

2021年人类微生物组研究热点回眸

施慧琳, 徐萍, 王玥*

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

摘要 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。近年来,人类微生物组研究加速推进,研究内容愈加广泛和深入,其科学意义愈加凸显,被视作“人体的另一个器官”。从人类微生物组的组成和分布特征、在全生命周期中的作用、与疾病发生发展的关系、对营养代谢和药物功能的影响、基于微生物组重构的疗法开发等方面回顾了2021年人类微生物组研究领域的热点进展。

关键词 人类微生物组;组成和分布特征;健康;重构疗法开发

人类微生物组(human microbiome)是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。限于传统微生物分离培养技术,人类对体内的微生物认识初期停留于可培养的微生物。直到1998年,宏基因组技术的出现,打破了微生物组研究需要纯培养的局限,人类微生物组的研究进程大踏步前进。近年来,随着研究的深入,人类微生物组的科学意义愈加凸显,其与人体发育、成长、衰老全生命周期过程,以及各种类型疾病的发生发展密切相关,同时也是营养、药物代谢和引起免疫反应的重要载体。相关研究进步也使得其

应用价值得到进一步提升,在疾病预警预测、靶向药物研发、营养精准干预等方向展现出可观的应用前景,为药物研发和疾病治疗策略提供新的视角,推动营养干预的个体化发展,给传统营养食品行业带来新的发展增长点。总体来看,当前,人类微生物组研究主要集中在人类微生物组的组成和分布特征、在全生命周期中的作用、与疾病发生发展的关系、对营养代谢和药物功能的影响,以及基于微生物组重构的疗法开发等。本文将从以上几个方面出发,介绍2021年人类微生物组研究领域的进展,总结该领域的热点方向。

收稿日期:2021-12-30;修回日期:2022-01-04

作者简介:施慧琳,馆员,研究方向为生命科学情报,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情报,电子信箱:wangyue@sibs.ac.cn

引用格式:施慧琳,徐萍,王玥. 2021年人类微生物组研究热点回眸[J]. 科技导报, 2022, 40(1): 113-120; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857. 2022.01.006

1 人类微生物组的组成和分布特征

融入生态学理念探索微生物群体的动态变化和组成逐渐成为微生物组研究重要手段。人体内约有自身细胞数量 10 倍、基因数量 100 倍的共生微生物,定植于胃肠道、口腔、皮肤、泌尿生殖道等组织器官,研究发现其组成受到宿主遗传^[1]、饮食、药物摄入等因素影响,也与微生物彼此之间的相互作用密切相关。因此,在对人体内微生物进行普查编目的基础上,融入生态学理念探索微生物群体的动态变化和组成将为更好地理解微生物组与宿主、不同微生物之间的互作铺平道路。2021 年,美国波士顿儿童医院通过分析 178 名早产儿前瞻队列中,每个婴儿出生后前 6 周肠道菌群中细菌、真菌和古菌绝对丰度的动态变化,结合生态模型以及体外和体内验证实验,揭示了特定微生物-微生物相互作用在塑造宿主微生物组组成中的中心作用,为有针对性地微生物组干预奠定重要基础^[2]。

探索不同人群的人类微生物组构成的共性特征和个体化差异越发受到关注,并具有一定的现实意义。首先,特定人群微生物组的构成特征解析为疾病诊断和治疗提供了潜在新靶点。美国系统生物学研究所通过对年龄在 18~101 岁之间人群的肠道微生物组、表型和临床数据进行分析,发现肠道微生物组组成的独特性可作为健康衰老的标志,并用于预测生存情况^[3]。意大利特伦托大学系统收集了 1098 个个体的微生物组、饮食习惯和心脏代谢血液标志物数据,证实微生物组与特定食物和饮食直接相关,且可以用来预测包括空腹和餐后血糖、血脂和炎症指数等一系列心脏代谢血液标志物水平,关系到肥胖、糖尿病和心血管疾病等发病风险^[4]。其次,微生物组构成的个体化差异为个体识别提供重要依据。荷兰格罗宁根大学医学中心基于 Lifelines-DEEP 队列,历时 4 年追踪分析了 338 人的肠道微生物组相关数据,发现肠道微生物组成因人而异并长期保持稳定,进而利用这一特征针对性地开发了肠道微生物指纹算法,可用于准确个体识别^[5]。以色列魏茨曼科学研究所分析了 997 名健康个体对 244000 种源自肠道微生物、致病菌、益生

