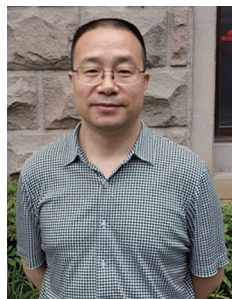


## · 前沿论坛 ·

## 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

张成岗

(军事医学科学院放射与辐射医学研究所,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)

**张成岗**,军事医学科学院放射与辐射医学研究所电磁与激光生物学研究室主任,研究员,博士生导师,蛋白质组学国家重点实验室副主任。长期从事转化医学、心理认知、新药研发、神经生物学、分子生物学、生物电磁学及生物信息学等多学科交叉、生物医学实验研究和生物信息数据分析相结合方面的研究工作。共发表学术论文 270 篇,其中 SCI 期刊论文 75 篇,出版专著《生物信息学方法与实践》一部,发行 11 500 册;获国际 PCT 发明专利 2 项,获中国发明专利 12 项、受理中发明专利 17 项;获中国计算机软件版权 11 项。获国家自然科学基金二等奖和北京市科学技术一等奖等 6 项科研成果奖励。2011 年享受政府特殊津贴。担任第九届全军激光医学专业委员会副主任委员等学术兼职。

**摘要:**进入 21 世纪以来,国内外慢病高发的态势并没有得到有效控制,对医学和药学领域提出了新的挑战,无论是化学药、生物药还是中药的研发与评价,都面临着如何显著提升药效、降低其毒副作用即增敏促效的极其迫切的现实需求。随着精准医疗和大数据时代的到来,为新药研发、老药新用等提出了新的机遇与挑战。然而,由于目前不断认识到由人体共生微生物群体所构成的人体微生态系统尤其是肠道微生态系统在人体健康与疾病方面越来越重要的作用,甚至与部分疾病如肥胖和糖尿病具有一定程度的因果关系,因此,对于目前药物研发甚至当前医学理论体系的一些核心思路提出了新的思考,只有从根本上对这些核心问题进行正确分析,才有可能让新药研发在新的时期以创新的方式走出传统路线,为真正有效实现慢病防控事业做出新的贡献。本文结合国内外人体微生态尤其是肠道微生态领域的研究进展,系统分析当前新药研发存在的问题,提出如何分别从人体、人体微生态和人体与人体微生态平衡这 3 个角度综合出发,破解当前慢病高发时期新药研发所面临和困扰的难题,期望能够促进新药研发以及慢病防控事业又好又快地发展,为我国人民身心健康服务。

**关键词:**人体微生态;肠道微生态;肠道菌群;新药研发;中药;菌心说;人菌平衡

中图分类号:Q935,R965

文献标志码:A

文章编号:1000-3002-(2016)07-0703-11

DOI:10.3867/j.issn.1000-3002.2016.07.001

在疾病的防诊治方面,药物具有举足轻重的作用。目前,国内外大量应用的药物对于慢病预防和治疗、传染病控制以及健康管理功不可没,例如,抗生素(青霉素等)的发现有效遏制了感染性疾病的发生和发展,拯救了数百万甚至数千万生命,而青蒿素的发现也使得数百万生命远离疟疾,大量抗肿瘤药物的出现也挽救了无数患者的生命等,对于提

高公众的生活质量和健康水平发挥了巨大的作用,也形成了目前能够比较有效的针对慢病进行防控的药物体系。然而,进入到 21 世纪以来,我国以及欧美众多发达国家正在持续受到越来越多的慢病高发的压力,如肿瘤、肥胖、糖尿病、炎症性肠病、心脑血管疾病和精神心理性疾病等。很显然,新药研发的速度远远比不上慢病以及传染病例如 SARS 等快速高发的步伐,不得不令人反思。当前药物研发思路 and 模式已经难以适应慢病高发的形势,具体表现在新药研发速度显著放缓,在各期临床试验中出现了一些意料之外的问题,甚至上市后再评价(IV 期临床)也出现一定程度的安全性问题,这是由

**基金项目:**国家自然科学基金项目(81371232);国家重大新药创制项目(2012ZX09102301-016);国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2012CB518200)

**通讯作者:**张成岗,E-mail:zcgweb@126.com

于前期研究过程中不可预期的毒副作用只有在上市之后随着使用人群的增加而逐渐暴露出来。那么,这种情况能否在药物研发早期阶段预防呢?理论上可以,然而在现实中却十分困难,因为一个新药的研发会遇到各种各样的问题,很难要求研发人员在药物研发阶段就能够穷尽各种可能的毒副作用。那么,是沿着目前的新药研发路线继续前进,还是寻求新的新药研发路线;新的药物研发路线的希望和出口在哪里,等等;这些已经成为药物研发领域的一道难题。本文将结合国内外发展趋势,尤其是人体以及由人体共生微生物构成的微生态体系进行初步分析和论证,试图对新药研发思路提供新的线索。

## 1 新药研发需要考虑人体与人体微生态相互作用的平衡问题

### 1.1 从人体和人体微生态的角度重新理解人体

在深入分析医学问题和药学问题之前,我们首先需要弄清楚的第一个关键问题是:为什么需要药物?答案当然很明确,很简单,是因为生病。而人体为什么生病?则是医学需要研究的问题。也就是说,理想的药物的作用和目的在于促使人体远离疾病、回归健康状态,即做到有病治病、无病预防,从而形成针对疾病进行防诊治的完善体系。然而,在临床实践中,随着学科的分化和细化,逐渐出现了“铁路警察各管一段”的情况,在一线治病的医生逐渐难以有精力和时间去关注和重视药物研发的问题,而药物研发者也很少有精力和时间去关注疾病本身的治疗问题,当然这与目前科学进入精细化时代、知识爆炸等原因密切相关。不过,由于慢病高发的形势异常严峻,不得不迫使一线医生和长期从事药物研发的科技工作者以及从事基础医学研究的科技工作者联合起来,从不同疾病的异同点角度进行“会诊”,综合分析和讨论为什么我们目前的医学体系和药学体系在慢病高发面前处于不断退缩的守势而不是攻势。基于国内外领域关于肠道菌群乃至人体微生态的大量研究以及笔者实验室的大量工作,我们最终发现当前的医学理论存在一些严重的不足之处,导致药物研发的医学理论基础和研发思路出现了问题和偏差,其根本原因在于医学理论体系的问题,尤其是没有真正弄清楚人体结构这一关键问题。因此,我们提出了新的假说——“菌心说”学说,试图从根本上重新理解人体的结构,为医学理论和新药研发提供新的依据。

