

基于饥饿源于菌群的新发现将引发慢病防控突破性进展

张成岗, 巩文静

军事科学院军事医学研究院辐射医学研究所; 蛋白质组学国家重点实验室; 全军军事认知与心理卫生研究中心, 北京 100850

摘要 当前持续高发的慢病严重影响社会发展, 迫切需要找到有效的解决方案。虽然近年来生命科学和传统医学及当代医学取得了长足进步, 但是当前的慢病高发现状反过来提示人们, 必须采用全新的、甚至是颠覆性思维模式重新思考慢病的病因学问题, 方有可能从根本上解决慢病防控难题。在长期从事生命科学和生物医学研究的基础上, 结合自身的测试与体验, 陆续形成了饥饿源于菌群及慢病源于菌群的系列新发现, 并在此基础上形成了菌心说学说(简称菌心学说)及其相应技术。本文系统阐述菌心学说的观点, 以及基于该观点形成的慢病起源的新认识, 同时提出有效的慢病防控方案。以往中医主张“天人合一”, 西医主张“人类基因异常导致慢病”, 在菌心学说框架下所形成的肠道菌群异常(通过导致人类基因异常)而导致慢病的新医学体系, 恰好对应了医学发展过程中的不同阶段和不同版本(中医对应于“医学1.0”版本, 西医对应于“医学2.0”版本, 新医学对应于“医学3.0”版本)。

关键词 菌心说; 饥饿源于菌群; 慢病源于菌群; 慢病防控

目前, 国际范围内的慢病高发已成失控状态, 肥胖、“三高”、心脑血管疾病以及恶性肿瘤等问题, 对人类社会带来严重负担, 因病致贫和因病返贫现象逐渐增加, 成为急需解决的难题。医学界一直在进行长期不懈的努力, 包括中医和西医以及相关领域的大量专家学者, 都在通过科学技术的新发展试图找到科学有效的慢病防控方案。例如近年来快速发展的“精准医学”和“精准医疗”等, 充分体现了学术界的持续努力, 而2017年中国颁布的《中医药法》则为通过中医药技术促进全民健康、防控慢病, 提供了重要的法律支撑^[1]。然而, 在慢病高发的残酷现实面前, 包括“管住嘴, 迈开腿”等健康生活方式在内的建议以及目前临床应用的主流治疗方案, 并未有效地解决慢病高发难题, 说明学术界在慢病的病因学等核心和关键问题方面, 仍未获得正确的认识。除非独辟蹊径、甚至采用颠覆性创新的思路进行研究, 方有可能解决这一难题。菌心说学说(gut flora-centric theory, 简称菌心学说)就是在这样的背景下提出来的^[2-3], 自2015年报道以来, 通过大量研究, 结合国际上的相关研究进展, 从“人菌共生、人菌平衡”角度探讨慢病的起源与解决方案。

1 慢病起源研究凸显出肠道菌群的重要性

当前困扰医学界的慢病中, 最常见的还是以身体的理化

指标、影像指标及功能表现异常等为代表的慢病, 如肥胖、“三高”、肠胃炎、心脑血管疾病、神经免疫内分泌疾病及恶性肿瘤等, 这些慢病在西医中得到了大量研究, 这是因为西医遵循的路线是将人体进行解剖学研究和区分, 定义了人体的多种组织器官和功能系统, 例如运动系统、消化系统、呼吸系统、循环系统、内分泌系统、泌尿系统、神经系统和生殖系统等, 是从人体组织器官的异常以及人类基因的突变和异常表达等角度理解疾病的发生发展过程的。在西医的发展过程中, 20世纪生命科学领域的快速发展使得人们能够从遗传学和细胞学的角度理解生命的过程和意义, 以及人类基因在疾病中的作用, 尤其是随着人类基因组计划的完成, 从人类DNA的角度解析和揭示慢病的成因, 为慢病防控带来新的希望^[4-7]。此后基于人类基因组计划(Human Genome Project, HGP)衍生的一系列相关计划, 包括人类蛋白质组计划(Human Proteomics Project, HUPP)、代谢组计划等, 为新药研发注入了新的活力, 期待早日告别慢病、恢复健康。然而, 慢病防控的现实却很残酷, 迫切需要引入真正创新性的、甚至是颠覆性的研究思路破解慢病防控难题。

众所周知, 人体的每一个基因和蛋白, 并非为了人体获得慢病而准备的, 而是为了让身体更好地生活、更好地适应环境而准备的^[8], 而与慢病相关的基因突变、表达异常, 应该

