

人类微生物组发展态势及建议

施慧琳¹, 孙学会², 许丽¹, 徐萍¹, 王玥^{1*}

1. 中国科学院上海生命科学信息中心, 中国科学院上海营养与健康研究所, 上海 200031

2. 复旦大学生命科学学院, 上海 200438

摘要 近年来, 基因组测序与分析技术的进步推动了人类微生物组研究的发展, 进一步解析人体微生物组与全生命周期健康、疾病的发生发展、营养/药物功效发挥的关系, 并由此带来健康与医疗理念的变革。通过全面分析全球人类微生物组发展趋势, 发现当前人类微生物组参考序列解析仍处于起步阶段, 由“普查”人类微生物组的构成与分布逐步扩展到解析特定人群的微生物组。随着研究的深入, 人类微生物组功能的因果机制解析逐渐成为研究重点, 基于人类微生物组重构进行健康干预受到更多关注。中国已经开展了大量人类微生物组基础研究, 在粪菌移植等特定应用方向取得了一定的进展, 但仍面临缺少对大规模人群样本的长期跟踪分析、研究系统性需进一步加强、高价值微生物组重构产品自主创新能力不足、产品开发存在监管漏洞等问题。提出了推动中国人类微生物组发展的政策建议。

关键词 人类微生物组; 结构和功能解析; 健康干预

人类微生物组 (human microbiome) 指生活在人体上的互生、共生和致病的所有微生物及其遗传物质的总和。随着研究的深入, 人类微生物组与人体发育、成长、衰老全生命周期过程, 以及多种疾病发生的密切关系陆续得以揭示, 在疾病治疗、营养干预等方面展现出广阔应用前景, 人类微生物组研究逐渐获得全球的广泛关注。人类微生物组研究迎来了快速发展期, 从解析人类微生物组与健康的关系到基于微生物组重构改善健康不断取得重大

突破。2013年, “我们的微生物, 我们的健康”入选《Science》十大科学突破; 2016年, “人体内部的世界”主题入选《Nature》2017年最受期待的十大科学事件; 2019年, 通过膳食营养干预的方式重构人类微生物组以改善营养不良入选《Science》十大科学突破; 2020年, “解码微生物组”被《Nature》选为2020年最值得关注的技术之一。人类微生物组已成为健康科技和生物医药领域的重要组成部分, 未来也将有望引领健康和医疗理念的变革。

收稿日期: 2020-09-24; 修回日期: 2021-05-19

基金项目: 上海市科技创新行动计划重点项目 (19692105100)

作者简介: 施慧琳, 馆员, 研究方向为生命科学领域情报, 电子信箱: hlshi@sibs.ac.cn; 王玥 (通信作者), 副研究馆员, 研究方向为生命科学领域情报, 电子信箱: wangyue@sibs.ac.cn

引用格式: 施慧琳, 孙学会, 许丽, 等. 人类微生物组发展态势及建议[J]. 科技导报, 2021, 39(14): 92-99; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2021.14.009

1 国际人类微生物组发展态势分析

人类微生物组研究的范畴涉及3个层次:了解人体内微生物的组成,解析人类微生物组与疾病和健康之间的关系以及利用微生物组解决疾病和健康问题。首先,在人体微生物组构成与分布研究中,人类微生物组参考序列解析已广泛开展,研究重心正逐渐由微生物组的“普查”扩展到解析特定人群的微生物组构成,为疾病诊断和治疗提供潜在新靶点。其次,在微生物组与疾病健康关系研究方面,随着研究的深入,人类微生物组的科学价值愈加凸显,现已证实人类微生物组与人体发育、成长、衰老全生命周期过程,以及代谢性疾病、心脑血管疾病、神经系统疾病、免疫系统疾病、癌症等多个类型疾病发生均密切相关,同时也是营养、药物代谢和引起免疫反应的重要载体。在此基础上,现阶段该领域的研究重点正在逐渐过渡到揭示人类微生物组影响人体发育和疾病发生发展的因果机制上。最后,上述研究的推进使得通过重构人类微生物组平衡来解决疾病和健康问题有望成为健康干预的新途径,同时也为药物研发提供了新的视角,给粪菌移植、益生菌类食品和保健品等传统行业带来新的增长点。