“菌心说”学说认为,人体主要由3部分组成,分别是躯体、大脑和菌群,其中躯体实现人体内部的正常生理生化代谢过程,大脑实现人体的神经认知和思维判断决策过程,而菌群则参与甚至负责人体的消化过程以及人类的心理活动。

从疾病角度而言,躯体相关疾病可包括目前所知的便秘、肥胖、胃肠道疾病、心脑血管疾病、免疫系统疾病、肝肾泌尿系统疾病以及肿瘤等,大脑与神经相关性疾病可包括目前的神经认知异常相关疾病,而菌群相关疾病则包括菌群紊乱以及心理相关疾病。其中,人体共生微生物即人类“第二基因组”可能是与人体健康和慢病相关的关键所在。换言之,“菌心说”学说认为,微生物与人体共生并存,通过人体为菌群提供碳源,满足菌群的营养需求,并反过来保障人体健康。如果人体和菌群能够平衡,即达到“人菌平衡”的状态,人就会表现为健康,反之就会表现出各种各样的慢病,包括心理和精神相关疾病<sup>[1]</sup>。目前,已有越来越多的研究逐渐证明“菌心说”学说的合理性,并且有利于我们对人体结构形成新的正确的了解,促成“人菌平衡”认识上的飞跃,而且期望将来能够弄清楚哪些药物、在哪些情况下靶向人体还是靶向菌群或者靶向两者(人体与微生物)之间的相关作用等,找到解决困扰新药研发领域问题的重要线索。

### 1.2 环境因素对于人体和人体微生态及其相互作用影响的数学表征

为了便于讨论新药研发领域如何适用于“人菌平衡”的发展需求,我们试图引入相应的数学公式,用来说明我们对于人体结构的新的理解,从而便于从一个新的角度讨论新药研发问题。显然,人体作为一个生命体来说,与环境因素始终处于频繁的对话状态,总体上应该符合类似于自变量( $x$ )和因变量( $y$ )的模式,因此有可能可以使用类似于 $y=a+b \cdot x$ 的线性方程描述环境因素对人体的影响。然而,考虑到目前国际学术界逐渐认识到人体是由人类基因组即第一基因组以及人体共生微生物即第二基因组体系构成的超级生命复合体<sup>[2]</sup>,而且两者之间具有频繁的交互作用与互动关系,因此,不妨可以提出这个公式: $y=a \cdot f_1(x)+b \cdot f_2(x)+a \cdot b \cdot f_3(x)$ ,用来理解环境因素、人体(第一基因组)、微生物(第二基因组)之间的相互作用,其中, $x$ 为环境因素, $y$ 为人体整体对外表现, $a$ 表示第一基因组即宿主基因组系统(不妨可以将 $a$ 理解为animal), $b$ 表示第二基因组即微生物基因组系统(不妨可以将 $b$ 理解为bacteria),而 $f_1$ 、 $f_2$ 和 $f_3$ 分别表示环境因素(含药物、

饮食、物理因素和化学因素等)作用于宿主、微生物以及宿主与微生物之间相互作用所形成的函数关系。有了以上关于人体结构的新的理解之后,接下来讨论新药研发以及现有药物的评价等问题,就比较容易了。

### 1.3 从人体、人体微生态以及两者相互作用的角度理解药物研发

前面谈到药物研发的意义在于促进人体健康,那么,根据“人菌平衡则健康、人菌失衡则慢病”的观点来看,药物研发的成功之处一定要从根本上确保“人菌平衡”这一核心问题和关键问题;而要做到这一点,就需要从 3 个方面进行药物研发和评价,即分别是:① 保护人体健康的药物;② 保护人体微生态健康的药物;③ 保护人体和微生态良性互动平衡的药物。这是从宏观功效角度对于药物进行分类的一种方式。在此前提下,通过梳理目前的各类药物,了解其作用、功效、配伍组方以及毒副作用与人体共生微生态的相关性。

首先,可以很明确的是,目前很多临床药物都是直接用于保护人体健康的药物,由于其作用靶点主要是人类基因组即“第一基因组”,因此不妨可以称之为“第一类药物”(简称为“人体药物”),其作用靶点通常是导致人体出现疾病的基因和蛋白质所产生的突变或者表达异常等。如很多药物的作用靶点是 G 蛋白偶联受体,这些药物的针对性很强;如降糖药,是因患者体内胰岛素分泌不足,需要补充外源性胰岛素防止血糖升高;降压药的设计思路也与之类似。除这些典型的药物之外,还有相应的医疗技术,例如血管堵塞的患者放置支架,是为了疏通血管,属于典型的“对症治疗”方式,给患者相应的建议则通常是密切监控体内各项指标的变化,并通过“终生用药”来控制病情的发展。这是目前医学领域(主要是西医)的主要思路,在这个思路的前提下,新药研发基本上就被划定了一个框架和路线图,即通过大量样品研究进行大数据的关联分析,期望找到疾病的相关基因和蛋白质、尤其是致病基因和蛋白质等新的生物标志物,直到锁定新的靶点(基因、蛋白质、微 RNA 和 lncRNA 等),然后使用系列方法和技术去筛选候选药物,包括对已有的化合物进行改构以便发挥增敏促效、减少毒副作用等。目前大多数新药研发工作者和制药企业主要走的是这条路线。当然,从药物研发的角度来说,这条新药研发路线也具有合理性,已经研发出了大量在临床上颇有价值的新药,对于慢病防控发挥了重要作用。我们实验室采用的新药研发路线也是

这样的,例如近期获得国际 PCT 专利以及中国发明专利的炎症性肠病的沙门菌鞭毛蛋白衍生物,就是沿袭了类似的研发路线,在动物模型(小鼠)上表现出了很好的治疗溃疡性结肠炎的效果。可以肯定地说,在相当长一段时期,直接作用于人体(躯体)的药物仍然将是药物研发和临床应用的主流。