菌的肽抗原的血清抗体反应,发现了广泛的个体特异性应答以及与年龄和性别相关的共同应答,揭示个体对微生物的抗体反应比微生物物种丰度指标更加稳定,可作为人体免疫指纹^[6]。

2 人类微生物组与人体发育、成长、衰老全生命周期过程

近年来,已有多项研究证实人类需要微生物来支持人体的发育和成熟,并激活和维持免疫系统和新陈代谢的稳定性。生命早期和晚年时期的微生物组研究是现阶段的热点方向。

2021 年,关于生命早期阶段微生物组对发育和健康影响的认识更加深刻,回答了关于微生物组对出生前胎儿免疫系统建立,以及婴儿时期免疫系统发育的影响及其分子机制等关键问题。新加坡科技研究局利用 16S rRNA 测序分析了胎儿多个器官中的微生物,鉴定出包括葡萄球菌和乳杆菌在内的几种活菌株,并证实这些菌株能够在体外诱导胎儿肠系膜淋巴结中的记忆 T 细胞活化,相关发现支持关于微生物暴露在胎儿免疫系统启动中发挥关键作用的观点^[7]。美国内布拉斯加大学揭示了婴儿时期双歧杆菌影响免疫系统发育的分子机制,发现双歧杆菌通过分解人乳寡糖(HMOs)激活色氨酸代谢通路,增加了吲哚-3-乳酸表达,从而促进了 β 干扰素(IFN- β)的表达,诱导 T 细胞分泌调节性因子半乳糖凝集素-1,进而维护肠道以及外周免疫系统稳态,抑制过度免疫反应的发生^[8]。

人类微生物组与老年健康关系的研究持续推进,相关分子机制获得揭示。日本庆应义塾大学医学院鉴定发现百岁老人体内富集了一组独特的微生物,可以促进 isoLCA、3-oxoLCA、3-oxoalloLCA 和 isoalloLCA 等各种次级胆汁酸石胆酸(LCA)衍生物的产生,提示通过调整胆汁酸代谢抑制肠道病原体生长而促进长寿的可能性^[9]。

3 人类微生物组与疾病发生发展

2021 年,人类微生物组与疾病关联研究进一

步推进,大量研究探索了人类微生物组与神经系统疾病、代谢性疾病、免疫系统疾病、癌症、肠道疾病等多种类型疾病发生发展的关联性,找到了发挥关键作用的微生物群体或菌株,揭示了相关代谢、免疫调节的分子机理。但同时,仍然可以看到由于人体自身系统环境^[10]和微生物组的复杂性,功能验证动物模型与人体存在差异等原因,关于这种关联的因果联系有待进一步深入考察。

在神经系统疾病研究方面,人类微生物组与社交行为是否有关,研究人员给出了不同的结论。美国贝勒医学院发现 *Cntnap2* 基因敲除小鼠(模拟神经发育障碍)的社会行为表型由肠道微生物组介导,并揭示了特定的微生物干预(给予罗伊氏乳杆菌)能够通过调控四氢生物蝶呤 BH4 合成路径改善小鼠社交行为异常^[11]。美国加州理工学院揭示肠道微生物组能够抑制小鼠下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的激活,通过介导大脑中应激反应神经元影响社会行为^[12]。而在澳大利亚昆士兰大学的一项研究中则发现,自闭症诊断与肠道微生物组之间的直接关联极其有限,自闭症儿童肠道微生物组多样性减少是因为自闭症有关的饮食偏好所致,而不是微生物组差异导致了自闭症^[13]。该研究也提示关于微生物组是否是自闭症的一个主要驱动因素,还需更多因果证据。

在代谢性疾病研究方面,特定菌株的作用机制获得进一步揭示。韩国国立首尔大学在小鼠模型中揭示了 Akk 菌通过分泌 P9 蛋白改善宿主肥胖和葡萄糖稳态的关键机制,为开发代谢性疾病的治疗药物提供了新的靶标^[14]。比利时鲁汶大学从人体肠道中分离培养出来的一种新的产丁酸细菌 *Dysosmobacter welbionis* J115^T,并在小鼠模型中发现补充该菌株能够部分抵消饮食引起的肥胖发展、脂肪增加、胰岛素抵抗和白色脂肪组织肥大和炎症,揭示其能够增加棕色脂肪组织线粒体数量和非颤抖性产热进而发挥相关作用,提示该菌株在肥胖和相关代谢性疾病治疗中的潜在应用^[15]。北京大学姜长涛团队揭示了肠缺氧诱导因子 HIF-2 α 通过乳酸影响普通拟杆菌/扭链瘤胃球菌-胆汁酸-脂肪 TGR5 信号通路抑制白色脂肪产热的新机制,为肥