1.1 人类微生物组参考序列解析仍处于起步阶段

对人体内微生物进行“普查”和“编目”,构建人类微生物组参考序列是开展微生物组研究的前提。在发展初期即微生物组研究的起步阶段,各国对人体微生物组的解析主要从器官的角度开展,目标是“普查”人类微生物组的构成与分布情况。在这一阶段,许多国家和地区都设立了人类微生物组专项计划,推进人类微生物组参考序列的构建。2007年,美国启动了人类微生物组计划(HMP),计划对300个健康个体的鼻腔、口腔、皮肤、胃肠道和泌尿生殖道5个部位的微生物组进行16s rRNA和宏基因组测序分析,表征健康人群微生物组的组成及分布情况,初步建立人体共生微生物的参考基因组数据库。欧盟于2008年启动了人类肠道宏基因组计划(MetaHIT),专注肠道微生物组的研究,设立了建立人类肠道微生物基因参考目录的目标。

近年来,随着人类微生物组与人体发育、疾病相关性的发现,解析特定人群微生物组的构成,为疾病诊断和治疗提供潜在新靶点成为人类微生物组研究的主要目标。借助队列研究方法,许多国家已经建立了多个不同发育阶段、不同疾病类型人群的微生物组特征数据集,如美国HMP计划二期计划iHMP资助了针对特定疾病的队列研究,发现了怀孕和早产群体、炎症性肠病(IBD)患者、糖尿病患者的微生物组构成特异性差异。同时,一些已经开展的自然人群/专病队列研究也逐渐开始将人类微生物组纳入考察因素,如多国合作开展的青少年糖尿病的环境决定因素队列研究(TEDDY)^[1-2]、荷兰Life Lines队列^[3]、英国Twins UK队列^[4]、以色列个性化营养队列^[5]等。通过这些队列研究,将特定人群的微生物组信息与饮食和生活习惯、健康状况,以及基因组、转录组、蛋白质组、代谢组等多组学数据进行关联分析,进一步研究人类微生物组对人体的影响,推进人类微生物组的应用研究。

人体中的微生物数量是以万亿级进行统计的,其多样性远超人们认知。尽管大规模微生物组参考序列解析研究已经广泛开展,但目前国际上已经完成的工作可能仅是管中窥豹。例如,美国HMP计划构建的微生物参考基因组数据集仅包含2000多种微生物^[6];欧洲生物信息学研究所构建的迄今为止最全面的人类肠道微生物组序列资源也只包括4644种肠道微生物基因组信息^[7]。因此,人类对人体中微生物组的认识刚刚起步,解析人类微生物组的构成仍将是未来很长一段时间内该领域的重要研究任务。

1.2 人类微生物组功能因果机制解析逐渐成为研究重点

解析人类微生物组与人体发育和健康的关系,及相关因果机制是人类微生物组研究的核心内容,随着对健康和疾病人群微生物组构成的了解日趋深入,该领域逐渐成为现阶段国际人类微生物组研究的重点。

在相关性研究方面,首先,人类微生物组影响人体发育、成长、衰老全生命周期过程的研究不断增多。例如,科学家揭示了微生物组与免疫系统的

成熟^[8]和大脑神经发育^[9]密切相关,并发现免疫细胞衰老受微生物组调控^[10]。其次,人类微生物组与疾病关联研究范围进一步拓宽,已有大量研究证实人类微生物组与代谢性疾病、心脑血管疾病、神经系统疾病、免疫系统疾病等各种重大慢性疾病及癌症的发生发展密切相关,将人类微生物组的重要性提升到新的高度。如研究发现了肠道微生物的代谢物氧化三甲胺将影响血小板功能,增加血栓形成风险^[11];肠道中特定种类微生物的分泌物会与 α -突触核蛋白协同作用导致帕金森病的发生^[12]。最后,人类微生物组是营养、药物代谢和引起免疫反应的重要载体,为部分干预措施功效发挥找到了背后深层的分子机制。如,研究发现了生酮饮食抗癫痫作用机制^[13];发现人类微生物组影响药物代谢的关键基因^[14];揭示人类微生物组影响 CpG-寡核苷酸免疫疗法和铂化疗^[15]、PD-L1 免疫疗法^[16-17]、CTLA-4 免疫疗法^[18]等抗癌过程的机制,为药物研发人员开辟了微生物与免疫联合治疗癌症的新思路。