收稿日期: 2017-08-10; 修回日期: 2017-10-10

基金项目: 国家重大新药创制项目(2014ZX09J14107-05B, 2012ZX09102301-016); 国家自然科学基金项目(81371232, 81573251); 国家973计划项目(2012CB518200)

作者简介: 张成岗, 研究员, 研究方向为肠道菌群与慢病、心理认知、生物电磁学、神经生物学和生物信息学, 电子信箱: zcgweb@126.com

引用格式: 张成岗, 巩文静. 基于饥饿源于菌群的新发现将引发慢病防控突破性进展[J]. 科技导报, 2017, 35(21): 43-48; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.21.005

有其具体原因,即应该是某些致病因素导致了基因突变、表达异常,最终结果表现为人体出现慢病。因此,就慢病的起源而言,人们应该去努力寻找新的原因。众所周知,单基因遗传病很明确地是由于人类基因突变而导致的问题,例如地中海贫血、血友病等^[8-9],然而,在复杂疾病例如肥胖、“三高”以及恶性肿瘤的病因学方面,虽然经常可以看到患者体内存在大量基因突变,甚至在学术界逐渐形成了大量微效基因异常导致人体慢病这样的认识^[10-14],但事实真的如此吗?如果确实是由于多种疾病相关基因的突变形成了慢病的成因,这样就会带来一个几乎难以破解的问题:即除非针对大量基因进行测序鉴定其突变位点、并研发多种多样的新药用来防止这些异常基因的表达和突变,或者使用基因编辑技术纠正发生突变的基因,才有可能防控慢病。然而,这样必将陷入泥潭和无效循环,因为新药不可能那么快速地被成功地研发出来^[15]。于是,在复杂性疾病的病因学方面,需要寻找新的突破点。

随着生命科学研究的快速发展,人们逐渐意识到人体实际上是一个由人体本身和共生微生物所组成的一个“共生体”,其中以肠道菌群为数量最多,比人体细胞的数量多10倍左右,而且肠道菌群的基因种类将近330万个,比人类的2.5万个基因多150倍左右^[16]。这样一来,人体就可以被理解为一个新的结构,即人的身体形成了一个容器,装载着大量肠道菌群等微生物。既然生命科学领域的共同主张是“基因型决定表型”,那么,人们就可以自然而然地不仅从人类基因与慢病关系的角度考虑,而且可以从人体共生微生物基因的角度出发,探讨慢病的成因;同时有趣的是,既然人体慢病那么多、那么复杂,而肠道菌群的基因种类又是如此之多,那么,是否可以提出这样的科学假说,即:人类单基因病主要由人类基因(突变)所决定,而人体复杂性疾病主要由人体共生微生物基因为主、联合人类基因为辅而形成的异常所决定。这样的思考模式,完全符合基因型决定表型的已有科学知识,也符合科学逻辑,尤其是慢病的病因学角度说,一旦引入肠道菌群基因型这个复杂变量,显然有可能启发新的思考,同时还有可能很好地回答慢病与环境的关系,因为肠道菌群等微生物本身就是环境里边的重要变量和疾病相关因素。

通过系统地梳理和回顾近年来医学领域的发展,关于微生物与慢病的关系,已有大量文献报道了这些令人意外而有趣的研究,例如2004年Bäckhed等^[17]首次发现肥胖与小鼠的肠道菌群密切相关,2006年Turnbaugh等^[18]报道将肥胖动物的肠道菌群移植给无菌小鼠可以传递肥胖表型;2013年Ridaura等^[19]报道将胖人的肠道菌群移植给无菌小鼠同样可以传递肥胖表型;2013年Fei等^[20]报道从胖人体内分离出阴沟肠杆菌B29并证明其能够向无菌小鼠传递肥胖表型;2015年有研究报道进行粪菌移植时肥胖表型可随着向受体接种胖人的肠道菌群而获得肥胖表型^[21]等。此方面的研究正在如雨后春笋般快速增加^[22-35],指向了这一很有意思的科学假说:肠道菌群所拥有的复杂多样的DNA系统有可能是肥胖这一复杂表型的遗传学基础。这样的假说,显然突破了此前研究肥胖