胖及相关代谢性疾病的防治提供了菌源新靶点及干预新策略^[16]。

在免疫系统疾病研究方面,人类微生物组介导免疫反应的分子机制获得更多的揭示。美国国立卫生研究院发现,在接受联合抗逆转录病毒疗法治疗后 2 年内,HIV 感染者体内易位的微生物组组成发生快速动态变化,并影响血浆细胞因子水平,阐明易位的微生物组组成影响全身炎症,进而影响 CD4 T 细胞的恢复,决定 HIV 感染治疗结果^[17]。美国布莱根妇女医院揭示,LAMP1+TRAIL+星型胶质细胞能通过 TRAIL-DR5 信号传导诱导 T 细胞凋亡来限制中枢神经系统炎症,并发现 TRAIL 的表达由脑膜自然杀伤细胞产生的干扰素 γ (IFN γ)驱动,而 IFN γ 表达由肠道微生物组调节^[18]。美国德州大学西南医学中心揭示肠道微生物组协同生物钟协调肠道先天性免疫的昼夜节律,发现抗微生物蛋白的节律性表达是由分节丝状细菌上皮附着日节律驱动的,而这种节律性附着则是由生物钟通过控制进食节律来驱动^[19]。此外,关于人类微生物组与适应性免疫关系的研究取得进展,旨在更好地回答免疫系统如何在有效应对病原微生物入侵的同时,还与体内的共生微生物维持平衡的问题。美国康奈尔大学发现,小鼠和人类肠道中的共生真菌白色念珠菌可以诱导抗真菌免疫球蛋白 G(IgG)的产生,进而防止致病性白色念珠菌或耳念珠菌感染,并揭示先天性免疫调控因子 CARD9,以及 CARD9⁺CX3CR1⁺巨噬细胞在 IgG 产生过程中起到至关重要的作用^[20]。美国犹他大学医学院发现,白色念珠菌诱导产生的免疫球蛋白 A(IgA)主要靶向并抑制具有粘附和侵袭作用的致病性菌丝,证实适应性免疫抑制有害的真菌效应物,促进宿主与真菌的共生^[21]。另外,瑞士伯尔尼大学在小鼠模型中也阐明 IgA 能识别并采取包括限制碳源摄取、运动等方式特异性地限制体内微生物的生长,调控肠道中的微生物平衡^[22]。

在癌症研究方面,越来越多证据表明微生物组与宿主抗癌免疫反应相关,为癌症免疫治疗提供新的靶点。以色列魏茨曼科学研究所发现黑色素瘤细胞表面有近 300 种来自 41 种不同微生物的肽,可

由人类白细胞抗原(HLA)分子提呈,引发T细胞免疫反应,深入揭示了微生物影响免疫系统激活和治疗反应的机制^[23]。美国国家癌症研究所揭示微生物组产生的STING激动剂引起肿瘤微环境重编程,通过诱导肿瘤内单核细胞产生I型干扰素(IFN-I),从而调控巨噬细胞极化并影响自然杀伤细胞与树突状细胞互作,增强抗肿瘤免疫^[24]。美国康奈尔大学揭示,3型天然淋巴细胞(ILC3)失调通过改变支持I型免疫反应的微生物群定植以促进结直肠癌的进展和免疫治疗抵抗^[25]。除了对免疫系统的影响,瑞士提契诺大学的一项研究还发现了肠道微生物通过参与雄激素的合成影响前列腺癌发展的机制^[26]。

在肠道疾病研究方向,多项研究揭示微生物通过改变宿主代谢影响自身定植的关键分子机制。例如,研究证实在艰难梭菌毒素介导的结肠炎发生期间,宿主将产生更多山梨糖醇,而艰难梭菌进一步对山梨糖醇的利用使其更好地在宿主肠道内定植^[27];肠道致病菌感染可改变宿主胆汁酸代谢,促进牛磺酸利用微生物的增殖,更多地将牛磺酸转化为硫化物,从而抑制致病菌的呼吸作用,提升对致病菌的抵抗力^[28];肠杆菌科细菌能够利用凋亡的肠上皮细胞所释放的营养物质来促进自身生长,从而建立在宿主肠道内的定植优势^[29]。另外,关于微生物组影响炎症性肠病发展的机制研究也取得新的进展,美国华盛顿大学医学院鉴定发现汉斯德巴氏酵母菌(*Debaryomyces hansenii*)是阻碍肠黏膜损伤愈合的关键微生物^[30]。

