

# 复旦大学基础医学院

## 2015~2016 学年暑期课程试卷

√ A 卷      □ B 卷

课程名称：共生微生物      课程代码：MED130283.01

开课院系：病原生物学系      考试形式：开卷

姓名：尚志      学号：14301050312      专业：临床医学（五年制）

题号	一	二	三	总分
得分				

- 一、什么是元基因组学（metagenomics）？它在医学研究领域有什么重要意义？（25分）
- 二、什么是 OTU（operational taxonomic unit）？简述它在细菌分类学研究中的应用及优缺点。（25分）
- 三、简述粪便微生物移植技术在疾病治疗中的应用前景。（50分）

### 一、元基因组学（metagenomics）

元基因组是指一定环境下整个微生物群落中所有遗传物质的总和。元基因组学有别于传统的细菌群落研究方式，以功能基因筛选和测序分析为研究手段，研究微生物多样性、种群结构、进化关系、功能活性、相互协作关系及与环境之间的关系。新的微生物研究方法，包含了对不能培养的微生物在内的所有微生物遗传物质基因层面的研究，通过对样本总体直接进行测序来获得遗传信息。元基因组学（metagenomics），又称宏基因组学、微生物环境基因组学。

生物信息学分析在微生物群落元基因组研究中的作用：



**元基因组学在医学研究领域的重要意义：**人体肠道内的细菌有一千多种，有160种为优势种群，存在不同类型的生态学相互作用。肠道细菌的300多万个基因被视为人类的“第二基因组”，在正常人体健康状态下，肠道微生物种群处于平衡状态，而在宿主患病期，肠道菌群紊乱，然而采用元基因组学研究能在更高更复杂层次上揭示肠道菌群之间的生命运动规律，改善上述问题。人类远端肠道优势菌群的两个细菌门类别是拟杆菌门和硬壁菌门，占百分之九十以上。成年人结肠中重要的生理性菌群为脆弱类杆菌属，双歧杆菌与多种厌氧性革兰阳性球菌。至今在结肠粘膜上可分离出的主要是无芽孢厌氧菌，健康个体间肠道微生物菌群具有显著的多样性，在婴幼儿肠道中比较明显。随着年龄增长，肠道微生物菌群的门类趋于近似。

在同一肠道内，细菌的空间分布也是不同的，这些菌群在肠腔内可以形成三个不同的生物层。表层的细菌可以游动，称为腔菌群，主要是大肠埃希菌、肠球菌等好氧和兼性好氧菌。中间层是粪杆菌、消化链球菌等厌氧菌。第三层是紧贴粘膜表面并与粘膜上皮细胞粘连形成的细菌生物膜，也可称为膜菌群，主要由双歧杆菌和乳酸杆菌组成，也是肠道当中非常具有生理意义的细菌。我们的肠道菌群会随着年龄等生理性变化，称作是肠道菌群的生理性演替；当我们机体处于病理状态时，特定部位的正常菌群发生变化，称为病理性演替。正常肠道菌群的变迁包括演替，原籍与外籍菌的转化。原籍菌与外籍菌是统一生态系统或微生物群落中的不同类型，在正常生理情况下，个体菌群与原籍菌为优势种群，外籍菌和环境菌群以某类外籍菌或环境菌群为优势种群，原籍菌反而处于辅助性种群状态，导致菌群失调或菌群紊乱的状态。

肠道微生物菌群较为复杂，并且粪便微生物有很多较难培养，应用常规的技术大多数的微生物难以检出，即传统培养后生化鉴定的方法不能有效的反映病原菌，而元基因组学的优势就在于它的研究对象是整个微生物群落，不需要分离单个的细菌就可以研究那些利用传统方法不能研究的微生物，其实是将我们带到了一个新的领域，扩大了我们肠道菌群基因的认识。

相关文献中提到了为了进一步了解人体生理状况与自身微生物之间的相互作用和关系，NIH人类路线图计划在07年宣布正式启动一项新的基因工程——人类微生物群系项目（HMP）。10年欧盟也资助了“人类肠道元基因组计划”，目

的是研究人肠道中的所有微生物群落，研究人类肠道中的微生物分布情况，后来为我们研究肠道菌群与人的肥胖、肠炎等疾病奠定了基础。

同时，人类肠道菌群与糖尿病与炎症性肠炎有关，这些疾病的治疗也是要借助于元基因组学的研究，即利用元基因组学全面系统的了解生理、病理状态下的肠道菌群的结构功能变化与疾病之间的关系，分析相应疾病的患者体内肠道病原微生物基因组的特征性片段，染色体 DNA 的序列多态性，基因变异的位点及特征谱，建立相应的数据库，然后将个体的肠道病原微生物与其对比。