时主要集中在人体基因的局限性,意味着新的认识的开始。

事实上,肠道菌群与慢病的研究和应用不仅局限于肥胖,目前已有大量文献显示菌群与慢病关系,例如自闭症、抑郁症、脑中风、心脏病等^[36-63],几乎每个月都有新的文献发表,包括将抑郁症患者的肠道菌群移植到无菌小鼠体内重现抑郁表型等,不断地从符合“科赫法则”的角度证明肠道菌群是复杂表型的遗传学物质基础^[20, 64]。金锋等^[65-68]报道了肠道菌群与心理和行为之间的关系,对于揭示包括行为和心理在内的诸多复杂表型的物质基础,从肠道菌群的角度提供了十分有趣的线索。此方面的相关研究报道和综述已经很多,一些书籍也已经出版^[69]。

2 菌心学说的提出与验证

2012年之前,张成岗实验室主要集中于从人类基因与慢病关系的角度进行深入研究,这是此前医学领域惯用的、标准的、常规的研究模式,然而却未能获得真正解决慢病的方案,亦未能触及慢病的真正成因。从2013年开始,结合国际上关于肠道菌群与慢病的快速进展,我们开始冷静地分析和思考,是否有必要系统研究和梳理肠道菌群与慢病的关系,而不是只是单一地、集中精力研究人类基因与慢病的关系。

为此,在确认安全的情况下,采用自身进行直接试验的方式进行研究,结合大量临床检测指标和肠道菌群变化等数据分析,意外发现肠道菌群在人体慢病方面几乎具有决定性的作用,从而提出了重要的科学假说,尤其是饥饿源于菌群,认为胎儿出生后从环境进入人体的肠道菌群由于摄入营养物质和能量进行繁殖的需求,会直接以人体胃肠道黏膜为培养基,通过产生很多酶分解人体胃肠道黏膜获取营养物质,反过来导致人体产生一定程度的炎症反应,被神经免疫内分泌系统识别为饥饿信号,通过迷走神经传递给大脑摄食中枢,从而驱动物体摄食。当人体摄食之后,肠道菌群转而分解消化食物,而不再攻击和破坏人体胃肠道黏膜。这就是提出饥饿源于菌群压力驱动下人体吃饭和摄食的动机所在。换言之,人们之所以每天都需要吃饭,其原始冲动是因为每个人每天都需要使用食物提供给肠道菌群,避免肠道菌群对人体胃肠道黏膜进行攻击和破坏。如果由于不良的生活方式和不健康的饮食习惯导致人体共生的肠道菌群失衡紊乱,出现肠道菌群微生态异常,在日积月累、经年累月的持续刺激过程中,就会逐渐形成诸多慢病的“病根”(即异常的肠道菌群微生态系统),即便是在人体正常进食的情况下,这些异常的肠道菌群也会将食物分解产生异常的代谢产物,加上菌群本身所形成的一些物质例如脂多糖等,通过血液循环进入体内,使得人体长期处于慢病状态,难以得到有效的治疗和改善,从而形成了慢病源于菌群的科学假说,即异常的肠道菌群微生态形成了人体诸多慢病的病根。除非将这些处于紊乱、失衡的肠道菌群微生态进行彻底纠正,慢病的病根才有可能消除,人体才能够恢复健康。这就是菌心说的核心内容之一,对于人体慢病的起源找到了菌群紊乱的科学假说,

同样符合基因型决定表现型的逻辑关系,即在人体慢病起源方面,在复杂疾病尤其是消化、代谢、免疫、内分泌相关疾病的病因学方面,肠道菌群的紊乱占据了更多的权重(例如70%以上甚至更多),而人类基因的突变和异常表达只是由于肠道菌群微生态异常而被动地发生了病理性变化。为此,即可很容易理解为什么近年来大量报道肠道菌群与慢病的相关性,而且反过来还可以理解为什么此前只是从人类基因与慢病这一相对单一的角度进行研究,却迟迟得不到慢病的解决方案的原因了。在药物领域,新药研发策略靶向于人类基因而忽视了肠道菌群微生态^[15]。