其次,目前已有的临床药物也有大量是直接作用于被称为“第二基因组”的人体共生微生物(包括细菌、真菌、病毒和寄生虫等)的药物,可以称之为第二类药物(简称为“微生物药物”),其中最为典型的是抗生素,其作用靶点主要以细菌、真菌等为主,通过抑制或者杀灭导致人体出现疾病的微生物而发挥疾病治疗作用。此类药物的科学假说很明确,即既然微生物导致人体生病,那么将其杀灭或抑制就可以防止人体生病,从而达到疾病治疗的目的。不论在逻辑上还是在现实应用中,这个思路都是非常合理的,也是非常清晰的。在抗生素领域,以青霉素为代表的药物拯救了成千上万患者的生命,对于感染性疾病的防治发挥了巨大作用。另外一个典型的代表就是作用于疟原虫的青蒿素<sup>[3]</sup>,是继乙氨嘧啶、氯喹和伯喹之后最有效的抗疟特效药,曾被世界卫生组织称为“世界上唯一有效的疟疾治疗药物”。可以预料的是,在相当长一段时期内,抗感染药物仍然将会在感染性疾病的防治中发挥重要作用。

第三,也是本文的重点,就必须提到能够作用于人体和微生物平衡关系和状态的药物了,这一点很重要,因为目前学术界已经逐渐认识到人体本质上是一个“超级共生体”,是由人体和共生微生物这两大生命系统共同组成的复杂的遗传体系。不仅人体会表现出慢病症状,其实微生物也会表现出慢病症状,只不过在绝大多数情况下,人体的慢病症状会更容易看出来,例如感冒发热、血压血脂血糖异常、疲劳乏力嗜睡以及行为异常等,而以往的医学实践中很少关注人体共生微生物的异常,从而形成了目前主要关注“人体医学”、而没有关注“微生物医学”或“微生态医学”的局面。然而,现在到了需要重新看待这个问题的时候了,尤其是当美国 Gordon 实验室<sup>[4]</sup>、赵立平实验室<sup>[5]</sup>等先后证明肥胖是由于肥胖菌群所导致的、以及我们的研究逐渐证实“饥饿源于菌群”、“肠道菌群增殖需要碳源从而攻击人体胃肠道黏膜导致人体产生饥饿感驱动人体吃饭”、“通过向肠道菌群提供多糖和膳食纤维即可减少和消除人体饥饿感从而可以连续 7~14 d 只喝水不吃饭,正常工作休息”等这些重要生理现象<sup>[6]</sup>

并进而提出“菌心说”学说<sup>[1]</sup>之后,我们就逐渐意识到,新药研发必须开始关注人体和共生微生物之间的平衡问题即“人菌平衡”,以便能够开发出可以安全、有效、可控地平衡人体和共生微生物之间平衡关系的药物。

#### 1.4 促进人体与人体微生物之间平衡的药物将是新药研发的重点和难点

如何去理解并研发能够促进“人菌平衡”的药物呢?根据我们的研究(尤其是笔者亲身体会部分药物并结合大量思考、分析、反复论证以及反证)发现,人体和共生微生物之间具有明确的共生关系。在微生物面前,人体尤其是胃肠道黏膜甚至可以被理解为只是微生物(菌群)用来繁殖自己的后代的土壤(肠道菌群在胃肠道黏膜表面的存在和土壤里种植小麦和水稻的形式在本质上是类似的),而人体摄入的食物和其他营养元素则用来满足这些微生物的营养需求;如果生长在人体胃肠道黏膜表面的微生物得不到足够的营养进行繁殖,那么肠道菌群就会直接分解消化人体的胃肠道黏膜作为碳源用于繁殖,长期作用之后即导致胃溃疡、胃炎和肠炎风险的增加,引起黏膜屏障的破坏,增加肠漏综合征(leaky gut)的风险,加剧内毒素(脂多糖)进入人体促进炎症发生的风险。因此,如果研发出能够控制人体和共生微生物之间平衡关系的“第三类药物”,合理抑制或阻断人体共生微生物向人体传递的信号(其中最有可能的是获取碳源、繁殖微生物的信号),那么,无论是微生物群体还是人体本身,就有可能进入到一个相对平静、相对稳定的状态,即人体通过自身的生理生化系统完成自己的代谢过程,而人体共生微生物系统也会进入到一个新的平衡状态,不去随意、失控地向人体持续发送异常信号(例如驱动人体吃饭的饥饿信号),这样就会有利于并促进人体从疾病状态向健康状态的恢复。

然而,能够靶向“人菌平衡”的“第三类药物”的研发并非易事,因为其中还需要涉及一系列复杂的问题,其根源和关键在于我们如何理解和了解人体与共生微生物的互动关系,其中最大的问题是:如果消除或阻断微生物向人体传递碳源需求的信号,那么人体将有可能由于缺乏肠道菌群向人体传递的饥饿感,而人体感觉不到由于饥饿驱动吃饭的需求,虽然人体对于食物的色香味等感觉并不一定受到肠道菌群的影响(近期相关数据将发表,这是另外一个很有趣的问题。因为我们的研究提示,“饿”和“馋”并不是一回事,前者源于肠道菌群直接向人体传递需要碳源从而分解和消化人体胃肠道黏膜

的信号、后者则是由于食物的色香味刺激大脑和神经系统以及人脑对于食物色香味的记忆向人体传递了“馋”的信号所致)。已有研究表明,无菌小鼠会有自闭症的倾向<sup>[7]</sup>,血清素(五羟色胺)的含量也会下降。因此,只是单纯地研发出杀灭微生物(尤其是细菌)或者阻断微生物向人体传递饥饿感的药物,还有可能导致人体对于食物的感觉产生混乱或异常从而影响甚至破坏食欲,这对于新药研发尤其是本文提到的“第三类药物”的研发提出了很大的挑战。所以需要不断地深化和细化,在大量研究的基础上研发出能够有效促进微生物和人体互动的药物,促进人菌平衡,改善人体健康和人体微生态健康,从而使慢病得到防治。