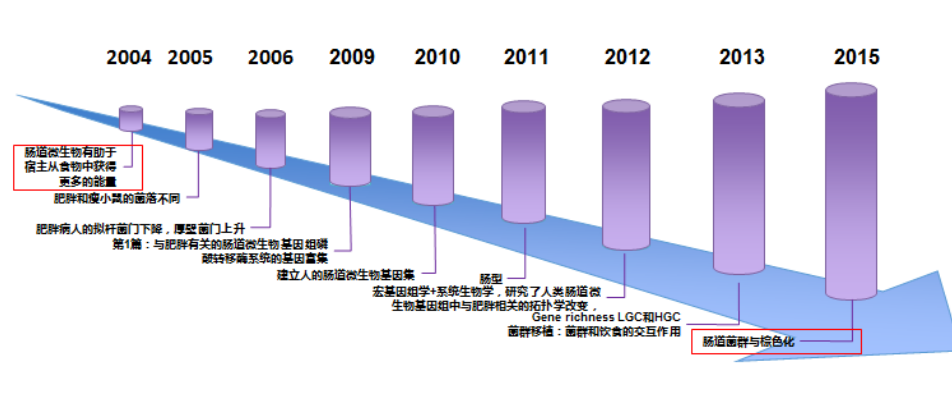
### ① 元基因组学与糖尿病

现代社会人们患糖尿病的比率越来越大，病因也是医学领域研究的热门问题，元基因组学对糖尿病的发病机理提出了新的看法。我们利用元基因组学方法发现 I 型糖尿病和正常人肠道菌群的结构存在较大差异。

研究者在 I 型糖尿病的生物模型小鼠中移植含有分歧杆菌的类似人类菌群组成的特定微生物混合物，则可以显著减弱 I 型糖尿病的发生。在 II 型糖尿病的研究中，通过利用元基因组学手段研究发现，糖尿病模型动物肠道中乳酸菌数量明显下降，并与正常人相比，II 型糖尿病病人肠道中硬壁菌门和梭菌的比例显著降低。

因此，我们可以比较糖尿病患者于正常人肠道菌群的差异来治疗疾病。

### ② 元基因组学与肥胖



这个表格是王计秋老师上课时提到的，在 2012 年宏基因组学和系统生物学有机结合，研究了人类肠道微生物基因组中与肥胖相关的拓扑学改变。研究相同饮食结构的肥胖小鼠和瘦型小鼠，发现肥胖小鼠肠道内厚壁菌门增多，拟杆菌门下降，高脂饮食会增加厚壁菌门丰度，拟杆

菌门的丰度则会下降。我查阅相关资料，资料显示这个实验结果在我们人类志愿者身上同样成立。为了进一步探索有人研究了同卵双生和异卵双生的成年女性及其她们的母亲的粪便微生物群落，研究者发现双生子在肥胖或瘦的表型上是一致的，家庭成员之间共享肠道微生物种群，但是每个个体的肠道微生物群落在特定的细菌谱系之间存在差异。相比于瘦型志愿者，肥胖志愿者体内拟杆菌门比例降低，放线菌门比例升高，肥胖志愿者肠道微生物富含基因中四分之三来源于放线菌，四分之一来源于硬壁菌门。瘦型志愿者肠道微生物富含基因将近一半来源于拟杆菌门。根据这一研究结果，科研人员可以使用元基因组手段对潜在患者的肠道菌群进行分析，依据特定细菌作为生物标记对肥胖进行早期诊断。另一方面，研究人员也可以据此尝试或者以改善肠道菌群来治疗肥胖。

### ③ 元基因组学与肝硬化

肝硬化是临床常见的慢性进行性肝病，早期由于肝脏代偿功能较强可无明显症状，后期则以肝功能损害和门脉高压为主要表现，并有多系统受累，晚期常出现上消化道出血、肝性脑病、癌变等并发症。元基因组学研究发现肝硬化患者粪便菌群结构与健康对照存在明显差异：肠道菌群中类杆菌门细菌比例明显下降，而变形菌门和梭杆菌门细菌比例显著增加，患者肠道菌群涉及营养物质代谢通路的功能基因存在显著缺失，这些发现有可能为肝硬化的检测方法提供新的思路。

### ④ 元基因组学与 Crohn's disease

Crohn's disease 是一种原因不明的肠道炎症性疾病，在胃肠道的任何部位均可发生，临床表现为腹痛、腹泻、肠梗阻，

伴有发热等表现。元基因组学研究对该病提出了可能的治疗方案：在对比健康成年人和患者肠道微生物样本之后，发现患者比健康成年人肠道微生物紊乱，而通过菌粪移植，将健康成年人肠道内微生物移植到

患者肠内，这种治疗方法达到了一定的疗效，这为类似于这样的病症提供了创新性的思路。

### ⑤ 元基因组学与龋齿

龋齿是细菌性疾病，可以继发牙髓炎和根尖周炎，甚至能引起牙槽骨和颌骨炎症。在利用元基因组学对人体口腔微生物群落进行研究中，发现了数十种新的细菌，而这些未培养的细菌很可能与口腔疾病相关。例如对龋齿的元基因组学研究发现，引起龋齿的主要原因并不是由单一的变形链球菌，它的发生是由多种细菌群体共同参与的过程。当与龋齿发生有关的细菌被抑制生长时，还检测到许多有益菌的增殖。这一研究揭示了口腔微生物环境和龋齿的关系，对预防和治疗龋齿提供了新的思路。