4 人类微生物组与营养、药物功能发挥

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,通过人类微生物组的相关研究,为部分疾病的干预措施效果差异找到了深层的分子机制。

2021年,研究人员进一步探讨了关于地中海饮食、热量限制饮食、高脂饮食、高纤维和发酵食品等不同饮食干预与微生物组互作,进而影响健康的机制。美国哈佛大学陈曾熙公共卫生学院揭示,地

中海饮食对心脏代谢健康的保护性作用取决于微生物组成,特别是对 *Prevotella copri* 丰度低的人群来说更加有效^[31]。德国柏林夏里特医学院发现,热量限制饮食会导致肠道微生物组成发生变化,体重下降与致病菌艰难梭菌富集和营养吸收受损有关,强调了饮食-微生物组相互作用在调节宿主能量平衡方面的重要性^[32]。美国范德比尔特大学医学中心揭示,高脂饮食会损害小鼠结肠上皮细胞线粒体的功能,破坏结肠上皮表面缺氧状态,促进大肠杆菌的生长以及对胆碱的分解,最终导致有害代谢物氧化三甲胺水平的升高^[33]。美国斯坦福大学揭示了饮食-微生物组-免疫轴之间的联系,发现高纤维食品未显著改变微生物组多样性,但增加了微生物组编码的用于降解聚糖的碳水化合物活性酶的表达,发酵食品可增加微生物组多样性并降低炎症标志物水平^[34]。西北农林科技大学证实,高纤维饮食通过肠脑轴减轻母亲肥胖引起的后代认知和社会功能障碍^[35]。

微生物组与药物相互作用研究持续推进,提供更多证据证明肠道微生物可通过生物转化影响药物药效的发挥,反之药物摄入及体内积累也会对肠道微生物组成造成影响。美国普林斯顿大学发现,人类肠道和口腔微生物组来源的阿卡波糖激酶可以选择性地磷酸化抗糖尿病药物——阿卡波糖,导致其失活^[36]。欧洲分子生物学实验室绘制常见药物与肠道微生物相互作用图谱,发现一些药物可以在微生物中发生积累,在降低药物有效性的同时,改变微生物代谢功能进而影响群落组成^[37]。

5 人类微生物组重构疗法开发

通过重构人类微生物组平衡来改善健康受到进一步关注。目前,微生态药物研发整体处于药物发现和临床试验阶段。2021年,美国Rebiotix公司研发的RBX2660^[38]和Seres Therapeutics公司研发的SER-109^[39]的3期临床试验进展顺利,距离上市又迈进了一步。粪菌移植在疾病治疗中的应用范围不断拓宽,截至2021年底,全球共开展粪菌移植临床试验427项,适应症包括艰难梭菌感染、溃疡

性结肠炎、克罗恩病等肠道疾病,肥胖、糖尿病等代谢性疾病,帕金森病、自闭症等神经系统疾病,非小细胞肺癌、黑色素瘤等癌症等。

与此同时,越来越多的研究证实,肠道微生物组影响癌症免疫治疗疗效,其分子机制的研究取得进展,由此也引发了关于微生物组重构和癌症免疫治疗联合疗法开发的热潮。2021年,美国德州大学安德森癌症中心发现,肠道微生物组特征能够预测针对CTLA-4和PD-1这2个靶点的联合免疫检查点阻断疗法(CICB)的有效性和不良反应发生率,揭示肠道拟杆菌丰度升高可作为预测CICB不良反应的生物标志物,并证实肠道微生物组通过上调黏膜中的白介素-1 β 介导CICB诱导肠道毒性^[40]。美国Scripps研究所发现,特定肠球菌属细菌能增强小鼠肿瘤模型抗PD-L1免疫治疗的疗效,这类肠球菌能够分泌NlpC/p60肽聚糖水解酶SagA同源物,从而获得具有免疫活性的胞壁肽,改善免疫治疗应答^[41]。清华大学揭示,肠道微生物代谢产物丁酸盐可通过ID2依赖的方式增强CD8⁺T细胞的免疫应答,从而提高抗肿瘤药物的疗效^[42]。在相关研究基础上,微生物组重构和癌症免疫治疗联合疗法开发受到更多关注,2021年2月,《Science》同期发表的2篇文章^[43-44]中,首次通过人体临床试验评估免疫检查点抑制剂和粪菌移植联合疗法(CPI-FMT)在治疗晚期黑色素瘤患者中的安全性和可行性,发现部分患者能从中获益。另外已有包括英国4D Pharma、法国Enterome Bioscience等8家企业开启了微生态药物与免疫检查点抑制剂联用进行疾病治疗的临床试验^[45]。