事实上,“第三类药物”的研发还需要面临更大的挑战,因为人体和微生物不仅仅只是共生关系这么简单,而且国际上很多研究还在不断地挖掘出微生物对于人体本身、甚至人类情感、心理认知和行为等方面的影响,如目前有倾向认为,一个人的饮食习惯不仅仅是这个人本身的事情,还受到这个人肠道菌群的影响甚至控制。如果肠道菌群中嗜肉菌群偏多的话,那么往往倾向于肉食;反之如果素食菌群偏多的话,那么往往倾向于素食。这一点在动物中表现得比较典型,例如老虎和狮子等肉食动物的肠道菌群中往往以消化肉类食物为主,而猪、马、牛和羊等食草动物的肠道菌群往往以消化草料等食物为主;相应地,杂食动物的肠道菌群则兼有嗜肉菌群和素食菌群的共同存在。就人体而言,目前通过宏基因组研究已经发现,常规饮食人群的胃肠道之中存在嗜肉菌群和素食菌群,构成了良好的菌群多样性,这些菌群不仅会受到饮食习惯的影响,而且这些菌群反过来也会影响一个人的饮食习惯,甚至表现出成瘾性的问题,如果经常给儿童提供一些垃圾食品,不仅会诱发儿童肥胖,而且会诱发成瘾,最终导致儿童糖尿病的发生。近年来还有研究发现,饮食习惯和行为异常甚至犯罪之间具有一定的相关性<sup>[8]</sup>,如有报道认为,肉食者容易具有暴力倾向,同时具有较高的再次犯罪的几率。在这些研究的基础上,我们实验室提出的“菌心说”学说则认为,人体共生微生物尤其是肠道菌群有可能构成了人类情感的物质基础,是“人心”的物质基础,不同的微生物对于不同种类碳源的选择表现为每个人对于不同食物的喜好和偏好,并在大脑认知、学习记忆、意识思维和决策决断等的高级活动的参与下,最终表现为一个人的情绪情感、认知决策和行为判断等总体表现<sup>[1]</sup>。之所以讨论这些内容,是因

为“第三类药物”还将涉及到对于人的情感的药物的研发,虽然目前临床上使用的影响人类心理、精神情感的药物也有一些,但是这些药物绝大多数都是针对人体大脑以及神经系统为作用靶点的药物,例如氟西汀等,而基于“人菌平衡”、“菌心说”学说角度通过影响或改变人体共生微生物从而改变人类心智、情绪情感、心理认知、甚至性格的药物则还是非常稀少的,也将是后续新药研发领域的重点。在这个领域越早地进行规划和部署,就能够更早地把握人类的生理健康、心理健康乃至精神健康。当然,“第三类药物”的研发难度之大,恐怕会超越我们的想象,因为这是关系到人类心理和精神领域的大问题,但也是最值得研究的地方,甚至有可能能够通过“第三类药物”改变人的性格,如让一个人变得更加善良。至少这样的思路是可以考虑的,如研发出能够有效控制肥胖菌群的新药,从而控制肥胖。事实上,目前国内外正在研发的基于肠道菌群的药物例如已被美国 FDA 批准使用的“粪便药片”以及国内外正在使用的“粪菌移植”药物(或技术),理论上属于本文所说的“第三类药物”,通过改变人体和菌群之间的平衡关系,发挥疾病治疗(例如“粪菌移植”用于治疗艰难梭菌感染导致的溃疡性结肠炎)的目的<sup>[9]</sup>。类似地,以常见的过敏性疾病为例,很多抗过敏药物是直接作用于人体的,然而目前大量研究提示,如果人体菌群多样性足够丰富的话,那么,过敏体质就会得到比较好的改善。因此,如果从靶向抑制或杀灭导致过敏的微生物(呼吸道、消化道、皮肤和泌尿生殖道等部位)的角度研发新药,则有可能对于过敏性疾病的治疗带来新的机遇。

正所谓困难与机遇并存,靶向“人菌平衡”关系的“第三类药物”的研发的巨大挑战和困难还在于如何能够在治疗疾病的同时,还要保障人体共生微生物的平衡体系,因为正常的微生态体系对于人体健康来说也是至关重要的,肠道菌群的多样性与人体的健康状态密切相关,任何有意或者无意破坏菌群多样性的方式方法、治疗手段和药物都会导致人体偏离正常健康状态,走向亚健康状态甚至疾病状态,例如对于食物的消化吸收能力下降或者异常增高、过敏体质出现等。近年来,医学界出现的一个典型例子就是随着大量抗生素的使用甚至滥用,导致很多慢病的高发,因为很多抗生素属于广谱抗生素,对于人体共生微生物群落即微生态系统的破坏非常巨大,不仅不利于“人菌平衡”,而且还会加剧“人菌失衡”,毕竟人体和共生微生物的关系属于

“互利互惠、共生共赢、唇齿相依、唇亡齿寒”,所以在“第三类药物”的研发过程中,如何做到既能够“精准”抑制或者杀灭导致人体慢病的少量异常菌群、同时能够保护绝大多数促进人体健康的主流菌群,需要开展大量的研究工作,这是因为人体共生微生态系统既脆弱又强大、既敏感又鲁棒,这一点和自然界中的湿地环境非常类似,一旦遇到干旱缺水等情况就会恶化,而在肠道里边一旦出现类似于 O157 型大肠杆菌、痢疾杆菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌等的感染,就会影响和破坏人体的正常肠道菌群微生态环境,从而导致严重的感染性疾病。至于人体其他部位如呼吸道、皮肤和泌尿生殖道,正常情况下也有大量菌群的分布,需要维持正常的微生态体系,一旦破坏,也将引起系列相关性疾病,例如呼吸道感染和泌尿生殖道感染等。一旦微生物通过人体皮肤或黏膜的创面进入体内形成败血症、菌血症和脓毒血症等,那么,问题就更加复杂。由此可见,研发确保“人菌平衡”的“第三类药物”,需要考虑更加复杂的问题,对于新药研发提出了更多的挑战。

## 2 从人菌平衡角度分析当前药物研发与应用的利弊得失

### 2.1 部分中药的作用机制与改善人体微生态尤其是肠道微生态的结构与功能状态有关

在药物领域,通常将药物分为 3 类,分别是化学药、中药和生物药。这是基于其制备工艺与技术路线进行的分类,也是当前国内外新药研发和药物流通领域的标准管理模式。本文提出可以根据药物的作用对象是人体、微生物或者两者之间的关系,将药物分为 3 类,即第一类药物是“人之药”,第二类药物是“微生物之药”,第三类药物是“人和微生物平衡之药”。在临床上广泛应用的药物中,有的药物属于本文所述第一类、第二类或第三类,可以根据其作用靶点进行比较明确的划分,例如作为化学药的典型代表的抗生素,其作用靶点是微生物,可以被划分为“第二类药物”,而疫苗、抗肿瘤药以及胰岛素等激素类药物由于其作用靶点是人体,则可以自然而然地被划分为“第一类药物”,这些都是比较容易区分的。

之所以强调“第三类药物”的概念,其实主要还是针对中药来说的,因为很多中药的成分及其配伍特征比较复杂,例如一些寡糖和多糖成分等,文献报道具有抗肿瘤、提高免疫力、甚至抗抑郁的作