在临床考核和验证方面,根据菌心学说的研究思路,设计了一系列重要临床实践,即既然饥饿源于菌群,那么,使用一些天然来源的植物多糖和膳食纤维等不被人体吸收的食物喂饱菌群,理论上就可以减少或消除人体的饥饿感,从而逐渐形成一个新技术即柔性辟谷技术,对于肥胖人群的减重难题,无疑提供了一个直接、便捷的通路,对于长期受到肥胖以及肥胖相关慢病例如“三高”症状困扰的人员,具有重要的现实意义。在多家医院(天津市宝坻区人民医院、河南大学第一附属医院、山西省太原市第二人民医院、广西医科大学第一附属医院、解放军陆军总医院、解放军307医院、京东中美医院等)已经完成的一系列研究表明,利用“柔性辟谷”技术即每天一日三餐使用柔性辟谷饮料(10 g)喂饱菌群消除人体的饥饿感,只喝水、不吃饭,正常工作生活,一周平均生理性减重5 kg,有的人甚至平稳减重10 kg,恢复饮食后身体的多项指标正常甚至比先前肥胖时候的指标更加良好^[70-71],逐渐形成了基于菌心学说和柔性辟谷技术的对于肥胖以及肥胖相关慢病改善作用的新认识,通过对人体肠道菌群进行16S rDNA测序发现,人体肠道菌群的结构在柔性辟谷后发生了非常重要的有益性变化,相关论文近期即将发表。同时,在临床研究过程中发现,导致普通百姓出现亚健康 and 慢病的不良的生活方式和不健康的饮食习惯可以通过针对肠道菌群的靶向甚至精准调理而得到显著改善,有可能为真正解决“管住嘴,迈开腿”的问题,提供了一个科学思路和有效的技术手段,将为“治未病”提供科学依据和安全有效的方法。

3 菌心学说对于人体结构和功能的新理解

菌心学说是在大量科学研究基础上以及自身进行大量体验基础上所形成和发展起来的,指的是就人体而言,除了已知大脑是人体的中心之外,与人体共生存在的微生物即由非人类DNA组成的第二基因组遗传系统,尤其是肠道菌群微生态系统,构成了人体的另外一套复杂的DNA遗传控制系统,终生影响甚至控制着人体的饥饿感、欲望及心理活动,即饥饿源于菌群、欲望源于菌群、心理源于菌群,具体表现为肠道菌群通过赋予人体饥饿感迫使人体摄食而完成吃饭过程。由不良的生活方式和不健康的饮食习惯导致肠道菌群紊乱,会逐渐形成慢病的病根,随着日常生活中一日三餐活

动的持续进行,这些异常的肠道菌群就会不断向人体传递异常的代谢信号,从而导致慢病难以改善和康复。

进一步,菌心学说认为,人们对于不同食物的倾向性与特定种类的肠道菌群的数量和质量异常密切相关,即一个人的饮食习惯被长期甚至终生记录在其肠道菌群的数量和种类之中,反过来通过人的欲望和心理状态体现出来。为此,菌心学说认为人的内心活动即心理活动的物质基础有可能是肠道菌群,而并非传统所认为的只是人脑本身决定了人类心理活动,具体表现在人心即菌群和菌群即人心,故名菌心。因此,总体上而言,菌心学说认为人体是由躯体、菌群(菌心)和人脑组成的“身心脑·三位一体”的结构体系,与以前中医对于人体的宏观(大体)认识及西医对于人体的微观解剖认识不同,认为菌心主导情商、人脑主导智商,而人的身体只是一个为菌心和人脑提供栖息之地、且具有良好自我代谢调控能力的生理空间和生物化学反应的场所。基于此,菌心学说对于揭示慢病起源以及促进人们重新认识人体、生理学、心理学以及意识和精神活动,将提供一个新的视觉。

总体来说,菌心学说中的核心要点即:1) 饥饿源于菌群,2) 菌群饥饿迫使人体吃饭,3) 不良的生活方式和不健康的饮食习惯导致菌群紊乱,4) 紊乱的菌群形成慢病根源,贯穿起来就指向了慢病源于菌群这样的知识链,是菌心学说中的第一部分重要内容;而菌心学说的另外一部分内容则是在此基础上的发展,指的是人类的欲望和心理活动的起源也是肠道菌群,而非来源于人体自身^[2-3],根据近年来文献报道也如是,在菌心学说的思路研究下,不仅有可能陆续揭示肥胖、“三高”、神经系统疾病、免疫相关疾病、内分泌疾病、心脑血管疾病及恶性肿瘤等慢病的病因学,还有可能揭示心理疾病和精神疾病的起源,至少将证明肠道菌群而不仅仅只是人体本身在这些慢病发生发展过程中起了重要作用。为此,针对慢病的防控研究,不仅需要考虑靶向于人体本身,也应该甚至重点考虑靶向于肠道菌群微生态紊乱状态的纠正。只有这样,才有可能摆脱慢病的困扰并获得长期健康受益。