在因果机制性研究方面,由于人体自身系统环境和微生物组的复杂性,加上相关分析技术的局限,例如组学数据分析依赖与数据库已有序列的比对、功能验证动物模型与人体差异较大等,造成了无法识别关键微生物,或是机制研究无法直接从动物类比到人类等问题,当前真正揭示微生物组影响健康的因果机制的研究不多,仅在阴沟肠杆菌与肥胖^[19]、幽门螺杆菌与胃溃疡^[20]、梭状芽胞杆菌与难治性腹泻^[21]等“因果关系”验证中取得关键性证据。因此,未来在获得人类微生物组与健康关联性的基础上,进一步科学求证这种关联的因果性将成为研究重点。

1.3 基于人类微生物组重构实现健康干预受到关注

人类微生物组构成多样性及其与健康关系的揭示,使得通过重构人类微生物组平衡来改善健康受到关注。新发现的人类微生物组关键靶点为药物研发和营养干预措施设计提供了新的视角,带来医疗理念的变革。而人类微生物组与健康关系的进一步厘清也为粪菌移植、益生菌类食品和保健品等具有悠久发展历史的传统行业提供了更多科学依据,为其发展指明了新的方向。

1.3.1 为健康干预提供新靶点

基于新发现的人类微生物组调控关键靶点,设计重构人体内的微生物组,用以治疗疾病,改善人体健康的应用已经起步。干预方式包括3个途径,即功能菌群移植、分子化合物干预和膳食营养干预,目前处于临床试验阶段。

1) 功能菌群移植。功能菌群移植是最直接的人类微生物组干预方式,研究进程最快,利用功能菌群移植治疗肠道感染及炎症性疾病、代谢性疾病、神经系统疾病、癌症、皮肤病等各种疾病的可行性已在多项临床试验中得到验证。美国 Seres Therapeutics Inc、Rebiotix Inc 等多家微生态药物企业也已推出活菌类候选药物,部分候选药物进入临床研究阶段,且有多款产品进入 II 期,少数几款已进入 III 期(表 1)。鉴于该方法技术主体是活的微生物,移植后微生物在体内定植以及作用机制较难摸清,因此,在开发针对更多类型疾病的菌群移植疗法的同时,评估其有效性和安全性将成为近阶段发展的重点。

表 1 进入临床 III 期的活菌类生物药(数据来源:Cortellis 数据库)

研发机构	药物名称	适应症
美国 Seres Therapeutics Inc	SER-109	艰难梭菌感染
美国 AOBiome LLC	B-244	寻常痤疮
美国 Rebiotix Inc	RBX-2660	艰难梭菌感染
瑞典 Infant Bacterial Therapeutics AB	IBP-9414	坏死性小肠结肠炎
美国国家癌症研究所	Lp-299v	移植物抗宿主病

2) 分子化合物干预。分子化合物干预是通过靶向调节人类微生物组结构和代谢,或影响微生物与宿主间相互作用,以达到治疗疾病的目的,其作用分子机制相对明晰,有望在短期内实现成果转化。以美国 Second Genome 为代表的小分子微生物药物研发企业已建成集成微生物组和宿主生物学方法的药物发现平台,基于突出的数据计算和分析能力快速鉴定与人类疾病相关的新型生物分子标志物,筛选新的药物分子来治疗疾病^[23],研发的

小分子微生物生态药物适应症覆盖艰难梭菌感染、炎症性肠病等肠道疾病,尿素循环紊乱、非酒精性脂肪性肝炎等代谢性疾病,自闭症、阿尔兹海默症等神经系统疾病,进展较快的药物已进入临床 II 期阶段(表 2)。随着人类微生物组与癌症免疫治疗疗效相关性研究的深入,以法国 Enterome Bioscience 公司为代表的一批企业已将小分子微生物生态治疗方向进一步拓宽至联合免疫检查点抑制剂等癌症免疫疗法,用于癌症靶向治疗。

表 2 进入临床 II 期的小分子微生物生态药物(数据来源: Cortellis 数据库)