当今大数据时代，医学分子生物学水平上的实验可以通过对海量数据的分析研究，直接探索其中的规律，进而提出假设或得到可靠的结论。就目前来说元基因组学研究已经涉及并转化到医学研究领域并在生物标记识别等方面取得了相当多的研究成果。我们通过研究人体微生物群落元基因组，就可以预测人体的健康状况，同时掌握人体微生物群落对宿主的影响机制。我坚信在未来的元基因组学研究上，必然能够为我们的医疗卫生事业做出贡献。

二、什么是 OTU (operational taxonomic unit)? 简述它在细菌分类学研究中的应用及优缺点。

**OTU (operational taxonomic unit):** 操作分类单位。在微生物的培养分析中经常用到，通过提取样品的总基因组 DNA，利用 16S rRNA 或 ITS 的通用引物进行 PCR 扩增，通过测序以后就可以分析样品中的微生物多样性。一般情况下，如果序列之间，比如不同的 16S rRNA 序列的相似性大于 97%就可以把它定义为一个 OTU，**每个 OTU 对应于一个不同的 16S rRNA 序列，也就是每个 OTU 对应于一个不同的细菌（微生物）种。通过 OTU 分析，就可以知道样品中的微生物多样性和不同微生物的丰度。同时通过 OTU 的稀有度分析，还可以表征测序量是否足够反应样品中的大部分微生物种，如果稀有度曲线趋于平稳就说明你的分析结果已经包括了样品中的大部分微生物种，如果稀有度还在向上，就说明你的测序量不够，你的结果没有包括样品中的大部分微生物种。**

独立分类学方法首先通过一定的距离度量方法获得不同序列两两间的距离度量，然后在特定的分类单元阈值下对获得距离矩阵进行聚类操作，形成不同的聚类单元，并用不同的操作分类单元 OTU (operational taxonomic unit) 表示微生物所属种类。

#### 具体应用：

数值分类是在大量生物个体进行大量性状观察的基础上对研究数据进行收集和计算机处理，计算出所有供试个体之间的相似性，进而在这些相似性的基础上将全部供试个体排列成群。数值分类的根本原理是“等权”原则，即在建立分类单元时给分类单位的各个性状以相等的权重。其包含三个基本原则：①最大限度地包容信息，即对所有的供试个体做所有可能的实验②数据的收集与分析应是客观的和公正的③依据表型分析结果得出的相似性来确定表观群。

后面是要用到 OTU 分类单位，即菌株。具体步骤：

- ① 收集数据：选择菌株，进行实验以获得性状状态。
- ② 数据编码：将实验结果格式化编码排列，以适于计算机分析。
- ③ 计算机分析：将实验的编码结果输入计算机，计算菌株间的相似性或相似度，建立菌株间的相似性矩阵并完成聚类分析。

$$S_j(\text{相似系数}) = a / (a + c + b)$$

匹配系数  $S(\%) = \text{相同特征的和} / \text{特征总数} \times 100$  或  $a + d / n \times 100$  (注：  
 $n = a + b + c + d$ )

a 表示两个 OTU 皆为“1”，b 表示一个 OTU 为“1”，另一个为“0”；c 表示一个 OTU 为“0”，另一个为“1”，d 表示两个 OTU 皆为“0”。

- ④ 解释结果：对该计算结果与其他资料比较做出评价，得出分类结论。
- ⑤ 表观群描述：对分析形成的表观群进行描述，建立新的分类群或对现有分类系统进行修订。

四、 **优缺点：**OTU 的优点是将特征的记录符号化，在细菌分类中更加简单，清楚。当我们记录细菌的特征时，我们会发现其特征分为两个大类，一种是二态性质，如能否运动，另一种是多态特征，比如对于某种抗菌素的敏感性，

这样我们运用 OUT 的方法便可以解决在细菌分类的问题。另外这种方法可以更加真实客观的找出真正值得特别重视的细菌的特征，也可以找出诸簇群间的最低相似值，合并成多连锁群。缺点则在于两个方面做的不够完善，一个是等重量原则，另一个是单连锁比较法。

### 三、 简述粪便微生物移植技术在疾病治疗中的应用前景。

粪便移植是一种对抗“超级细菌”的治疗方法，是将健康人粪便通过鼻胃管或胃痿开口导入患者肠道中，利用健康者粪便中的一些有益菌群来化解某些健康危机，也称之为细菌疗法或益生菌灌输。操作过程需要通过严格的筛选和实验方案来实施，1958年美国医生用粪水挽救感染垂死的患者，这是英文文献记载最早的案例。