4 菌心学说将促进人菌共生、人菌平衡决定健康的新认识

菌心学说的核心在于提出了饥饿源于菌群的新观点,即人类饥饿感来源于肠道菌群而不是人体自身,甚至人类心理活动的物质基础是肠道菌群,而不一定是人脑本身。这些新观点与当前认识是相左的、具有颠覆性,随着被逐渐证明其正确性,意味着教科书的很多内容需要升级和改写,因此需要大量工作去完善。在菌心学说提出之前,中医领域主张“天人合一”,提出了“阴阳五行学说”和“藏象学说”以及“脏腑理论”等,但是当时由于科技发展所限,尚未有认识到人类基因以及环境中存在大量微生物等科学事实,因此可相当于“医学1.0”版本;西医领域主张人类基因异常导致慢病,虽然认识到了人类基因以及微生物,但是却没有发现饥饿源于

菌群,即没有发现肠道菌群形成了人们人体吃饭的动机,因此可相当于“医学 2.0”版本;而在菌心学说框架下所形成的饥饿源于菌群、人们使用食物喂养肠道菌群防止菌群破坏人体胃肠道(黏膜)、肠道菌群异常(通过导致人类基因异常而)导致慢病的新医学体系^[3],则相当于“医学 3.0”版本,很合理地对应了医学发展过程中的不同阶段,有望进一步完善人们对于慢病的病因学的新认识,促进医学的研究和应用进入快车道,形成科学、有效、安全的慢病防控方案,从而能够更好地为大众健康服务。

5 菌心学说将促进慢病防控大健康时代迅速到来

目前慢病防控是人类亟待解决的问题之一。随着医学科学的发展,以及人们逐渐认识到肠道菌群在慢病中的作用越来越重要甚至具有决定性作用的情况下,菌心学说及相关技术例如柔性辟谷技术有望为实现“2020 年全民健康”目标提供重要的理论依据和技术支撑,不仅从科学思路、而且从技术方案上能够形成控制肥胖及肥胖相关慢病的系列应用。随着越来越多的研究与菌心学说形成一致,从人菌共生、人菌平衡的角度甚至人体和菌群是天生的矛盾统一体这一角度深入探究慢病起源,将人体对于食物的需求之动机归因于肠道菌群对于碳源的需求,不仅在科学思路上是合理可行的,而且在实践应用方面是安全有效的,已经为大量肥胖及“三高”人群带来了直接的健康受益,为后续的广泛应用研究奠定了重要基础。

参考文献 (References)