用<sup>[10]</sup>,然而在进行药代研究过程中却发现这些成分在血液中的含量非常少甚至检测不到,导致很多人怀疑这样一个问题:既然在血液中检测不到中药的活性成分,那么,说中药可以治病是否是有问题的呢?也就是说,如果中药的药代动力学问题得不到解决,那么就很容易让人怀疑已经使用了数千年的中药是否真的有效,从而有可能动摇中药的根基,也为中药现代化打上了一个巨大的问号,同时在国家中医药管理局方面进行政策制定的时候也带来了一些疑问,即中药是否真的有效?如何有效?作用靶点是什么?其药代动力学特征是什么?直到今天,这一系列问题仍在困扰中药的发展,也为中药现代化带来了不少的疑惑。

既然谈到了药物领域不可回避的中药问题,那么,有必要深入讨论一下中药和西药的关系。事实上,这个问题也已经到了应该讨论、必须讨论的时候,没有必要回避。不论以前这个领域的争论有多大、成见有多深,毕竟我们可以重新从“人菌平衡”角度来重新审视中药有效性的问题。根据国内外以及我们实验室近年来的研究,有一点是深信不疑的,即真正有效的中药肯定有其活性成分,中药必然通过其中的活性成分而发挥疾病治疗作用。这方面有几个典型的例子,例如黄连素是很多中药如黄连、黄柏、三颗针等的有效成分,具有显著的抑菌作用,常用的盐酸黄连素又称盐酸小檗碱,则同时是西药的主要成分。然而令人意外的是,很多中药的生物利用度很差,即在血液和组织器官中很少能够检测到中药的成分,不像很多西药一样具有典型的药代动力学特征,从而导致西药研究人员对于中药产生质疑。然而,近期全小林团队与赵立平团队合作完成的随机、双盲、安慰剂平行对照糖尿病临床研究结果表明,传统中药复方葛根芩连汤具有明确的降低空腹血糖和糖化血红蛋白的疗效,且具有剂量依赖性,而这种疗效与肠道菌群结构变化有着密切关系,从而为解释中药复方作用机制提供了新的(肠道菌群)证据链<sup>[11]</sup>。类似的研究还在不断地增加中,尤其是2013年以来,随着“粪菌移植”用于治疗艰难梭菌所导致的溃疡性结肠炎<sup>[12]</sup>，“粪菌”作为一种药物,恰恰又与我国传统中药“人中黄”、“金汁”等有异曲同工之妙,而且早在1700年前东晋葛洪在《肘后备急方》中所记载的“饮粪汁一升,即活”,不妨也可将“粪汁”作为一种特殊的中药处方进行理解。

那么,这样一来,按照本文“三类”药物的观点来看,中药的合理性、有效性就可以分别从以下3方

面进行理解:直接作用于人体的中药(成分)、直接作用于人体共生微生物的中药(成分)、作用于人体和共生微生物平衡关系的中药(成分)。这样就好理解了,例如,中药“葛根芩连汤”可理解为从调理、改善糖尿病患者的肠道菌群微生态环境角度发挥对于糖尿病的治疗作用;而黄连素则可直接通过抑制病原微生物如痢疾杆菌、结核杆菌、肺炎球菌、伤寒杆菌及白喉杆菌等发挥作用,可用于治疗细菌性胃肠炎、痢疾等消化道疾病;即相当一部分中药的作用靶点可能是由人体共生微生物构成的微生态系统,恰好符合本文以及我们此前所说的“肠道菌群健康,人就健康”的慢病防控观点<sup>[1]</sup>。当然,由于中药成分的复杂性,以及不同中药的配伍特点各有所不同,部分中药的天然化合物成分例如人参皂苷作为一种固醇类化合物,可以影响人体的多重代谢通路,因此其效能也很复杂,而且各种人参皂苷的单体成分难以分离,这种情况与本文所说的部分中药既能够靶向人体本身、同时又能够靶向人体共生微生物构成的微生态系统,通过双向调节人体与微生态的平衡关系发挥对疾病的治疗作用,在科学逻辑上即具有其合理性。

## 2.2 新药研发的关键在于促进人体健康、微生态健康和人体与微生态相互作用健康

进一步讨论中药未来发展趋势的问题。在“菌心说”学说看来,由于人体共生微生物对于人体健康的极端重要性,目前“发酵中药”已经逐渐发展起来,这是将天然药物(中药)提取液以特定的肠道益生菌菌群中的一种或几种、一株或几株益生菌作为菌种,利用微生物学、仿生学的方法,在体外模拟人体的肠道环境和中药成分在人体内的消化分解过程,将中药成分经过微生物转化成为能够被人体肠道直接吸收的小分子成分(次生代谢产物等),或者产生对肠道菌群直接改善或调节作用的活性成分,使中药能够更好地发挥治疗作用。事实上,从宏观解剖结构而言,人体本质上也是一个发酵罐,即胎儿出生之后的几小时内,肠道就开始出现来自于母体产道、母乳和皮肤等部位的菌群的定植。在人体存活的一生时间中,每天一日三餐的食物都会在人体胃肠道被微生物和人体分解、消化、吸收,一方面为人体提供营养物质,另一方面为肠道菌群提供营养物质,人体通过从肠道这个“发酵罐”获取营养物质而完成躯体的生长,菌群则通过从肠道这个“发酵罐”获取营养物质而完成繁殖并以粪便的形式排出体外。因此,除人体和菌群完成正常发育所需要的营养物质以外,其他所有能够有利于“人体健康、

微生态健康、人体与微生态相互作用健康”的物质,从这个意义上来说,都可以作为药物来使用,而其中最好的选择之一就是中药,因为中药本身来自于天然物质的复合物,虽然有时容易被误认为是“黑糊糊一锅汤”,成分说不清楚、机制道不明白,然而在临床上真正发挥疾病治疗作用的这个“汤”里边的多种成分,很有可能就是通过联合作用、共同协调改善肠道微生态环境的复合物,而且往往也有“生物利用度低”的特点,很少进入人体血液和组织器官,而主要是通过调节人体肠道菌群而发挥疾病治疗作用,这样就为几千年来为我国民众身体健康带来巨大贡献的中药找到一个科学合理的解释,即中药的作用靶点有可能是肠道菌群,通过多药配伍组合促进肠道微生态从病理状态向生理状态切换,从而表现出良好的慢病治疗效果。相反,传统意义上的西药包括化学药和生物药,通常都具有靶点明确、但是功效和作用比较单一的特点,并非如中药一样直接作用于肠道菌群这个整体,表现出虽然相对西药治疗(慢病症状)较为缓慢、然而却能够稳定和长期起效的作用。由此可见,如何看待中药和西药的问题,可以从本文所说的分别是作用于人、微生物、人与微生物联合体的“三类药物”的角度得到比较合理的解释。