研发机构	药物名称	适应症
美国 Kaleido Biosciences Inc	KB-195, Kaleido Biosciences	尿素循环紊乱、高血氨症
法国 Da Volterra	DAV-132	艰难梭菌感染
美国 Axial Biotherapeutics Inc	AB-2004	自闭症
美国 Second Genome	SGM-1019	非酒精性脂肪性肝炎

3) 膳食营养干预。膳食营养干预作为另一种重构人类微生物组的重要手段,为患者提供了一种常用的、价格低廉的健康干预方案。目前,研究人员已经通过临床试验证明了多种膳食营养搭配方案对于微生物组平衡的调控作用,及其在改善糖尿病等代谢疾病或是解决营养不良问题中的功效。

1.3.2 传统行业获得新的生机

人类微生物组的深入研究为粪菌移植、益生菌类食品和保健品 2 大传统行业提供了更多科学依据,使其获得更多认可和关注。

1) 粪菌移植。在人类微生物组研究的推动下,2013 年粪菌移植疗法首次被写入《美国胃肠病学杂志》发表的《艰难梭菌感染诊断、治疗和预防》临床实践指南^[23],标志着这种疗法已经从“民间偏方”转变为医院的正规疗法。随着微生物组与健康关系研究的深入,其适应症也在不断扩充,已开展了包括艰难梭菌感染、炎症性肠病、自闭症等约 30 种适应症治疗的临床试验^[24]。目前,粪菌移植治疗正在逐步走向医学主流,基于粪菌库的标准化粪菌供应模式正在逐渐形成,目前一些国家已经建成了多个大型粪菌库,如美国的 OpenBiome 和 AdvancingBio 粪菌库、英国的 Taysmount Donor Bank 等。

2) 益生菌类食品和保健品。在传统益生菌类

食品和保健品行业中,人类微生物组研究使益生菌的“功能声称”建立在科学严谨的临床试验评价和循证医学研究基础之上,推动这一已经成熟的行业获得了全新的发展契机。同时,“人体内原有微生物组的多样性会影响摄入益生菌的定殖及功效发挥”这一发现,还进一步推动该行业衍生出个体化产品开发的新型商业模式,益生菌原料行业巨头美国杜邦公司已经开发出 FloraFIT[®]和 HOWARU[®]系列产品,针对不同人群需求提供益生菌产品个体化定制。

2 中国人类微生物组发展现状

2.1 基础研究进展

在人类微生物组研究初期阶段,中国研究团队主要是通过与其他国家/地区合作,参与到国际人类微生物参考基因和基因组构建研究中。例如,华大基因作为唯一非欧盟研究团体参与到 MetaHIT 计划中,与欧洲多国科学家合作,2010 年在《Nature》杂志发表第一个人类肠道微生物基因目录^[25];2014 年,由华大基因主导,多国科学家合作进一步整合了源于美国 HMP 计划、欧洲 MetaHIT 计划、中国糖尿病研究的人类肠道微生物组样本数据,重新

建立了覆盖多个人种的肠道微生物基因目录^[26]。近年来,针对中国人群微生物组参考序列的解析研究已经开始。2012年,华大基因对345名中国人的肠道微生物组进行系统分析,构建II型糖尿病患者肠道微生物基因目录^[27];2014年,浙江大学率先将微生物生态学理论、方法引入肝病临床研究,建立了全球首个中国肝硬化人群肠道微生物基因集;2019年,华大基因研究团队基于培养组学技术,从中国人群肠道微生物组样本中分离获得6000多株肠道菌株,得到1520个高质量微生物基因组草图,构建了可培养基因组的参考数据集^[28]。

与此同时,中国研究人员已经开展了一系列研究,发现了微生物组影响发育及疾病发生发展的分子机制,如揭示肠道菌群通过影响CCR2巨噬细胞分布参与角膜发育的调控^[29];阐述了肠道微生物组-胆汁酸-免疫轴在多囊卵巢综合征发病中的关键作用^[30];发现摄入多样化的膳食纤维,可通过改变微生物组结构而显著改善II型糖尿病患者的胰岛素分泌和胰岛素敏感性^[31]等。中国还在人类微生物组与中药相互作用研究中取得重要进展,例如,证实经方“葛根芩连汤”通过调整肠道微生物组结构以缓解糖尿病^[32];灵芝中抗代谢综合征新药分子GA7多种药理作用机制与肠道微生物组有关。