- [1] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国中医药法[EB/OL]. [2016-12-25]. http://www.npc.gov.cn/npc/xinwen/2016-12/25/content_2004972.htm.
The Standing Committee of the National People's Congress. The law of the People's Republic of China on Chinese medicine[EB/OL]. [2016-12-25]. http://www.npc.gov.cn/npc/xinwen/2016-12/25/content_2004972.htm.
- [2] 张成岗. 当前慢病防控困境迫切呼唤新医学和菌心说[J]. 科技导报, 2015, 33(22): 106-111.
Zhang Chenggang. New medicine and bacteriocentric theory and a revolution in prevention and control of chronic diseases[J]. Science & Technology Review, 2015, 33(22): 106-111.
- [3] 张成岗. 新医学·菌心说·云医院[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2016.
Zhang Chenggang. New medicine, gut flora-centric theory and cloud hospital[M]. Beijing: The Ancient Books Publishing House on Traditional Chinese Medicine, 2016.
- [4] 强伯勤, 方福德. 中国人基因组研究的现在与未来[J]. 生物化学与生物物理进展, 2000, 27(5): 455-460.
Qiang Boqin, Fang Fude. Present and future of Chinese human genome research[J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2000, 27(5): 455-460.
- [5] Bleimann G, Stark E L. Finishing the euchromatic sequence of the human genome[J]. Nature, 2004, 431(7011): 931-945.
- [6] Wang J, Wang W, Li R, et al. The diploid genome sequence of an Asian individual[J]. Nature, 2008, 456(7218): 60-65.
- [7] Butler D. Human genome at ten: Science after the sequence[J]. Nature, 2010, 465(7301): 1000-1001.
- [8] Steinberg M H, 任兆瑞. 地中海贫血: 分子机理的新进展[J]. 国际遗传学杂志, 1983(2): 77-80.
Steinberg M H, Ren Zhaohui. Thalassemia: Recent advances in molecular mechanisms[J]. International Journal of genetics, 1983(2): 77-80.
- [9] 杨仁池, 王鸿利. 血友病[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2007.
Yang Renchi, Wang Hongli. Hemophilia[M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2007.
- [10] Beale E G, Harvey B J, Forest C. PCK1 and PCK2 as candidate diabetes and obesity genes[J]. Cell Biochemistry and Biophysics, 2007, 48(2/3): 89-95.
- [11] Ichimura A, Hirasawa A, Poulain-Godefroy O, et al. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human[J]. Nature, 2012, 483(7389): 350-354.
- [12] Pigeyre M, Yazdi F T, Kaur Y, et al. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity[J]. Clinical Science, 2016, 130(12): 943-986.
- [13] Rafiq S, Anand S, Roberts R. Genome-wide association studies of hypertension: Have they been fruitful[J]. Journal of Cardiovascular Translational Research, 2010, 3(3): 189-196.
- [14] Xu Y, Chen M, Liu C, et al. Association study confirmed three breast cancer-specific molecular subtype-associated susceptibility loci in Chinese Han women[J]. The Oncologist, 2017, 22(8): 890-894.
- [15] 张成岗. 人体微生态尤其是肠道微生态为新药研发提供前所未有的机遇和挑战[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(7): 703-713.
Zhang Chenggang. Human microecology, especially gut microflora provides unprecedented opportunities and challenges for new drug research and development[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2016, 30(7): 703-713.
- [16] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65.
- [17] Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. PNAS, 2004, 101(44): 15718-15723.
- [18] Turnbaugh P J, Ley R E, Mahowald M A, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. Nature, 2006, 444(7122): 1027-1031.
- [19] Ridaura V K, Faith J J, Rey F E, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice[J]. Science, 2013, 341(6150): 1241214.
- [20] Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice[J]. The ISME Journal, 2013, 7(4): 880-884.
- [21] Alang N, Kelly C R. Weight gain after fecal microbiota transplantation [C]. Open Forum Infectious Diseases. Oxford: Oxford University Press, 2015, 2(1): ofv004.
- [22] Ley R E, Backhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology[J]. PNAS, 2005, 102(31): 11070-11075.
- [23] Ley R E, Turnbaugh P J, Klein S, et al. Microbial ecology-Human gut microbes associated with obesity[J]. Nature, 2006, 444(7122): 1022-1023.
- [24] Ley R E. Obesity and the human microbiome[J]. Current Opinion in Gastroenterology, 2010, 26(1): 5-11.
- [25] Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the

