

# 当前慢病防控困境迫切呼唤新医学和菌心说

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

**摘要** 进入21世纪以来,国际社会所面临的慢病防控形势愈发严峻,不仅对于肥胖、糖尿病、高血压、肿瘤等慢病仍然缺乏良策,而且新药研发速度也并没有随着人类基因组计划的完成得到提高,进而导致欧美以及中国医疗改革举步维艰,反过来提示当代医疗模式可能存在一定问题。结合国际上的研究进展,针对这些问题进行系统分析以及基于大量志愿者进行科学研究的基础上,提出“慢病的菌源性学说”,倾向于认为人体慢病主要是由于多种因素所导致的人体共生微生物菌群紊乱造成的,同时证明可通过纠正胃肠道菌群紊乱显著改善包括便秘、肥胖、糖尿病等在内的慢病症状。在此基础上,还进一步提出“心理活动的菌源性学说”,认为人类的心理活动除了与大脑密切相关之外,还与人体共生菌群密切相关,甚至不排除人类心理活动有可能是微生物菌群通过人体大脑控制下的机体行为所展示出来的一种表现。进而提出新医学理论和菌心说学说,认为人菌平衡是健康的标志,而人菌失衡是慢病的根源,而且人菌失衡的关键在于人体和菌群之间的碳源竞争。菌心说学说认为相对于人体的躯体和大脑而言,由人体共生微生物菌群所构成的“心脑菌脑”有可能是人类心理活动的核心、中心和重心,而人体则有可能是被设计为菌群微生态系统提供生存与发展作用的场所和工具。基于这一观点,不仅可望实现慢病防控与健康管理领域的新突破,而且还有可能实现对人类心理活动以及精神意识活动的物质基础的认知与升华,对于重新认识人类以及人类社会将有可能带来前所未有的新突破。

**关键词** 慢病防控;健康管理;新医学;菌心说;慢病的肠源性学说;慢病的菌源性学说;心理活动的菌源性学说

**中图分类号** R3

**文献标志码** A

**doi** 10.3981/j.issn.1000-7857.2015.22.018

## New medicine and bacteriocentric theory and a revolution in prevention and control of chronic diseases

ZHANG Chenggang

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** Since the start of the 21st Century, the situation in the fields of prevention and control of the chronic diseases such as obesity, diabetes, hypertension, cancer, is becoming more and more serious. The research and development of new drugs is limited even along with the successful completion of the human genome project, leading to the difficulties in the medical reform in China as well as in Europe and the United States, which in turn suggests that there may be some problems in the modern medical and health care system. Based on the research progress in the world, and a large number of volunteers in our study, we have advanced the microbe-origin theory of chronic disease, which means that the chronic disease in a human body is mainly due to the disorders of human commensal microflora, and the symptoms of chronic diseases including constipation, obesity, diabetes could be significantly

收稿日期:2015-05-08;修回日期:2015-08-21

作者简介:张成岗,研究员,研究方向为慢病防控与健康管理、心理认知、生物电磁学、神经生物学、生物信息学,电子信箱:zcgweb@126.com

引用格式: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.

improved by optimizing the gastrointestinal flora. On this basis, we have proposed the microbe-origin theory of the psychological activity, which means that the human mental activity is not only closely related with the human brain, but also closely related with the gastrointestinal flora. We have then proposed a new medical theory that the human health depends on the balance between the human body and the gastrointestinal flora, while the chronic disease is due to the imbalance between the human body and the gastrointestinal flora. In most cases, the disorder of human gastrointestinal flora is caused by insufficient supply of the biological carbon source for the microbe in colorectum because of the over uptake of the biological carbon source by the small intestine in the body. Furthermore, it is suggested that the human body is the place designed for the growth of the microbe, and the psychological activities of the human beings are closely related with the intestinal microbiota. Based on this view, we may not only achieve a new breakthrough in the field of prevention and control of chronic diseases and health management, but also more likely achieve a new understanding of the mental activities of human being and their material basis in particular, as well as that of the human society in general.