2.2 重构产品开发进展

中国人类微生物组数据驱动的药物发现平台建设起步相对较晚。当前只有广州知易生物、深圳未知君、广州承葛生物、广州慕恩生物等几家创新企业开展活菌类生物新药的研发,产品开发多处于初期药物发现阶段,适应症集中于肠易激综合征、溃疡性结肠炎等肠道疾病。而在小分子微生物生态药物研发方面,虽然中国海洋大学、中国科学院上海药物研究所与上海绿谷制药有限公司共同研发的国际首个靶向脑-肠轴的阿尔茨海默症治疗新药九期一甘露特钠胶囊(低分子酸性寡糖化合物)已获批上市,不过严格来说,重塑肠道稳态只是为解释该药物如何发挥功效提供了科学证据,药物开发过程并不是从重构肠道微生物组出发,国内目前还未有专注于小分子微生物生态药物研发的创新企业。

在粪菌移植领域,中国在创新技术开发和标准

化服务方面都取得了一定的成绩。2014年,南京医科大学第二附属医院与天津大学合作自主创新全球首套粪菌智能处理系统;2015年,南京医科大学第二附属医院与第四军医大学西京消化病医院联合发起建立了中华粪菌库,其与美国OpenBiome作为全球最大的2个非营利性粪菌库,完成全球超2/3的粪菌移植治疗。中华粪菌库救治的病例大部分是严重的炎症性肠病患者,也包括其他如糖尿病、过敏、癫痫、严重嗜酸性细胞性胃肠炎、肿瘤肠道并发症等复杂疑难疾病。

在益生菌类食品和保健品行业,中国面临缺少自主知识产权益生菌菌株的窘境,原国家卫生计生委发布的《可用于婴幼儿食品的菌种名单》中批准使用的9种益生菌菌株全部来源于国外企业。国内企业当下也已经意识到了相关问题的紧迫性,以科拓恒通、东海药业、交大昂立、光明乳业、娃哈哈为代表的企业,正在开展自主研发来打破依赖进口菌株的限制,并已在益生菌分离筛选、高密度发酵、活性保护等方面取得了技术突破。

3 中国人类微生物组发展建议

3.1 构建反映中国人群特点的人类微生物组参考序列

人类微生物组自身构成复杂程度高,同时受到包括遗传、饮食、环境等多种因素的影响,因此构建能够反映中国人群特点的人类微生物组参考序列是中国研究的一大重点,而相关研究依赖于大规模人群样本支撑。中国已经通过系统设计组建特定人群队列,例如,上海交通大学医学院附属瑞金医院的青少年肥胖-正常体重人群队列^[33]、北京大学第三医院的多囊卵巢综合征队列等,这些队列通过采集人类微生物组构成数据,揭示了特定疾病状态下人类微生物组构成的特征,不过相关研究与国际上例如美国iHMP计划资助的专项研究相比尚存在队列规模较小、随访周期短、研究较为分散、只能反映地区特征等问题。

建议建立大型专项微生物组研究队列,在保证队列的样本规模、随访周期和地域覆盖范围的基础

上,开展中国不同性别、不同年龄、不同健康状态人群的微生物组组成研究,以获得中国人群的微生物组特征。同时,建议在中国已开展的多个大型自然人群和专病队列研究中,协调加入微生物组考察指标,为中国人群微生物组参考序列构建提供数据。

3.2 加强人类微生物组研究的系统性,回答研究重点问题

厘清人类微生物组影响人体健康的因果机制是人类微生物组研究的重点任务,这依赖于贯穿群体样本收集、微生物组构成解析、数据关联与功能挖掘、因果机制分析多个关键环节的系统性研究工作。当前高校、科研院所、医院等机构已经有多个团队开展人类微生物组研究,但是缺乏对人类微生物组研究的整体规划和引导,研究团队规模小且分散,研究深度和质量有待进一步提升。近10年,《Cell》《Nature》《Science》等期刊上刊登的人类微生物组的文章数量从2010年的14篇上升至2019年的59篇,其中中国每年发表论文1~2篇。