### 3 未来新药研发和药效评价需要综合考虑人体微生态的影响

#### 3.1 通过改善人体微生态尤其是肠道菌群有利于减少药物的毒副作用

从新药研发角度来说,“安全、有效、可控”是金标准,不论是作用于人体还是作用于人体共生微生物,都应该符合这个要求,不仅应该落实在已有药物的评价过程中,而且还应该贯穿到后续的新药研发过程中,因为人体毕竟是由人体本身和人体共生微生物 2 套遗传系统组成的超级生命复合体,必须确保人体和微生物这 2 套 DNA 遗传系统同时健康的前提下,才能够保证人体的真正健康,任何只单独关注人体健康或只单独关注微生物健康的药物都必然会带来不可忽视的毒副作用,其中典型的例子就是抗生素。众所周知,抗生素对于致病菌的抑制和杀灭作用非常明确,然而广谱抗生素对于人体的正常菌群微生态的破坏作用十分巨大,会由于菌群失衡而导致人体产生多种异常反应。因此,国际医学界逐渐呼吁显著减少抗生素的应用,不仅包括人用抗生素,而且还包括兽用抗生素,这是因为兽

用抗生素会通过食物链传递给人体,导致人体微生态的破坏。事实上,不仅仅是抗生素会产生一系列副作用,临床上很多常用药物也都会产生一些副作用,例如恶心、呕吐、腹泻和便秘等,这种与胃肠道关系十分密切的副作用也可以被理解为是人体共生微生物菌群尤其是胃肠道菌群失衡的一种典型表现。因此,如果在使用这些常用药物治疗疾病的同时甚至早期阶段,能够配合使用一些能够稳定肠道菌群的药物(例如中药),用来控制和减少恶心、呕吐、腹泻、便秘等症状的发生,显然可以提高现有药物疗效,同时也能够更好地让患者受益,减少药物的毒副作用等。

#### 3.2 创建人体不同慢病与微生态不同状态之间的关联数据库可以提高新药研发效率

在药物研发趋势和路线方面,目前国际上的主流药物研发还仍然以作用于人体这个靶点为主,即通过纠正人体基因表达异常、基因突变和蛋白质缺陷而发挥药物的治疗作用,这个趋势还将持续相当长一段时间。面向人体共生微生物即微生态体系异常方面的药物研发,国际社会目前还没有做好充足的思想准备和心理准备,这是因为要认识到“慢病源于菌群”还需要大量的工作尤其是大量的循证医学数据支持。虽然我们已初步证明“饥饿源于菌群”,而且先后提出了“慢病源于菌群”、“欲望源于菌群”、“心理源于菌群”等系列观点<sup>[1]</sup>,然而要证明这些问题,例如成瘾性疾病与肠道菌群的相关性甚至因果关系,绝非一日之功,而是需要大量中外科学家联合起来进行证明,或许需要几十年甚至上百年的时间去证明这些新的科学假说<sup>[1]</sup>。然而有一个不争的事实,即单纯基于人体本身看待人体疾病的时代将会逐步成为过去,而基于人体和人体共生微生物双系统(dual life system)看待人体的疾病与健康的时代正在逐步开始,为此,后续医学界的努力方向将是在已经证明众多人体基因和蛋白质与人类疾病存在相关以及因果关系的基础上,逐步建立起不同疾病与人体本身以及人体微生态的不同状态之间的相关以及因果关系,并进而指导药物研发领域建立起各种药物与各种人体疾病、各种微生态图谱(轮廓, profiling)之间关系的高度、密切关联的数据库,而且将来有望通过联合诊断人体本身的疾病状态以及人体微生态的异常状态,指向应该使用什么样的药物组合,显著提升人体疾病治疗效果的这一目标,或许有可能形成类似于“元素周期表”的“傻瓜式”分析模式,在获得患者的人体微生态(疾病)图谱以及人体疾病图谱、“按图索骥”之后,

患者就可以找到能够安全、有效、可控地治疗疾病的药物及其组合(方案)。这将是未来能够真正解决人体疾病的治疗性药物的发展方向。

### 3.3 促进人体微生态健康的新药研发将为慢病预防提供源头支撑

当然,人体之所以生病,往往还是由于没有做好预防和控制,因此,在药物研发领域,除了研发治疗性药物之外,研发预防性药物也极其重要,能够发挥“防患于未然”的作用,防止人体出现疾病,促进人体从亚健康向健康状态的回归,促进人体从急性病向慢病的回归,这是临床医学面临的最重要的任务。当前国际上新药研发的重点仍然还是集中于重大疾病例如肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病等代谢性疾病、免疫系统缺陷疾病等的治疗方面,重心还并没有放在从疾病发生的源头进行防控的药物研发方面,然而理论上如果能够做到从一开始就能够有效控制慢病尤其是炎症反应的发生发展,那么患者罹患重大疾病的几率就会显著下降,就可以从根本上提高患者的健康水平和生活质量,显著减轻整个社会对于慢病承担的医疗负担。

随着医学的发展,如果能够进一步证明我们实验室所提出来的“菌心说”学说中“肠道菌群健康则人体健康”的核心观点,研发出能够稳定和控制人体共生微生物尤其是肠道菌群与人体平衡关系的系列新药,把人体疾病发展的源头从优化和改善与每天饮食密切相关的肠道菌群进行控制和把握,则有可能显著控制和预防多种严重影响人类生活质量的疾病的发生和发展。而且,在药物的使用过程中,应该及时考虑通过靶向人体共生微生物(以及靶向人体)的药物的治疗,在人体慢病症状得到显著改善的前提下,在医生的指导下根据病情的改善情况,做好适当减少药物甚至暂停或停止一些药物的准备,而让机体逐渐恢复自我健康管理能力,从而逐渐打破“终生用药”的说法。这一点很重要,例如针对“三高”人群来说,通常糖尿病患者和高血压患者往往被建议终生用药即通过药物控制高血糖和高血压的发展,然而对于患者来说虽然通常不愿意或者不情愿终生用药,但是却不得不终生用药,以便控制病情的发展。这是目前普遍存在的一种现象。然而,随着医学研究的不断进步,这种需要终生用药的说法也正在被逐渐打破,例如,我们新近联合广西医科大学第一附属医院开展的研究显示,针对患有高血压的肥胖人群通过柔性辟谷技术实现生理性体质量下降之后,就可以显著减少甚至停用降压药,而能够使患者保持正常的血压水平,