**Keywords** prevention and control of chronic disease; health management; new medicine; bacteriocentric theory; gastrointestinal origin of chronic disease; microbe origin of chronic disease; microbe origin of psychological activity

随着人类基因组计划的完成并旋即进入后基因组时代以来,在更多物种基因组计划、蛋白质组计划、代谢组学计划等大数据驱动的现代生命科学研究模式下,生物信息学以及基于知识的新药研发也获得了长足的发展,对于人们了解中心法则驱动下的生命科学规律发挥了重要作用。除了用于研究生命起源与分子进化等生命科学的基础问题以外,由于人类近年来持续受到包括肥胖、糖尿病、心脑血管疾病以及肿瘤等在内的多种慢病的困扰,生物信息学的大量研究工作一直围绕着揭示慢病发生发展与治疗转归相关的基因、蛋白、信号转导通路以及分子调控网络等展开,并在以疾病致病基因和蛋白为靶点的新药研发方面投入了巨大的力量。当2003年国际上宣布人类基因组计划完成,学术界庆祝这一伟大成就时,公众曾经寄希望于人类能够通过靶向疾病致病基因及蛋白研发出大量有效新药,提高全球慢病防控水平;然而,当人们回望近年来面向慢病相关的基因和蛋白的基础研究和新药研发时,却不得不面对这样一个尴尬的事实,即新药研发的速度和效率实际上并未因为人类基因组计划的完成而提速、反而出现了显著下降的趋势,这种情况不仅在美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA),而且在中国国家食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)对于新药的审批过程中,均明显可见。大量慢病高发依然持续增加,包括便秘、肥胖、糖尿病以及肿瘤在内的慢病正在日益侵蚀着人类文明的成果,导致欧美国家以及中国的医疗改革举步维艰。出现这些情况,很有可能是由于国际医学学术界目前对于疾病起源的理解和判断出现了一定误差,尤其是混淆了“疾病致病基因”与“疾病相关基因”的基本概念和内涵,从而导致国际学术界产生了对于疾病诱因与发病过程的错误判断,进而导致生物信息学领域也驶上了错误的轨道,难以协同生物医学领域研发出包括新药在内的真正有价值的慢病防控手段。本文探讨慢病防控的困境及问题,并提出相关新研究方向,以加速推进慢病防控过程。

## 1 慢病现状不容乐观

可以说,人类有史以来的生存与生活,几乎就是一部与疾病尤其是慢病长期作斗争的过程。除了突发性的、不可预测的疾病,例如地震等自然灾害所导致的疾病之外,人类所遇到的大量疾病多以慢病为主,例如肥胖、高血压、糖尿病和肿瘤等。迄今为止,“谈癌色变”依然是公众对于疾病的主要话题之一,学术界对于肿瘤这一难治之症缺乏有效的防控手段早已是不争的事实,而且在癌症之前有一个持续时间较长的“久病必癌”的过程。例如对于高血压、糖尿病患者来说,目前的主流治疗方案通常建议患者“终生用药”,力求尽可能平稳地控制血压水平和血糖水平,然而仍然不断有患者由于高/低血压以及高/低血糖控制能力的失衡,最终导致多种并发症持续出现。事实上,并非学术界不努力,也并非患者不配合,但是很多慢病防控不理想,令人反思:慢病防控的答案究竟在何处?直至目前为止,这个问题依然一直困扰着学术界和医疗领域,包括药学界在内,国际学术界仍然无法给出明确答案。

回顾目前学术界对于慢病的认识,除去有一部分研究关注环境因素与疾病的关系以外,绝大多数关于慢病的研究依然是从人类基因的角度进行深入的,例如大量的研究是围绕“疾病致病基因”这个思路进行的。众所周知,“中心法则”描述了遗传过程中的信息流,从DNA到RNA再到蛋白质,构成了生命科学中的核心过程。不少基于家族性、单基因遗传病的研究也都很清楚地将这些遗传病指向了“基因缺陷导致疾病”这一结论,例如地中海贫血、血友病等。在这些研究成果的鼓励和推动下,近半个世纪以来的医学研究,很自然而然地沿袭了这个思路,即认为“几乎所有疾病都是由于基因突变所导致的”,从而形成了目前的典型的固有思维定势和近乎“标准的”研究模式。在这个思路框架下,基于多种组学技术手段,例如基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等一大批技术,学术界通过大量努力,发现了一大批慢病相关基因,美国国立卫生研究院(National Institutes of Health,