建议设立人类微生物组长期专项资助计划,支持高校、科研院所、医院协同开展研究,针对特定的健康问题,从同一套样本出发,逐个解析人类微生物组研究关键环节的疑问,真正摸清其中的因果机制。同时,建议根据人类微生物组研究特点、研究范围,通过设置重点实验室、优秀团队培育计划、一流学科建设等举措,系统设计、引进、培养相关研究团队,进一步打造可进行系统化深度挖掘和利用人类微生物组功能的人才队伍体系。

3.3 打破技术壁垒,开发具有自主知识产权的人类微生物组重构产品

很多研究已经证实益生菌等人类微生物组重构产品的功效发挥存在人群特异性,但当前全球益生菌原料供应方面呈现寡头垄断格局,由美国杜邦、丹麦科汉森主导,中国面临缺少自主知识产权益生菌菌株的窘境,原国家卫生计生委发布的《可用于婴幼儿食品的菌种名单》中批准使用的9种益生菌菌株全部来源于国外企业。因此,中国亟需突破从国外直接进口高价值重构产品的产业模式,研发符合中国人群特点的产品。

建议加大国家对科技创新企业的支持力度,提

供资金支持相关企业搭建微生态药物发现平台、益生菌菌株开发平台,鉴定获得作用机制明确的候选药物或益生菌菌株,形成丰富的产品研发管线。同时,建议加强科研院所与企业的合作,加速人类微生物组科研成果的临床应用转化。

3.4 制定统一的质量标准和监管规范,规范新产品上市应用

人类微生物组相关疾病治疗和健康改善的细分产业发展已进入快车道,标准化和个体化发展引领粪菌移植、益生菌类食品和保健品等传统行业获得新的生机,微生态新药也有望在未来几年内获得批准并进入市场。但是,中国相关产品开发尚存在监管漏洞,以活菌类生物药物为例,在1990—2010年已经批准了几十种该类型药物,如培菲康、妈咪爱、常立宁等,但获批药物多为非处方药物,适应症大多是笼统的急慢性腹泻,与美国食品药品监督管理局(FDA)对于活菌类生物药物的定义(即“包含活的微生物如一些细菌,并能够起到预防、治疗或治愈某种疾病”)有较大区别。当前,对于这类以活体微生物为主体,较难开展药物代谢和效应动力学测试的产品,中国尚未出台明确的注册申报指南和质量控制标准,指导相关企业的研发和注册,制约了该行业健康有序发展。因此,应前瞻性的制定行业监管规范,引导相关行业健康可持续发展。

建议加强各部门的协同,制定统一的人类微生物组相关食品/药品术语,解决产品专业分类不够明晰的问题。同时,尽快制定相关监管规范、实施细则和标准,促进新产品的规范应用,激发相关研发机构的对原创产品投入的积极性。

参考文献(References)

- [1] Stewart C J, Ajami N J, O'Brien J L, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study[J]. *Nature*, 2018, 562(7728): 583-588.
- [2] Vatanen T, Franzosa E A, Schwager R, et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study[J]. *Nature*, 2018, 562(7728): 589-594.
- [3] Tigchelaar E F, Zhernakova A, Dekens J A M, et al. Cohort profile: LifeLines DEEP, a prospective, general popu-