靶向调控肠道微生物组组成的营养干预措施在健康改善中的重要作用进一步得到临床证据支持。2019年,美国华盛顿大学医学院Jeffrey Gordon团队开展了一项研究,利用由鹰嘴豆、香蕉、大豆和花生粉组成的补充剂(MDCF-2)调节肠道微生物组成以纠正营养不良,该项研究为解决营养不良问题找到了一种常用的、负担得起的、文化上可接受的干预方案^[46],该成果也入选了《Science》评选的“年度十大科学突破”。2021年,该团队又发布了MDCF-2补充剂作用的持续跟踪结果,发现MD-

CF-2能够促进与骨骼生长和神经发育相关的蛋白质表达,并使营养不良儿童的肠道菌群得到更完整的修复,这为MDCF-2作为中度急性营养不良儿童的膳食补充剂提供了更多临床证据支持^[47]。

6 结论

2021年,人类微生物组研究聚焦解决两大关键科学问题,即了解人体内微生物的组成以及解析人类微生物组功能。一方面,融合生态学理念,解析人体内微生物组组成、动态变化,以及扰动原因是人类微生物组研究的基础,随着研究的推进,特定人群微生物组特征解析为疾病诊断和治疗提供了潜在新靶点,微生物组构成的个体化差异也为个体识别提供重要依据。另一方面,解析人类微生物组功能及相关因果机制是人类微生物组研究的核心内容,其中关联性研究获得更多分子机制证据支持,因果性机制仍有待进一步研究考证。与此同时,在回答两大关键科学问题基础上,通过重构人类微生物组平衡来改善健康越发受到关注,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,并已获得临床证据支持。

参考文献(References)

- [1] Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition[J]. *Nature Genetics*, 2021, 53(2): 156-165.
- [2] Rao C T, Coyte K Z, Bainter W, et al. Multi-kingdom ecological drivers of microbiota assembly in preterm infants[J]. *Nature*, 2021, 591(7851): 633-638.
- [3] Wilmanski T M, Diener C, Rappaport N, et al. Gut microbiome pattern reflects healthy ageing and predicts survival in humans[J]. *Nature Metabolism*, 2021, 3(2): 274-286.
- [4] Asnicar F, Berry S E, Valdes A M, et al. Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1098 deeply phenotyped individuals[J]. *Nature Medicine*, 2021, 27(2): 321-332.
- [5] Chen L M, Wang D M, Garmaeva S, et al. The long-term genetic stability and individual specificity of the human