作用机制：粪便移植的主要作用机理可能是利用粪便中有益菌种的生态占位，定植抗力，生物夺氧，免疫调节，降低肠腔 pH 值和细菌代谢产物的营养等。移植的粪便中最重要的是常年栖息于肠道内的数以亿计的微生物，它们和肠道上皮细胞等生物成分与食源性非生物成分（未被消化的食物）及来自胃、肠、胰和肝的分泌物（如激素、酶、黏液和胆盐等）共同构成肠道微生态系统。粪便移植的意义就在于重建正常的肠道微生态结构。

例如治疗由难辨梭菌引起的复发病疾，其原理是由于肠道菌群间存在生存上的竞争，优势菌群会抑制其他菌群的生长与繁殖，通过恢复肠道菌群结构而达到抑制难辨梭菌生长、繁殖的目的。并且粪便中含有的有益菌种如乳杆菌和双歧杆菌，能产生乳酸、醋酸、丁酸和丙酸等，使肠道内的 pH 值降低，而肠道 pH 值降低不仅能够促进钙、镁、铁和铜等离子吸收，而且能增加胃肠蠕动、增进食欲、促进营养物质的吸收和提高机体免疫功能。双歧杆菌属的一些种还可以通过封闭上皮细胞上的结合位点来抑制病原体增殖，增强肠道的黏膜屏障作用和调节肠道通透性。另外，双歧杆菌的细胞壁含有大量的肽聚糖和磷壁酸，具有很强的生物活性，能激发腹腔巨噬细胞、NK 细胞和淋巴细胞因子的活性，从而在机体免疫中发挥重要作用。

#### 应用前景：

##### 一、 改善肿瘤治疗效果

在文献阅读中，我们小组的题目是 Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota，我们小组的成员在老师的提示下

一起讨论并完成了这篇文献的阅读。其实这篇发在 Science 上的文献提供给我们一个新思路，即粪便微生物移植可以用在治疗肿瘤上。

这篇文献主要提供给我们的一些线索：①肠道内无菌群的小鼠，对 CTLA-4<sup>1</sup>阻断剂药物无反应；肠道菌群对 CTLA-4 阻断剂发挥疗效是必须的；GF 和 ACS<sup>2</sup>鼠体内 T 细胞抗肿瘤活性亦下降。②药物产生致炎因子；肠道上皮细胞受损导致淋巴细胞增殖；肠道微生物有助于减轻副作用。③Memory T cell responses against Bt<sup>3</sup> and Bf and anticancer efficacy of CTLA-4 blockade.④Ipilimumab can modify the abundance of immunogenic Bacteroides spp. in the gut, which in turn affects its anticancer efficacy.

我们小组对于文献的总结是 The efficacy of CTLA-4 blockade is influenced by the microbiota composition (B. fragilis and/or B.thetaiotaomicron and Burkholderiales). The microbiota composition IL-12 dependent T H 1 immune responses, which facilitate tumor control in mice and patients while sparing intestinal integrity.

我在网上找了一个有趣的图片：



<sup>1</sup> 细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 又名 CD152，是一种白细胞分化抗原，是 T 细胞上的一种跨膜受体，与 CD28 共同享有 B7 分子配体，而 CTLA-4 与 B7 分子结合后诱导 T 细胞无反应性，参与免疫反应的负调节。基因重组的 CTLA-4 Ig 可在体内有效、特异地抑制细胞和体液免疫反应，对移植排斥反应及各种自身免疫性疾病有显著的治疗作用，毒副作用极低，是目前被认为较有希望的新的免疫抑制药物。

<sup>2</sup> [ ampicillin + colistin + streptomycin ]

<sup>3</sup> B. thetaiotaomicron

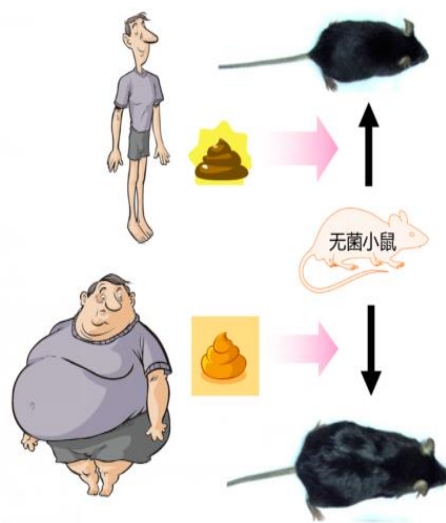


这是 2016 年 4 月 29 日的《科学》杂志封面，主题为“Microbiota at work”，描述了在我们肠道中的微生物。有研究者对于遗传背景相同的两组老鼠在不同的生长环境中分开饲养，给这两组小鼠移植同样的肿瘤细胞，然后发现肿瘤的生长速度不同，同时对于免疫疗法也有不同的反应。然而把这两组小鼠在一起饲养时这些差异就消失了。研究者猜想是不是肠道菌群的作用，于是他们采用了“粪便秘植”方法。他们把对免疫疗法反应好的那组小鼠的粪便秘植到另一种小鼠的肠道内，惊奇的发现经过粪便秘植的小鼠体内的肿瘤生长速度减慢，同时对检验点抑制剂的反应也增强了。