近期即将总结发表。究其原因,是由于高血压领域有这样的医学共识:肥胖人群一旦实现体质量的生理性下降,人体的高血压水平就会出现生理性下降,而并不一定需要长期服用降压药来维持血压处于生理水平。类似的研究例如降血脂、降血糖等方面,我们也正在组织更多的医院进行联合研究,预期将为多种慢病的防控带来新的方案,而减少患者终生用药的心理负担和承担医疗费用的压力。

### 3.4 新药研发体系将系统促进人体的生理状态、心理状态和认知状态的健康

除此之外,基于本文的讨论,我们还可以对未来新药研发的趋势(以及相关的分类)进行一个初步的展望。前面讲到药物通常被划分为化学药、中药和生物药3类,本文从其作用靶点角度介绍了作用于人体的第一类药物、作用于人体共生微生物的第二类药物以及作用于人体和微生物相互作用的第三类药物,主要是从药物的靶点角度进行分析的。而结合“菌心说”学说来看,不妨还可以将药物的分类方式从另外的角度来看,即:①作用于人体的药物可以理解为将人体的病理状态经过治疗回归到生理状态的药物,即第一类药物可以称之为“面向人体生理水平的药物”;②作用于人体共生微生物的药物可以理解为将人体共生微生物的异常状态经过治疗回归到正常状态的药物,然而由于我们主张“心理源于菌群”,从这个意义上来说,不妨可以考虑将此类药物纳入“面向人员心理水平的药物”;③作用于人体大脑认知、决策、意识、精神层次的药物则可理解为将人的思想、精神、意志从异常状态经过治疗而回归到正常状态的药物,从而可以称之为“面向人员认知和精神的药物”。由此,我们可以进行以下合理推测:未来的药物研发体系,将有望从面向解决“身、心、灵”3个层面的角度进行深化和拓展,从而形成能够覆盖人体的生理状态、心理状态、认知状态的药物体系,对于整个社会的健康水平和生活质量的提升将具有显著的推动作用。

### 3.5 新药研发和评价中的安慰剂效应与肠道微生态以及心理活动密切相关

有趣的是,结合本文的观点,我们还可以进一步考虑药物研发过程中功效评价这一重要环节,即关于安慰剂效应的问题。众所周知,药物研发过程中,需要开展随机、对照、大规模、多中心临床试验,以便科学、合理地判断药物是否真正有效。然而,由于我们关于“菌心说”学说的研究提供了这样一个重要的参考信息即“心理源于菌群”,提示在针对人体志愿者使用药物的时候,如果该药物以及对照



药(或者安慰剂)对于人体共生微生物也同时存在一些作用的话,那么就有可能影响这个志愿者的心理状态,从而导致其在使用药物或者安慰剂的时候出现一些预料之外的变化,甚至于其心理和精神状态也会影响药物的评价效果。这种情况在药物研发早期开展动物实验中往往不容易看到,然而一旦药物在进入临床试验阶段、用于人体志愿者之后,就容易变得比较常见,即人体对于药物的评价结果需要考虑更多的因素,尤其是以肠道菌群为主的微生态系统对于药物的反应及其对于人体心理和精神的影响。这是一个复杂问题,同时也是药效评价的一个重要环节,后续随着与人员心理认识相关药物研发的深入,也将逐渐成为新药研发领域重点关心的问题之一。当然,在后续应用过程之中,为了更好地提高疾病治疗效率,应该鼓励药物治疗、非药物治疗、医疗技术等联合使用,甚至应该鼓励在新药研发一开始就同时结合考虑这些因素,尤其是鼓励联合研发出既能够用于治疗人体、同时又能够治疗微生态的新药、“好药”,从而显著提升人体健康水平。

### 3.6 综合评价新药研发中动物模型的等效性问题不可忽视宿主微生态的差异

不言而喻,新药研发是一个意义重大、然而耗费巨大、时间漫长的系统工程,如何能够提高新药研发效率,是药物领域非常关注的问题。通常的药物研发尤其是靶向人体基因和蛋白质的药物研发路线,往往需要经历细胞模型、动物模型等阶段,然后在确保其具有成药性的价值之后,开展人体(志愿者)试用工作,进入到药物临床试验各个阶段。这里有一个很重要的问题,就是动物模型的问题。很多药物的毒副作用是在进入到临床试验阶段之后才发现的,这种情况提示我们需要仔细分析动物模型的可替代性问题。如果单纯从人体和动物的生理学与解剖学角度来说,使用动物模型替代人体模型研发新药是无可厚非的,然而如果同时把人体和动物的共生微生物尤其是肠道菌群以及与其密切相关的饮食习惯纳入考虑的话,那么,就会发现基于动物模型研发人体药物方面具有严重的不对称的问题。

首先,人体肠道菌群与动物肠道菌群相比,两者之间具有巨大的差异,这是与生俱来的,因为人体会选择适合于人体的菌群生长、而动物则会选择适合于动物的菌群生长。人体和动物的差异不仅在第一基因组即物种的层面存在巨大差异,而且在第二基因组即宿主共生微生物方面也存在巨大差

异,从而反过来对于宿主的生理生化以及代谢特点具有重要影响。其次,在动物实验中,动物通常都是在动物房进行饲养,并使用规范、标准、统一的饲料进行喂养,有的是定时定量,有的则不完全是定时定量(例如部分使用大鼠和小鼠的实验,研究人员投喂给动物的饲料并不一定进行准确把握),这些因素都会进一步影响人体和动物的共生微生物的变化,需要在药物研发尤其是面向人体共生微生物的药物研发时进行重点考虑,否则就有可能在后续药物临床试验中导致严重的问题,因为尤其是在口服药物方面,虽然目前重点关注肝和肾对于药物的代谢影响,然而毕竟这些药物需要首先被肠道菌群进行代谢,在此过程中就有可能产生不可预期的毒副作用。由于肠道菌群的复杂性,通常难以在动物水平看到这些药物的潜在的毒副作用,而一旦开展临床试验研究,这些毒副作用就有可能表现出来而导致系列问题,这是后续新药研发领域需要密切关注的内容之一。当然,如果能建立接近于人体肠道菌群的动物模型例如体外肠道模拟系统<sup>[19]</sup>,则有可能显著提升新药研发效率。在此基础上,在确认安全的前提下,可以适当增加志愿者甚至研发者本人对于药物的测评,可将 I 期临床研究向前提速,从而有利于加速新药研发进程,提高新药研发效率。