- healthy human microbiome[J]. *Nature*, 2012, 486(7402): 207–214.
- [26] Sanz Y, Rastmanesh R, Agostoni C. Understanding the role of gut microbes and probiotics in obesity: How far are we?[J]. *Pharmacological Research*, 2013, 69(1): 144–155.
- [27] Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers[J]. *Nature*, 2013, 500(7464): 541–546.
- [28] Goodrich J K, Waters J L, Poole A C, et al. Human genetics shape the gut microbiome[J]. *Cell*, 2014, 159(4): 789–799.
- [29] Saad M J, Santos A, Prada P O. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance[J]. *Physiology*, 2016, 31(4): 283–93.
- [30] Nova E, de Heredia F P, Gomez-Martinez S, et al. The role of probiotics on the microbiota: Effect on obesity[J]. *Nutrition in Clinical Practice*, 2016, 31(3): 387–400.
- [31] Nehra V, Allen J M, Mailing L J, et al. Gut microbiota: Modulation of host physiology in obesity[J]. *Physiology*, 2016, 31(5): 327–335.
- [32] John G K, Mullin G E. The gut microbiome and obesity[J]. *Current Oncology Reports*, 2016, 18(7): 45.
- [33] Isolauri E, Salminen S, Rautava S. Early microbe contact and obesity risk: Evidence of causality[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016, 63(Suppl1): S3–5.
- [34] Compare D, Rocco A, Sanduzzi Zamparelli M, et al. The gut bacteria-driven obesity development[J]. *Digestive Diseases*, 2016, 34(3): 221–229.
- [35] Martel J, Ojcius D M, Chang C J, et al. Anti-obesogenic and antidiabetic effects of plants and mushrooms[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017, 13(3): 149–160.
- [36] Stock J. Gut microbiota: An environmental risk factor for cardiovascular disease[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2): 440–442.
- [37] Mima K, Nakagawa S, Sawayama H, et al. The microbiome and hepatobiliary-pancreatic cancers[J]. *Cancer Letters*, 2017, 402: 9–15.
- [38] Weber G J, Pushpakumar S, Tyagi S C, et al. Homocysteine and hydrogen sulfide in epigenetic, metabolic and microbiota related renovascular hypertension[J]. *Pharmacological Research*, 2016, 113: 300–312.
- [39] Khan M T, Nieuwdorp M, Bäckhed F. Microbial modulation of insulin sensitivity[J]. *Cell Metabolism*, 2014, 20(5): 753–760.
- [40] Devlin A S, Marcobal A, Dodd D, et al. Modulation of a circulating uremic solute via rational genetic manipulation of the gut microbiota [J]. *Cell Host & Microbe*, 2016, 20(6): 709–715.
- [41] Honour J W. Historical perspective: Gut dysbiosis and hypertension [J]. *Physiological Genomics*, 2015, 47(10): 443–446.
- [42] Al Khodor S, Shatat I F. Gut microbiome and kidney disease: A bidirectional relationship[J]. *Pediatric Nephrology*, 2017, 32(6): 921–931.
- [43] Durgan D J, Ganesh B P, Cope J L, et al. Role of the gut microbiome in obstructive sleep apnea-induced hypertension novelty and significance[J]. *Hypertension*, 2016, 67(2): 469–474.
- [44] Gomez-Arango L F, Barrett H L, McIntyre H D, et al. Increased systolic and diastolic blood pressure is associated with altered gut microbiota composition and butyrate production in early pregnancy novelty and significance[J]. *Hypertension*, 2016, 68(4): 974–981.
- [45] Tilg H, Moschen A R. Microbiota and diabetes: An evolving relationship[J]. *Gut*, 2014, 63(9): 1513–1521.
- [46] Hansen T H, Gøbel R J, Hansen T, et al. The gut microbiome in cardio-metabolic health[J]. *Genome Medicine*, 2015, 7(1): 33.
- [47] Ryan P M, London L E E, Bjorndahl T C, et al. Microbiome and metabolome modifying effects of several cardiovascular disease interventions in apo-E^{-/-} mice[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 30.
- [48] Lopetuso L R, Petito V, Zambrano D, et al. Gut microbiota: A key modulator of intestinal healing in inflammatory bowel disease[J]. *Digestive Diseases*, 2016, 34(3): 202–209.
- [49] Briskey D, Tucker P, Johnson D W, et al. The role of the gastrointestinal tract and microbiota on uremic toxins and chronic kidney disease development[J]. *Clinical and Experimental Nephrology*, 2017, 21(1): 7–15.
- [50] Zabell A, Tang W H W. Targeting the microbiome in heart failure[J]. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 2017, 19(4): 1–12.
- [51] Mielcarz D W, Kasper L H. The gut microbiome in multiple sclerosis [J]. *Current Treatment Options in Neurology*, 2015, 17(4): 1–10.
- [52] Dingemans C, Belzer C, van Hijum S A F T, et al. Akkermansia muciniphila and Helicobacter typhlonius modulate intestinal tumor development in mice[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(11): 1388–1396.
- [53] Nguyen C, Nguyen V D. Discovery of azurin-like anticancer bacteriocins from human gut microbiome through homology modeling and molecular docking against the tumor suppressor p53[J]. *BioMed Research International*, 2016.
- [54] Tao X, Wang N, Qin W. Gut microbiota and hepatocellular carcinoma [J]. *Gastrointestinal Tumors*, 2015, 2(1): 33–40.
- [55] Goel A, Gupta M, Aggarwal R. Gut microbiota and liver disease[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2014, 29(6): 1139–1148.
- [56] Sanduzzi Zamparelli M, Compare D, Coccoli P, et al. The metabolic role of gut microbiota in the development of nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(8): 1225.
- [57] Yamashiro K, Tanaka R, Urabe T, et al. Correction: Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke[J]. *PloS One*, 2017, 12(4): e0176062.
- [58] Dalmasso G, Coughnoux A, Delmas J, et al. The bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumor growth by modifying the tumor microenvironment[J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(5): 675–680.
- [59] Carding S, Verbeke K, Vipond D T, et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease[J]. *Microbial ecology in health and disease*, 2015, 26(1): 26191–26200.
- [60] Trøseid M, Hov J R, Nestvold T K, et al. Major increase in microbiota-dependent proatherogenic metabolite TMAO one year after bariatric surgery[J]. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 2016, 14(4): 197–201.
- [61] Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism[J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 242–249.
- [62] Aron-Wisniewsky J, Clément K. The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2016, 12(3): 169–181.
- [63] Ling Z, Liu X, Cheng Y, et al. Decreased diversity of the oral microbiota of patients with hepatitis B virus-induced chronic liver disease: A pilot project[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 17098.
- [64] Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism[J]. *Molecular Psychiatry*, 2016, 21(6): 786–796.
- [65] 段云峰, 吴晓丽, 金锋. 自闭症的病因和治疗方法研究进展[J]. *中国科学: 生命科学*, 2015, 45(9): 820–844.
- Duan Yunfeng, Wu Xiaoli, Jin Feng. Progress in the etiology and