这些无疑提供给我们一个非常有价值的思路，那就是粪便秘植可以应用在治疗肿瘤当中，当前的研究者做出的实验结果仅仅只是个开始，对于如何具体的应用粪便秘植来治疗肿瘤还需要我们更多的医学工作者不断探索。

## 二、 给肥胖治疗带来新曙光

最后一次课上瑞金医院的王计秋老师主要讲了肠道菌群与肥胖的关系，他从能量平衡和肥胖发生，肠道菌群与肥胖相关性的因果关联，肠道菌群怎样参与能量平衡的调节中去，益生菌与益生元调节微生态与代谢的应用四个方面阐述了这一问题。研究者在饮食结构相同的肥胖小鼠和瘦型小鼠中发现肥胖小鼠肠道内厚壁菌门增多，拟杆菌门下降，高脂饮食会增加厚壁菌门丰度，拟杆菌门的丰度则会下降。研究者认为肠道菌群是导致肥胖的“因”，他们做了一个非常有趣的实验，他们将肥瘦不同的双胞胎个体肠道菌群移植后，无菌小鼠竟然出现了相对应



的肥瘦差异。

那么问题来了，肠道菌群如何影响肥胖的发生呢？

那么问题来了，肠道菌群如何影响肥胖的发生呢？

**肠道菌群的变化影响肥胖发生与发展的机制涉及多个方面：**

- ① 肠道菌群参与能量代谢调节的各个方面：①肠道菌群与中枢食欲调节，肠道菌群经菌-肠-脑轴调节下丘脑摄食中枢。②肠道菌群与肝脏脂质合成有关。肠道菌群定植上调肝脏碳水化合物反应元件结合蛋白和固醇调节元件结合蛋白，促进脂质合成。③肠道菌群与脂肪能量储存有关，肠道菌群定植增加脂肪组织 LPL 活性，促进脂肪酸摄取甘油三酯储存。
- ② 肠道菌群特别是革兰氏阴性菌分泌的脂多糖 LPS 可以与肠道上皮、脂肪、巨噬细胞上的 TOLL 样受体 4 和 2 ( T L R - 4 和 T L R - 2 ) 结合，激活肿瘤坏死因子 ( T N F -  $\alpha$  )、白介素 1 和 6 ( I L - 1 和 I L - 6 )、巨噬细胞趋化因子等炎症因子合成与释放，机体呈现慢性低度炎症状态。
- ③ 肠道菌群发酵产生的短链脂肪酸,如乙酸，丙酸，在营养肠道上皮细胞、进入肝脏合成糖和脂质的同时，与 G 蛋白偶联受体结合促进肠肽、胰高血糖素样肽 1 和 2 (以及瘦素等食欲抑制因子的合成与分泌，从而抑制食欲，减缓肠道蠕动，延长胃排空时间，提升饱腹感;但同时也增加了营养素的吸收和糖诱发的胰岛素分泌。另外，乙酸也透过血脑屏障直接作用于下丘脑食欲调控中枢。
- ④ 益生菌可以改善脂肪组织与肝脏中脂肪酸的代谢与组成，比如乳杆菌和双歧杆菌可利用亚油酸合成具有抗糖尿病、粥样硬化与肥胖以及免疫调节功能的共轭亚油酸；同时还可诱导 G L P - 2 表达，促进肠道上皮细胞增殖，维持肠道屏障完整性，减轻通透性增加而引起的代谢内毒素血症，改善胰岛素敏感性。
- ⑤ 抑制饥饿脂肪细胞因子的表达，提升脂蛋白脂酶活性，使脂肪细胞中甘油三酯聚集增多。

阐述完肠道菌群的变化与肥胖发生与发展的机制，那么我想在这里提出自己的小建议，即在婴幼儿时期，作为孩子的监护人，一定要注意喂养方式和食物种类的选择以及生活的环境，因为婴幼儿时期是肠道菌群建立、发育稳定的重要阶段，肠道菌群发育过程的障碍或异常与过敏性以及自身免疫性疾病的发生、发展密切相关。母亲的羊水中含有少量的微生物，其种类、数量

都很少，这是人体接触的第一类微生物。接下来，婴儿的微生物环境会受到其出生后遇到的第一个外环境的影响，若是正常顺产，其体内微生物群来自母体的阴道；若是剖宫产，其体内微生物群来自母体的皮肤环境。事实证明，顺产婴儿的体内微生物环境与母体的阴道微生物种类相似。相对的，剖宫产的婴儿微生物群与体表分布相似，多含有金黄葡萄球菌和丙酸杆菌等，且体内含有更多的免疫细胞。此外，婴儿可接触到的环境中的微生物，包括医生和包裹物，以及婴儿的父母及其他家庭成员作为其接触的环境都可能影响婴儿的肠道菌群。婴儿体内的细菌和病毒丰富度会随着时间而增加，其种类也会有所变化。婴儿的肠道微生物环境构成变化很快，在前三个月内，婴儿的肠道微生物一直以这样的速率变化着。这与成年人一年内大多数微生物种类不变的现象不同。