- gut microbiome[J]. *Cell*, 2021, 184(9): 2302–2315.
- [6] Vogl T, Klompus S, Leviatan S, et al. Population-wide diversity and stability of serum antibody epitope repertoires against human microbiota[J]. *Nature Medicine*, 2021, 27(8): 1442–1450.
- [7] Mishra A, Lai G C, Yao L J, et al. Microbial exposure during early human development primes fetal immune cells[J]. *Cell*, 2021, 184(13): 3394–3409.
- [8] Henrick B M, Rodriguez L, Lakshmikanth T, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life [J]. *Cell*, 2021, 184(15): 3884–3898.
- [9] Sato Y, Atarashi K, Plichta D R, et al. Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians[J]. *Nature*, 2021, 599(7885): 458–464.
- [10] Wu S C, Jiang P Z, Zhao X M, et al. Treatment regimens may compromise gut-microbiome-derived signatures for liver cirrhosis[J]. *Cell Metabolism*, 2021, 33(3): 455–456.
- [11] Buffington S A, Dooling S W, Sgritta M, et al. Dissecting the contribution of host genetics and the microbiome in complex behaviors[J]. *Cell*, 2021, 184(7): 1740–1756.
- [12] Wu W L, Adame M D, Liou C W, et al. Microbiota regulate social behaviour via stress response neurons in the brain[J]. *Nature*, 2021, 595(7867): 409–414.
- [13] Yap C X, Henders A K, Alvares G A, et al. Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations[J]. *Cell*, 2021, 184(24): 5916–5931.
- [14] Yoon H S, Cho C H, Yun M S, et al. Akkermansia muciniphila secretes a glucagon-like peptide-1-inducing protein that improves glucose homeostasis and ameliorates metabolic disease in mice[J]. *Nature Microbiology*, 2021, 6(5): 563–573.
- [15] Roy T L, Hase E M D, Hul M V, et al. Dysosmobacter welbionis is a newly isolated human commensal bacterium preventing diet-induced obesity and metabolic disorders in mice[J/OL]. *Gut*, 2021, doi: 10.1136/gutjnl-2020-323778.
- [16] Wu Q, Liang X Y, Wang K, et al. Intestinal hypoxia-inducible factor 2 α regulates lactate levels to shape the gut microbiome and alter thermogenesis[J]. *Cell Metabolism*, 2021, 33(10): 1988–2003.
- [17] Nganou-Makamdop K, Talla A, Sharma A A, et al. Translocated microbiome composition determines immunological outcome in treated HIV infection[J]. *Cell*, 2021, 184(15): 3899–3914.
- [18] Sanmarco L M, Wheeler M A, Gutiérrez-Vázquez C, et al. Gut-licensed IFN γ +NK cells drive LAMP1+TRAIL+ anti-inflammatory astrocytes[J]. *Nature*, 2021, 590(7846): 473–479.
- [19] Brooks J F II, Behrendt C L, Ruhn K A, et al. The microbiota coordinates diurnal rhythms in innate immunity with the circadian clock[J]. *Cell*, 2021, 184(16): 4154–4167.
- [20] Doron I, Leonardi I, Li X V, et al. Human gut mycobiota tune immunity via CARD9-dependent induction of anti-fungal IgG antibodies[J]. *Cell*, 2021, 184(4): 1017–1031.
- [21] Ost K S, O’Meara T R, Stephens W Z, et al. Adaptive immunity induces mutualism between commensal eukaryotes[J]. *Nature*, 2021, 596(7870): 114–118.
- [22] Rollenske T, Burkhalter S, Muerner L, et al. Parallelism of intestinal secretory IgA shapes functional microbial fitness[J]. *Nature*, 2021, 598(7882): 657–661.
- [23] Kalaora S, Nagler A, Nejman D, et al. Identification of bacteria-derived HLA-bound peptides in melanoma[J]. *Nature*, 2021, 592(7852): 138–143.
- [24] Lam K C, Araya R E, Huang A, et al. Microbiota triggers STING-type I IFN-dependent monocyte reprogramming of the tumor microenvironment[J]. *Cell*, 2021, 184(21): 5338–5356.
- [25] Goc J, Lü M Z, Bessman N J, et al. Dysregulation of ILC3s unleashes progression and immunotherapy resistance in colon cancer[J]. *Cell*, 2021, 184(19): 5015–5030.
- [26] Pernigoni N, Zagato E, Calcinotto A, et al. Commensal bacteria promote endocrine resistance in prostate cancer through androgen biosynthesis[J]. *Science*, 2021, 374(6564): 216–224.
- [27] Pruss K M, Sonnenburg J L. *C. difficile* exploits a host metabolite produced during toxin-mediated disease[J]. *Nature*, 2021, 593(7858): 261–265.
- [28] Stacy A, Andrade-Oliveira V, McCulloch J A, et al. Infection trains the host for microbiota-enhanced resistance to pathogens[J]. *Cell*, 2021, 184(3): 615–627.
- [29] Anderson C J, Medina C B, Barron B J, et al. Microbes exploit death-induced nutrient release by gut epithelial cells[J]. *Nature*, 2021, 596(7871): 262–267.
- [30] Jain U, Ver Heul A M, Xiong S S, et al. Debaryomyces is enriched in Crohn’s disease intestinal tissue and impairs healing in mice[J]. *Science*, 2021, 371(6534): 1154–1159.
- [31] Wang D D, Nguyen L H, Li Y P, et al. The gut microbiome modulates the protective association between a Med-

