌组

口腔微生物组的真菌组分是多样化的,使用多标记焦磷酸测序的方法对 20 个健康个