NIH)也创建了大量疾病相关基因数据库(OMIM),应该说对于慢病发生发展的分子机制获得了长足的认可和进步。然而,当根据这些研究指导临床实践的时候,却遇到了大量难题,其中最典型的情况是医药企业无法研发出真正有效的慢病防治药物。以肿瘤、糖尿病、高血压等慢病为例,目前大量研究显示,这些慢病存在大量的“微效基因”而不是类似于单基因遗传病的“单效基因”,即理论上存在“多靶点”的情况,所以在研发新药时,就需要综合考虑针对不同的“微效基因”研发出复杂的药物及其组合,然而从目前的临床实践角度来说,新药研发难度之大,可谓举步维艰,研发一个新药往往需要大型医药企业耗费10年时间投入10亿美元巨资,还往往无法通过3期临床试验而导致失败。究其原因,应该说问题很可能出在了对于慢病发生机制的错误判断方面,即混淆了“疾病相关基因”与“疾病致病基因”的概念,导致对于疾病诱因与过程的认识发生了方向性的偏差。

人类基因共有大约2.5万个,以30亿碱基对的排列次序,分布在23对染色体上,为人体从发育直至死亡过程提供了精确而又关键的遗传学基础。通过对大量人类疾病的研究,例如采用基因芯片技术、全基因组测序技术等进行分析,与正常人的相应数据进行对比,可以发现很多肿瘤患者以及其他慢病(例如糖尿病、帕金森氏症等)患者体内的确存在基因突变或者表达异常(高表达或低表达),学术界就很自然而然地认为是这些基因突变导致了慢病的发生和发展。然而,现在看起来,这个分析和判断有可能存在不可靠性或者逻辑错误,也就是说,以往的研究虽然发现了大量的“疾病相关基因”,然而,这些基因可能并不一定是“疾病致病基因”,因为前者是“相关关系”,后者是“因果关系”,两者绝对不能等同。之所以目前医学界对于慢病防控出现了严重的偏差,很有可能源于这一错误的认识,因为毕竟人体所有的基因和蛋白质,理论上是为了让人体执行正常的生化代谢、生理过程而存在的,而并不应该是为了让人体生病而存在的。因此,将家族性遗传病的“疾病致病基因”的概念以线性思维的模式推广到复杂性疾病的“疾病致病基因”,目前看起来很有可能是医学界的一个错误。

## 2 慢病诱因是5大致病因素而并非人体基因

究竟什么原因导致人体频繁出现不同慢病?人体生活在自然环境中,人体健康会受到自然环境的影响。综合国内外多方面研究可见,导致人体出现慢病的因素主要有5大类,分别是:先天不足、环境因素、生活方式、饮食习惯、心理状态。其中,先天不足主要指的是先天性基因缺陷(例如列入新生儿出生缺陷遗传筛查的内容等),以及孕妇在怀孕过程中由于出现病理状况以及胎儿分娩过程中的异常,例如宫内窘迫、缺氧窒息等所导致的问题,如脑瘫等。环境因素指的是由于不良的环境因素,例如PM<sub>2.5</sub>以及从事特殊职业的暴露人群所遇到的刺激因素导致身体出现慢病的情况,例如重金属相关企业、电子垃圾处理企业、农药生产与加工、家具生产

加工过程中的甲醛等。生活方式指的是经常加班加点、正常情况下没有做到早睡早起、也不经常进行必要的体育锻炼等情况。饮食习惯指的是经常大吃大喝、过度喜欢肉食、偏食挑食、吸烟酗酒等。心理状态指的是经常处于焦虑、抑郁、情绪波动状态,非常容易导致身体处于慢病状态。通常,去除掉明显可见的先天不足以及环境因素危害之外,绝大部分情况下的慢病,都是与不良的生活方式和不健康的饮食习惯密切相关的,而且,具有焦虑和抑郁模式的心理状态对于慢病的发生发展起了推波助澜的作用。包括目前在内的大部分慢病相关研究中,过多地将精力和目标集中在基因和蛋白方面,而并非从这5大致病因素角度重点研究,因此,虽然众所周知“病从口入”的道理,然而目前的研究距离揭示慢病的真相却反而越来越远。

诚然,就人体内含有的2.5万个基因以及近年来大量发现的非编码RNA(ncRNA)来说,只要去制备慢病的动物模型或者针对患者的病理标本进行差异基因检测或者进行基因突变分析,总会发现这样那样的、或多或少的异常,因而无形中鼓励和支持了“慢病的基因源性学说”。然而,当我们无奈地面对日益增加、居高不下的慢病发病率这一令人尴尬的事实的时候,的确是到了需要我们静下心来仔细思考“慢病起源”这一基本科学问题了。通过大量的文献调研分析以及大量临床实践,目前更多地倾向于认为上述5大因素很有可能是慢病起源的重要因素,而且还正在有越来越多的证据的支持,意味着将有可能从更加科学、合理的角度理解慢病的起源与发展过程。