- iterranean diet and cardiometabolic disease risk[J]. *Nature Medicine*, 2021, 27(2): 333–343.
- [32] von Schwartzberg R J, Bisanz J E, Lyalina S, et al. Caloric restriction disrupts the microbiota and colonization resistance[J]. *Nature*, 2021, 595(7866): 272–277.
- [33] Yoo W, Zieba J K, Foegeding N J, et al. High-fat diet-induced colonocyte dysfunction escalates microbiota-derived trimethylamine N-oxide[J]. *Science*, 2021, 373(6556): 813–818.
- [34] Wastyk H C, Fragiadakis G K, Perelman D, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status[J]. *Cell*, 2021, 184(16): 4137–4153.
- [35] Liu X N, Li X, Xia B, et al. High-fiber diet mitigates maternal obesity-induced cognitive and social dysfunction in the offspring via gut-brain axis[J]. *Cell Metabolism*, 2021, 33(5): 923–938.
- [36] Balaich J, Estrella M, Wu G J, et al. The human microbiome encodes resistance to the antidiabetic drug acarbose[J]. *Nature*, 2021, 600(7887): 110–115.
- [37] Klünemann M, Andrejev S, Blasche S, et al. Bioaccumulation of therapeutic drugs by human gut bacteria[J]. *Nature*, 2021, 597(7877): 533–538.
- [38] Rebiotix. Ferring presents complete data across five RBX2660 trials demonstrating consistent and durable efficacy in recurrent *C. difficile* infection, as well as multiple analyses demonstrating positive shifts in microbiome properties[EB/OL]. [2021-11-21]. <https://www.rebiotix.com/five-rbx2660-trials-demonstrat-eficacy-recurrent-c-difficile-infection-id-week-2021/>.
- [39] Seres Therapeutics. Seres Therapeutics presents data supporting its microbiome pipeline at idweek 2021, including data from ser-109 phase 3 ecospor iii study in recurrent *C. difficile* infection[EB/OL]. (2021-09-29) [2021-12-09]. <https://ir.serestherapeutics.com/news-releases/news-release-details/seres-therapeutics-presents-data-supporting-its-microbiome>.
- [40] Andrews M C, Duong C P M, Gopalakrishnan V, et al. Gut microbiota signatures are associated with toxicity to combined CTLA-4 and PD-1 blockade[J]. *Nature Medicine*, 2021, 27(8): 1432–1441.
- [41] Griffin M E, Espinosa J, Becker J L, et al. Enterococcus peptidoglycan remodeling promotes checkpoint inhibitor cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2021, 373(6558): 1040–1046.
- [42] He Y, Fu L H, Li Y P, et al. Gut microbial metabolites facilitate anticancer therapy efficacy by modulating cytotoxic CD8⁺ T cell immunity[J]. *Cell Metabolism*, 2021, 33(5): 988–1000.
- [43] Davar D, Dzutsev A K, Mcculloch J A, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients[J]. *Science*, 2021, 371(6529): 595–602.
- [44] Baruch E N, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients[J]. *Science*, 2021, 371(6529): 602–609.
- [45] Zipkin M. Fecal microbiota potentiate checkpoint inhibitors, unleash microbiome startups[EB/OL]. (2021-04-16) [2021-12-11]. <https://www.nature.com/articles/d41587-021-00002-w>.
- [46] 2019 breakthrough of the year[EB/OL]. [2021-12-11]. <https://vis.sciencemag.org/breakthrough2019/finalists/#Microbes-combat>.
- [47] Chen R Y, Mostafa I, Hibberd M C, et al. A microbiota-directed food intervention for undernourished children [J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 384(16): 1517–1528.

Review of hot topics of human microbiome in 2021

SHI Huilin, XU Ping, WANG Yue*

Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China

Abstract The human microbiome refers to the sum of all microorganisms and their genetic materials that live on the human body and are mutual, symbiotic and disease-causing. In recent years, research on the human microbiome has accelerated, and the content of it has become more extensive and in-depth. As its scientific significance becomes more prominent, human microbiome is even regarded as "another organ of the human body". In addition, the research has also provided new perspectives for disease treatment and nutritional intervention, and human microbiome becomes another growth point for pharmaceutical and food industries. This article reviews the progress of human microbiome research in 2021 from aspects of composition and distribution characteristics of human microbiome, role in full life cycle, relationship with disease occurrence and development, influence on nutrition metabolism and drug function, as well as the development of reconstruction therapy.

Keywords human microbiome; composition and distribution characteristics; health; development of reconstruction therapy ●



(责任编辑 徐丽娇)