查阅了相关文献后了解到婴儿出生后其体内的微生物种类随时间增加，而其微生物环境在使用抗生素、食用固体食物等几个时间点会产生巨大的变化。最初，婴儿的食物是母乳及奶粉，这使得其微生物环境变得适宜消化、利用乳酸。其中，母乳喂养婴儿肠道菌群构成相对简单，形成以双歧杆菌为优势菌的肠道菌群；而人工喂养婴儿则形成更为多样化的肠道菌群，其肠道内双歧杆菌低于母乳喂养婴儿，而拟杆菌、肠杆菌、肠球菌和梭菌等则高于母乳喂养婴儿。在进食固体食物前，婴儿已具有消化植物性多糖的能力，这说明在更改食谱前，婴儿已做好了从母乳转向固体食物的准备，而并非由外界环境的变化所引起。第一年内，婴儿的微生物环境开始向成年人的方向靠拢，在 2.5 年时，几乎与成年人基本一样。

王计秋老师讲肥胖可以引起多种疾病，如肿瘤、心血管疾病、2 型糖尿病、脂肪肝、痛风、骨质疏松等，故遏制肥胖是抗击重大慢病的关键节点。之前谈了肠道菌群与肥胖的那么多东西，总之，我们需要探索的还有很多，究竟是哪几种关键菌群在调节肥胖中发挥作用，具体是怎样发挥作用的，我们如何有效的去干预肠道菌群对肥胖的调节。将来从从肠道菌群的调控、益生菌应用等环节入手可能成为有效治疗肥胖的新办法。

### 三、 粪便秘植与消化系统疾病

### ① 粪移植与 IBD<sup>4</sup>

粪移植在 IBD 治疗中也有重要作用，肠道菌群在 IBD 的发病机制中的有不可忽视的作用。目前的研究显示，在 IBD 患者存在肠道细菌多样性的减少、厚壁菌门数量减少以及变形菌门数量增加。

粪移植治疗 IBD 患者菌群失调有明显的效果，1989 年第一次报道用于治疗溃疡型结肠炎，使用粪移植治疗活动期溃疡型结肠炎患者，最终取得了良好的疗效。有研究者也对于多名活动期溃疡型结肠炎志愿者做了对照试验，治疗组给予正常人粪菌液灌肠，对照组给予清水灌肠，每周一次，持续六周，结果显示治疗组愈合率远高于对照组，并且这个差异是具有统计学意义的，且治疗组粪便菌群多样性高于对照组。

### ② 粪移植与 CDI

肠道菌群失调与许多疾病密切相关，难辨梭状芽孢杆菌感染性腹泻（CDI）就是其中之一，粪移植在治疗复发型 CDI 方面已经取得了很好的疗效。以往粪移植只是作为 CDI 感染最后的治疗手段，但是现在粪移植已经被广泛应用，大量个案报道回顾性病例分析和随机对照试验都证明了重度或复发型 CDI 患者在接受粪移植后，治愈率非常高，可以达到百分之九十。患者在接受粪移植后，可以使肠道菌群恢复平衡，并且能维持很长时间。这使得粪移植可以用来治疗其他肠道菌群失调引起的疾病，如炎症性肠病，代谢综合征等。

难辨梭状芽孢杆菌是一种机会致病菌，通常在人胃肠道菌群多样性减少时致病。由于难辨梭状芽孢杆菌耐药菌株的出现，标准的抗生素治疗效果较差，2013 年美国正式将粪移植列入复发型 CDI 的诊治指南。在荷兰进行的一项研究显示，十二指肠注入供体粪便混悬液来治疗复发型 CDI 患者的有效率为百分之八十一，相比之下，标准口服万古霉素的有效率只有百分之三十一。

### ③ 粪移植与功能性肠胃病

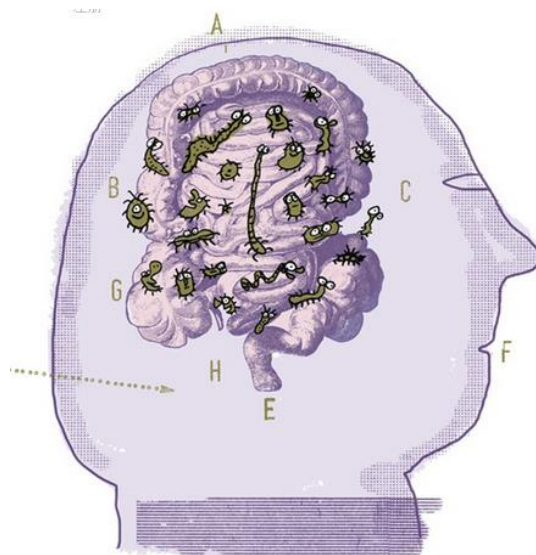
---

<sup>4</sup>炎症性肠病（Inflammatory bowel disease, IBD）：克罗恩病（Crohn's disease, CD）和溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）并称 IBD。