## 3 慢病与人体共生微生物菌群紊乱密切相关

之所以从上述5大致病因素角度去剖析慢病的原因,意味着试图暂时抛开“慢病的基因源性学说”这一传统认识,而希望从其他角度寻找慢病起源的原因。有趣的是,近年来越来越多的研究提示,人体共生微生物菌群似乎看起来在大量慢病发生发展过程中起到了重要作用,其中比较典型的研究包括美国Gordon实验室<sup>[1,2]</sup>的工作,以及上海交通大学赵立平<sup>[3-6]</sup>的工作等。正常人体胃肠道内含有1.5~2 kg的微生物菌群,正常人排便干重的70%以上都是微生物菌群。从另外角度来看,不妨可以将人体视为一个发酵罐,人体胃肠道菌群就是这个人体发酵罐中的菌种,人体经口摄入的多种物质,都会在胃肠道经过这些菌群的发酵。由于多种慢病都与饮食、饮水有关,因此,关于“病从口入”的说法,实际上指的是胃肠道微生物菌群以及经口摄入的食物、水分之间的失衡进而导致代谢异常。由于胃肠道菌群是一个十分高效运行的微生态系统(例如大肠杆菌在营养充足的条件下20 min即可增殖一代),因此,食物的分解、消化、吸收等代谢过程十分迅速,胃肠道菌群也会快速发生相应变化。如果由于饮食不当导致菌群紊乱,则会陆续发生腹泻、肠炎等症状。如果胃肠道菌群出现长达数年的紊乱状态,那么,罹患糖尿病、肥胖、心梗脑梗等的风险就非常大了。基于这些研究,赵立平

提出了“慢病的肠源性学说”<sup>[7]</sup>,认为很多慢病都是由于肠道菌群失衡导致肠黏膜损伤,进而导致人体内出现了致病因素持续增加从而导致出现多种慢病。此方面的文献还在不断增加中,越来越支持人体共生微生物菌群与慢病之间的密切关系。

在对这些研究进行仔细梳理和深入分析的基础上,并结合大量志愿者人群的案例分析,很多数据也逐渐越来越支持“慢病的肠源性学说”,而不是首先支持“慢病的(人体)基因学说”。然而,在对这些内容进行合理分析并在国内外同行研究的基础上,不妨可以向前延伸一步,即:既然是由于胃肠道菌群紊乱导致了肠道通透性增加、胃肠道黏膜屏障功能破坏<sup>[8,9]</sup>,那么,是否可以提出“慢病的菌源性学说”,似乎能够更加直接地指向慢病的起源,而且更加有利于直接从胃肠道菌群紊乱的角度去理解慢病发生机制这一关键科学问题。

由于人体胃肠道菌群是一个繁殖与代谢十分频繁和高效的系统,而且与人体每天摄入的食物和水分息息相关,因此,胃肠道菌群会显著地受到人体的饮食习惯的影响。众所周知的“水土不服”现象,提供了一个非常好的例证,即当一个人远离自己平时生活的地域、在遥远的他乡摄食和饮水后,往往会出现“旅行者腹泻”等症状,其原因可以被理解为旅行目的地的饮食和饮水与患者体内胃肠道菌群失去匹配性所致,通常是经过2、3 d,菌群适应了当地饮食饮水习惯之后,这种“旅行者腹泻”的症状就会自然消失,因为患者的菌群已经与当地的饮食饮水习惯重建了良好的匹配关系。

除了饮食饮水会显著影响和改变人体胃肠道菌群的特征规律外,生活方式以及心理状态对于菌群影响的研究也在陆续见诸于系列文献之中<sup>[10-13]</sup>。很多人经常加夜班工作,睡得少,工作压力大,往往会陆续出现肥胖等症状,其中的诱因除去由于加班加餐之外,也与缺乏运动、脂肪燃烧消耗的机会比较少有关。在心理与情绪方面,与胃肠道菌群的关系也很密切。例如 *Cell* 杂志报道使用益生菌可以改善自闭症症状<sup>[14]</sup>。同时,很多精神病患者也存在严重的消化道功能异常,例如便秘和胃肠不适等问题。事实上,近年来快速发展的自然医学和功能医学,也越来越支持胃肠道菌群紊乱与慢病和健康的联系,并不优先赞成使用药物对人体进行健康调理的技术,而且对于多种慢病的调理效果也都取得了令人满意的程度<sup>[15-18]</sup>,反过来也说明了人体共生微生物菌群与慢病的关系。