- treatment of autism[J]. Science of China: Life Sciences, 2015, 45(9): 820-844.
- [66] 罗佳, 金锋. 肠道菌群影响宿主行为的研究进展[J]. 科学通报, 2014, 59(22): 2169-2190.
Luo Jia, Jin Feng. Research progress of intestinal flora affecting host behavior[J]. Science Bulletin, 2014, 59(22): 2169-2190
- [67] 梁姗, 王涛, 胡旭, 等. 微生物与行为和精神疾病[J]. 心理科学进展, 2012, 20(1): 75-97.
Liang Shan, Wang Tao, Hu Xu, et al. Progress in microbiology and behavioral and mental disorders[J]. Advances in Psychological Science, 2012, 20(1): 75-97.
- [68] 胡旭, 王涛, 金锋. 阿尔茨海默病与肠道微生物[J]. 中国科学: 生命科学, 2016, 46(10): 1174-1191.
Hu Xu, Wang Tao, Jin Feng. Alzheimer's disease and intestinal microbiota[J]. Chinese Science: Life Sciences, 2016, 46(10): 1174-1191
- [69] 马丁·布莱泽. 消失的微生物: 滥用抗生素引发的健康危机[M]. 傅贺, 译. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2016.
Martin Blazer. Vanishing microorganism: Health crisis caused by abuse of antibiotics[M]. Fu He, trans. Changsha: Hunan Science and Technology Press, 2016.
- [70] 黄清健, 滕淑珍, 高大文, 等. 灾害救援中柔性辟谷提高救援效率的应急方案[J]. 灾害医学与救援(电子版), 2015, 4(2): 81-85.
Huang Qingjian, Teng Shuzhen, Gao Dawen, et al. Emergency plans of flexible abrosia to raise efficiency in disaster rescue[J]. Disaster Medicine and Rescue(Electronic Edition), 2015, 4(2): 81-85.
- [71] 巩文静, 黄清健, 高大文, 等. 柔性辟谷技术在青年人群体重控制中的应用[J]. 军事医学, 2016, 40(8): 651-656.
Gong Wenjing, Huang Qingjian, GAO Dawen, et al. Application of flexible abrosia for body weight control among youths[J]. Military Medicine, 2016, 40(8): 651-656.

Discovery based on hunger sensation comes from gut flora: Breakthrough in chronic disease prevention and control

ZHANG Chenggang, GONG Wenjing

Beijing Institute of Radiation Medicine, State Key Laboratory of Proteomics, Research Center for the Military Cognitive and Mental Health of PLA, Beijing 100850, China

Abstract Even in nowadays chronic diseases are still an obstacle to the healthy development of human society. It is an urgent need to find a scientific yet effective way to control chronic diseases. Despite the great progress made by life science and modern medicine, the current situation of high incidence of chronic diseases suggests that we should adopt and develop a new, even subversive thinking mode, to rethink the etiology of chronic diseases in order to assist humans to across the gully and health problem of chronic disease. Based on a long-term scientific research, we have obtained some new discoveries, such as "hunger sensation comes from gut flora" and "chronic disease comes from gut flora" on the basis of the formation of "gut flora-centric theory" together with its corresponding technology, which will bring a breakthrough to the chronic disease prevention and health management. In this paper, we will explore this new theory, provide new understanding of the origin of the chronic disease, and propose corresponding strategies and solutions for chronic diseases. Compared with the traditional Chinese medicine based on "harmony between man and nature" and the western medicine that advocates "chronic diseases come from abnormal human genes", our studies emphasize on "abnormal gut flora (caused by human genetic abnormalities) new medical system leading to chronic diseases" under the framework of gut flora-centric theory.

Keywords the gut-flora centric theory; hunger sensation comes from gut flora; chronic disease comes from gut flora; the prevention and control of chronic disease

(责任编辑 田恬)