功能性肠胃病与免疫、运动和神经系统的变化直接相关，而这些与肠道菌群的改变也是密切相关。在小鼠模型当中，将一种肠道共生菌如乳酸杆菌或双歧杆菌移植到无菌小鼠肠道内，会延长肠道传输时间。小鼠急性肠道炎症会引起肠道神经肌肉功能及痛觉过敏的永久改变。有病例报道研究了 45 例慢性便秘患者，结肠镜下进行粪便秘植治疗，45 例患者中，40 例在接受粪便秘植后很快排便，腹胀、腹痛等症状得到缓解，18 例患者在移植后 9 到 19 个月排便仍然正常，这些结果均证明了粪便秘植在功能性肠胃病中发挥的重要作用。

#### 四、粪便秘植与神经系统相关性疾病

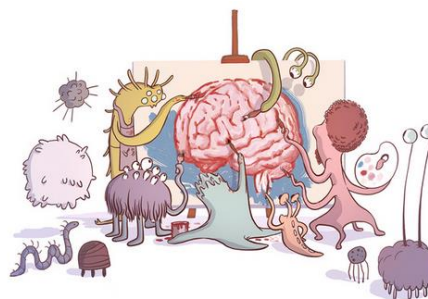
在英文里，有个短语叫“Follow your gut”，它的意思是“追随你



的内心”。

这个图是 15 年的 10

月份的时候发在 SCIENCE 上的，这脑袋里装的是肠道，我在网上又找



了一个更具有魔性的图片。

有

研究者把肠道细菌形象的称作是人体的“第二个大脑”，再往进一步说就是即关于神经系统通过“双向大脑-肠道-微生物轴”直接或间接调节

肠道菌群，对疾病的发生、发展发挥重要作用。当肠轴破坏时，微生物菌群出现紊乱，将会导致行为改变和神经系统疾病的发生。

在目前我查阅过的文献当中，也有科学家在人身上利用粪移植来治疗神经系统相关的疾病，他们做的实验主要是研究患有神经系统疾病的病人在通过肠道治疗之后，病人的排便次数，治疗后粪便成分的变化，神经系统的症状变化，还有病人完成精细运动的能力。研究者在小鼠身上做了关于自闭症的研究，实验表明患有自闭症小鼠与正常小鼠肠道菌群存在差异，给予自闭症小鼠口服脆弱类杆菌后，能够有效改善小鼠的自闭症的症状。

虽然我们目前的实验在人身上并没有研究清楚，没有大量的实验数据，但是我们不妨有一个大胆的猜想，即肠道菌群与我们神经系统有关疾病是有所关联的，比如抑郁，紧张，精神分裂，神经退行性疾病等。

## 五、粪移植与自身免疫性疾病

正常肠道菌群在维持、促进正常免疫功能，协同拮抗病原菌入侵发挥着重要作用，同时免疫系统对肠道菌群又有制约和调控作用，一旦二者间的平衡破坏，就会导致自身免疫性疾病的发生。有临床实验表明健康老年人（平均 69 岁）服用双歧杆菌制剂后，其外周血单核细胞经刺激后产生干扰素的量显著增加，中性粒细胞吞噬活性及吞噬介导的杀菌活性较对照组均显著增强。这个实验结果表明肠道内微生物及其代谢产物很有可能与免疫性系统疾有关。

我们在书上经常看到的自身免疫性疾病有类风湿关节炎，系统性红斑狼疮等。最新研究显示肠道菌群失调参与了 类风湿关节炎的发展，同时许多细菌及其代谢成分能够刺激类风湿因子抗体的分泌。研究者同样是做了小鼠模型，建立 IL-1 受体拮抗剂缺陷老鼠模型，自发性促进 IL-17 依赖性自身免疫性关节炎发生，同时与野生型小鼠相比，实验组小鼠在小肠固有层 TH17/TH1 细胞比例升高，而正常野生型小鼠 TH17、TH1 细胞数量则较低。同时予以实验组小鼠抗生素预处理破坏

肠道共生平衡后进一步加剧了自身免疫性关节炎发展，因此研究者得出合理猜想，即肠道菌群的平衡对于自身免疫性关节炎的治疗是有重要作用的。像系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病我也就不一一举例了，都是在提示着我们要注意肠道菌群与自身免疫性疾病之间的关系，我想在以后的疾病治疗当中，我们可以利用粪移植的方法来治疗自身免疫性疾病。

## 六、粪移植与过敏性疾病

研究者通过给小鼠服用双歧，结果是小鼠免疫耐受功力有所增强，并且有效地下调了 Th2 反应，减轻了小鼠的气道高反应，提示菌群定植对过敏性哮喘的影响可能与调节 Th1 /Th2 比例失衡、增强免疫耐受相关。