## 4 结语

显然,在新药研发领域,如果不能及时把握未来的发展趋势,将会很容易出现发展缓慢甚至停滞不前的局面。目前国际药物研发团队已经在面向人体药物研发领域做出了突出贡献,在研发抗病毒抗细菌抗真菌感染、抗烈性传染病等领域的药物研发中也取得了辉煌的成就,然而,随着医学领域的快速发展,随着人们不断认识到人体的健康越来越离不开人体共生微生态系统的时候,如何在药物领域能够研发出高质量的既能够促进人体健康、同时又能够促进人体微生态健康、而且又能够使得人体和微生态两者之间相互作用达到最大的健康程度的药物,将是未来新药研发领域的重中之重。毕竟,不论是医学研究还是药物研发,我们一定要将疾病防控与治疗放在首位,突出预防为主、治疗为辅的医学核心思路,需要避免为研发新药而研发新药,从而有利于实现“不忘初心,方得健康”的医学目标。相信在基于人体与共生微生物构成双遗传系统的“人菌平衡”观点的前提下,新药研发将有望

走出困境,走向新的发展阶段。

综上所述,无论是传统医学和现代医学领域,还是药物研发领域,都曾经辉煌过,然而在慢病高发面前也都遇到了巨大的困难和挑战,同时又是新的机遇的开始,尤其是一个学科需要面临快速发展的前夜,需要将先前的发展模式以壮士断腕式进行升级发展,的确需要付出代价;然而,如果不这样做,仍然沿着传统路线进行药物研发,却又很难走出目前的道路。因此,即使再难,药物研发的思路、连同当前医学的理论体系,有可能都已经被日渐高发的慢病倒逼到了不得不改的地步。凡是过去,皆为序曲,与其修修补补,还不如从头创新,重新认识清楚“人菌平衡”尤其是健康的人体微生态系统对于人体健康的至关重要性,让颠覆式的创新思路引领我国和国际药物领域的研发走上一条光明大道,让能够惠及我国民众的健康梦早日到来。

#### 参考文献:

- [1] Zhang CG. New medicine and bacteriocentric theory and a revolution in prevention and control of chronic diseases[J]. *Sci Tech Rev*(科技导报), 2015, **33**(22):106-111.
- [2] Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: the second genome of human body[J]. *Protein Cell*, 2010, **1**(8):718-725.
- [3] Zhang CG. Research of Artemisinin and its implications of Youyou Tu winning a Nobel Prize[J]. *Sci Tech Rev*(科技导报), 2015, **33**(20):86-89.
- [4] Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(44):15718-15723.
- [5] Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice[J]. *ISME J*, 2013, **7**(4):880-884.
- [6] Huang QJ, Teng SZ, GAO DW, Dong HX, Sha JB, Gong WJ, *et al.* Emergency plans of flexible abrosia to raise efficiency in disaster rescue [J]. *Disast Med Rescue: Electronic Edition* (灾害医学与救援:电子版), 2015, **4**(2):81-85.
- [7] Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, Mccue T, *et al.* Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders [J]. *Cell*, 2013, **155**(7):1451-1463.
- [8] Luo J, Jin F. Recent advances in understanding the impact of intestinal microbiota on host behavior [J]. *Chin Sci Bull*(科学通报), 2014, **59**(22):2169-2190.
- [9] Zhang FM. Move standardization of fecal microbiota transplantation into Mainstream [J]. *Chin J Dig Endosc*(中华消化内镜杂志), 2014, **31**(2):61-63.
- [10] Zheng M. Research progress of antitumor pharmacology of traditional Chinese medicine polysaccharide[J]. *Int J Tradit Chin Med*(国际中医中药杂志), 2000, **22**(05):259-263.
- [11] Xu J, Lian F, Zhao L, Zhao Y, Chen X, Zhang X, *et al.* Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula[J]. *ISME J*, 2015, **9**(3):552-562.
- [12] Cui B, Feng Q, Wang H, Wang M, Peng Z, Li P, *et al.* Fecal microbiota transplantation through midgut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, **30**(1):51-58.
- [13] Chen B, Wang Y, Lei F, Yin YS, Wang X. Research progress of gut microbes *in vitro* model [J]. *Chin J Microecol*(中国微生态学杂志), 2012, **24**(8):766-768.

## Human microecology, especially gut microflora provides unprecedented opportunities and challenges for new drug research and development

ZHANG Cheng-gang

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

**Abstract:** Since entering the 21<sup>st</sup> century, the trend of high incidence of chronic diseases in the international community has not been effectively controlled and the pharmaceutical and medical fields

are put forward new challenges. Both the development and evaluation of chemical drugs, biological drugs or traditional Chinese medicine are facing with how to significantly improve the efficacy and reduce the side effect of the drugs. With the coming of the accurate medical treatment as well as the big data era, new opportunities and challenges are needed either in the development of new drugs or new use of old drugs. However, as known that the human body consists of the symbiotic microbial groups of human microecological system especially the gut microecology system is more and more important in human health and disease, and even part diseases such as obesity and diabetes have a certain degree of causality with the gut microflora, so we need to reanalyze the core ideas about drug development or even the current medical theory system. Therefore, it is possible to step out of the old way of current drug development in the new period, to make new contributions on the real effective implementation of prevention and control of chronic diseases. According to international human body microecological especially the research progress of gut microecological field, systematic analysis of the problems existing in the current research and development of new drugs, will not only focus on the human body itself, but also the human microecology as well as the balance between human and microecological, which will promote rapid development of research and development of new drugs and prevention and control of chronic disease in order to improve the physical and mental health services in our country.

**Key words:** human microecology; gut microflora; gut flora; new drug research and development; traditional Chinese medicine; gut flora-centric theory; balance between human and microflora

---

**Foundation item:** The project supported by National Natural Science Foundation of China (81371232); National Mega-project of Science Research of China for New Drug Development (2012ZX09102301-016); and National Key Basic Research and Development Program(973 Program)(2012CB518200)

**Corresponding author:** ZHANG Cheng-gang, E-mail: zcgweb@126.com

(收稿日期:2016-07-20 接受日期:2016-07-25)

(本文编辑:齐春会 沈海南)