- lation cohort study in the northern Netherlands: Study design and baseline characteristics[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(8): e006772.
- [4] Goodrich J K, Waters J L, Poole A C, et al. Human genetics shape the gut microbiome[J]. *Cell*, 2014, 159(4): 789–799.
- [5] Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses[J]. *Cell*, 2015, 163(5): 1079–1094.
- [6] Human Microbiome Project. Microbial Reference Genomes [EB/OL]. [2020-08-20]. https://www.hmpdacc.org/hmp/reference_genomes/reference_genomes.php.
- [7] Almeida A, Nayfach S, Boland M, et al. A unified catalog of 204938 reference genomes from the human gut microbiome[J]. *Nature Biotechnology*, 2021, 39(1): 105–114.
- [8] Mazmanian S K, Liu C H, Tzianabos A O, et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system[J]. *Cell*, 2005, 122(1): 107–118.
- [9] Stephen M C, Michael S, Premysl B. The interplay between the intestinal microbiota and the brain[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2012, 10: 735–742.
- [10] Zhang D C, Chen G, Manwani D, et al. Neutrophil ageing is regulated by the microbiome[J]. *Nature*, 2015, 525(7570): 528–532.
- [11] Zhu W, Gregory J C, Org E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk[J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111–124.
- [12] Sampson T R, Debelius J W, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of parkinson's disease[J]. *Cell*, 2016, 167(6): 1469–1480.
- [13] Olson C A, Vuong H E, Yano J M, et al. The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet[J]. *Cell*, 2018, 173(7): 1728–1741.
- [14] Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, et al. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes[J]. *Nature*, 2019, 570(7762): 462–467.
- [15] Iida N, Dzutsev A, Stewart C A, et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment[J]. *Science*, 2013, 342(6161): 967–970.
- [16] Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 104–108.
- [17] Gopalakrishnan V, Spencer C N, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 97–103.
- [18] Vétizou M, Pitt J M, Daillère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1079–1084.
- [19] Fei N, Zhao L P. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germ-free mice[J]. *The ISME Journal*, 2013, 7(4): 880–884.
- [20] Warren J R, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis[J]. *Lancet*, 1983, 321(8336): 1273–1275.
- [21] Walter J, Armet A M, Finlay B B, et al. Establishing or exaggerating causality for the gut microbiome: Lessons from human microbiota-associated rodents[J]. *Cell*, 2020, 180(2): 221–232.
- [22] 施慧琳, 王玥, 苏燕, 等. 人类微生物组产业发展态势及建议[J]. *中国生物工程杂志*, 2019, 39(6): 97–103.
- [23] Surawicz C M, Brandt L J, Binion D G, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2013, 108(4): 478–498.
- [24] 张发明, 张婷. 从粪菌移植到菌群移植[J]. *科学通报*, 2019, 64(3): 285–290.
- [25] 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.
- [26] Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome[J]. *Nature Biotechnology*, 2014, 32(8): 834–841.
- [27] Qin J J, Li Y R, Cai Z M, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 55–60.
- [28] Zou Y, Xue W, Luo G, et al. 1520 reference genomes from cultivated human gut bacteria enable functional microbiome analyses[J]. *Nature Biotechnology*, 2019, 37(2): 179–185.
- [29] Wu M, Liu J, Li F, et al. Antibiotic-induced dysbiosis of gut microbiota impairs corneal development in postnatal mice by affecting CCR2 negative macrophage distribution[J]. *Mucosal Immunology*, 2020, 13: 47–63.
- [30] Qi X, Yun C, Sun L, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome [J]. *Nature medicine*, 2019, 25(8): 1225–1233.

- [31] Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes[J]. *Science*, 2018, 359(6380): 1151–1156.
- [32] Xu J, Lian F, Zhao L, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula[J]. *Isme Journal*, 2015, 9(3): 552–562.
- [33] Liu R X, Hong J, Xu X Q, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention[J]. *Nature Medicine*, 2017, 23(7): 859–868.

Development trends of human microbiome and some suggestions

SHI Huilin¹, SUN Xuehui², XU Li¹, XU Ping¹, WANG Yue^{1*}

1. Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China
2. School of Life Sciences Fudan University, Shanghai 200438, China

Abstract In recent years, the advances in the new generation genomic sequencing and bioinformatics technologies have pushed forward the development of the human microbiome research. The relationships between the human microbiome and the whole life cycle health, the occurrence and the development of diseases and the function of the nutrition or the medicine have been further explored, which brings changes in the health and medical concepts. Based on a comprehensive analysis of the global human microbiome development trends, it is found that the human microbiome reference sequence analysis is still in progress, and its emphasis has shifted from the census of the composition and the distribution of the human microbiome to the analysis of the composition of the microbiome of specific populations. The analysis of the causal mechanism gradually becomes the focus of the research, meanwhile the health interventions based on the reconstruction of the human microbiome have ushered in new insights. A large number of basic researches were carried out in China on the human microbiome, and great achievements were made in specific applications, such as the fecal bacteria transplantation. However, some problems remain to be solved, such as the lack of long-term tracking and analysis of large-scale population samples, the lack of systematic research work, the insufficient independent innovation capabilities of the high-value reconstruction products, as well as some regulatory loopholes in the product development. On this basis, some feasible policy recommendations are put forward for the future development of the human microbiome in China.

Keywords human microbiome; structure and function analysis; health intervention ●



(责任编辑 徐丽娇)