研究者发现食物过敏儿童肠道中的双歧杆菌、乳酸杆菌、肠杆菌数量与正常儿童有显著性差异，提示食物过敏与肠道菌群失调有密切关系。此外有研究显示，予以高风险婴儿在围产期开始口服乳酸杆菌，在出生后第 2 年特异性湿疹的发生率减少了一半。

在查阅相关资料之后，我了解到粪移植在治疗过敏性疾病这一领域临床已经有所应用，在通过粪移植之后其实本质上还是在调节病人的免疫系统，使得免疫系统能与我们常人一样维持在一个相对比较稳定的状态。

## 七、狙击威胁人类健康的头号杀手“心脑血管疾病”

心脑血管疾病是心脏血管和脑血管疾病的统称，泛指由于高脂血症、血液黏稠、动脉粥样硬化、高血压等所导致的心脏、大脑及全身组织发生的缺血性或出血性疾病。据统计，全世界每年死于心脑血管疾病的人数高达 1500 万人，居各种死因首位。

研究证明人体肠道微生物代谢胆碱和磷酸酰胆碱产生三甲胺，进一步代谢产生氧化三甲胺，可以导致动脉粥样硬化。肠道微生物同样

可以代谢饮食中瘦肉所富含的左旋肉碱和三甲胺，产生氧化三甲胺并加速老鼠发生动脉粥样硬化。在小鼠模型中，研究者给实验组小鼠的食物中添加左旋肉碱以改变小鼠盲肠微生物的成分，实验结果显示小鼠体内合成的三甲胺与氧化三甲胺增加，同时也增大了动脉粥样硬化的机会。而在对照组中动脉粥样硬化的几率没有变化，通过对照组与实验组的对比加之红色肉类是左旋肉碱的主要来源，我们可以得知肠道微生物有助于改善食用红色肉类较多者心血管疾病的发病率。还有研究发现肠道菌群可以代谢磷脂类和胆碱类产生胆碱、氧化三甲胺和甜菜碱，而这些代谢产物能够引发动脉粥样硬化。这些研究均都证实了肠道菌群的组成对心脑血管发生的重要作用，这也给我们治疗心脑血管疾病提供了一个新的思路，即调整我们肠道微生物的组成，我们正常人也可以保持肠道健康来预防心血管疾病。

## 八、 粪便移植与慢性肾病

有人研究了尿毒症或饮食和药物干预慢性肾脏病对肠道微生物的改变，研究人员分别从 12 名终末期肾脏病患者和 12 名健康人的粪便中提取肠道微生物的宏基因组 DNA，通过系统的微阵列分析，这两组之间有 190 种细菌的分类有显著差异，短状杆菌科、肉杆菌科、肠杆菌科、盐单胞菌科、莫拉菌科、涅斯捷连科氏菌属、多囊菌、假单胞菌属以及丝硫菌属在终末期肾脏病患者中均显著增加。有报道称免疫调节对慢性肾脏病和终末期肾脏病患者肠道微生物的作用，解释了如何通过代谢改变尿症患者肠道病原体的过度生长。肾科学的研究在很大程度上忽视了肠道菌群与慢性肾脏病和终末期肾脏病相关的免疫紊乱、并发症的关系。在肾科学的研究中需要了解在肾脏病患者肠道致病菌的作用，评估和干预操纵肠道菌群，通过增加益生菌来减少致病菌，以及防止相关的并发症。

## 九、 粪便移植与艾滋病



有研究者发现感染艾滋病的特点是肠道免疫屏障的失调，HIV 感染者的肠道微生物与未感染者的肠道微生物是不尽相同的，尤其在感染者体内存在很多引发炎症的细菌，如铜绿假单胞菌、沙门氏菌和大肠埃希菌等。并且在 HIV 感染者机体内，一些细菌也会模拟某些酶的活性来发挥作用，患者体内免疫反应的高度激活和特殊的细菌群体相关。

最后，我想说的是肠道微生物在我们的体内发挥着非常重要的作用，我们很多的生命过程都受肠道菌群的调控。在克服了我们的固有思维或者说是伦理道德也好吧，粪便移植将会是医学史上的一个重要的进步，将来一定会成为越来越多的疾病的有效治疗手段之一。

#### 参考文献:

1. Snyder, Alexandra, Eric Pamer, and Jedd Wolchok. "Could microbial therapy boost cancer immunotherapy?." *Science* 350.6264 (2015): 1031-1032.
2. Goodrich, Julia K., et al. "Human genetics shape the gut microbiome." *Cell* 159.4 (2014): 789-799.
3. Krajmalnik-Brown R, Ilhan ZE, Kang DW, et al. Effect of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation [J]. *Nutr Clin Pract*, 2012,27(2):201-204
4. 《临床荟萃》，2016年6月5日，第31卷第6期，*Clinical Focus*, June 5, 2016, Vol 31, No. 6