根据上述分析可见,从“慢病的菌源性学说”的角度切入,而不是从“慢病的(人源性)基因学说”角度切入,有可能为目前举步维艰的慢病防控工作带来新的线索。事实上,以往学术界主要从“(人体)基因与疾病”的关系深入研究并研发新药,然而结果却难以令人满意,而目前大量工作陆续提示人体共生菌群异常参与了多种慢病的紊乱,由此可见,系统、深入地研究菌群与慢病的关系,将成为慢病防控领域的主旋律之一,有望发现和证明人体共生的微生物菌群,有可能是导致慢病以及其他复杂表型的主要原因。例如,最近有报道显示,一次10 s的接吻大约会交换8000万个细菌<sup>[19]</sup>,为

该领域的研究带来了有趣的内容。

#### 4 呼唤新医学理论和菌心说学说

在上述思路的指导下,经过长时间的分析和思考,笔者试图提出新医学理论和菌心说观点,试图重新解释慢病发生的原因。具体地,新医学认为,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,躯体性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,而菌源性疾病则包括菌群紊乱以及心理相关疾病<sup>[20-22]</sup>。在新医学的理论体系中,主要强调的是“理”,强调逻辑。相比中医和西医,新医学尊重逻辑,重在弄清楚疾病的原初诱发因素,不是象西医只是停留在基因和蛋白以及信号转导通路等水平。新医学不仅关注生理性疾病包括慢病,也直接关注认知类疾病以及心理性疾病的原理与解决方案。新医学中的核心观点是“菌心说”学说,认为人体共生微生物菌群即人类“第二基因组”才有可能成为人体的核心、中心和重心,而并不是像以前所认识的人体即人类“第一基因组”是慢病的重心。这一认识与哥白尼提出“日心说”对于“地心说”的升级具有一定的可比性,即“菌心说”对于“脑心说”是一个重要的补充和升级,因为不仅认识到人体共生微生物菌群是导致人体慢病的核心,而且还进一步认为这些菌群还有可能是构成人类心理活动的核心,甚至倾向于认为人类的“内心”很可能就是人体共生微生物菌群的集合体,而人体则是菌群的殖民地和宿主而已。换言之,菌心说的核心观点认为,菌群与人体共生并存,通过人体为菌群获得碳源,满足菌群的营养需求,并反过来保障人体健康,即人体为菌群服务,而人类则通过大脑和思维活动去认识这个过程,获得对于自然界、客观世界和主观世界的新的认识。如果人体和菌群能够进入平衡状态,即达到“人菌平衡”的状态,那么人体就会表现为健康;否则当“人菌失衡”之后,人体就会表现出各种各样的慢病,包括心理与精神相关疾病。

事实上,基于新医学理论和菌心说观点,已经超过2000例基于人体的“证真”的数据,目前正在扩大样本量至1万例以上(数据将另文发表),初步结论为:

- 1) 人体的饥饿感来自于胃肠道菌群繁殖的时候需要获取碳源等物质而对人体胃肠道黏膜的攻击作用,而并非以往所认为的在胃空腹时蠕动情况下,胃黏膜发生的摩擦而导致疼痛的说法。

- 2) 当人体感觉到饥饿时,为菌群提供其专用碳源(人体不吸收)即可显著消除人体饥饿感。换言之,在日常吃饭方面,“喂饱菌群”比“喂饱人体”更重要,据此可以有效地消除饥饿所导致的低血糖等反应,显著提高患者生活质量。

- 3) 在体重控制方面,减肥最有效的手段之一是“柔性辟

谷”,即通过为菌群提供专用碳源之后,人体就可以只需要喝水而无需进食,通常 7 d 可以生理性减肥 2.5~5 kg<sup>[23]</sup>。其次推荐节食减肥,鼓励适当运动。

4) 由于环境因素是导致人体慢病的主要因素,因此日常生活中应该尽可能避免物理因素(辐射)、化学因素(重金属污染、农药残留)、生物因素(细菌、病毒等)的不利影响,避免这些因素导致人体共生菌群出现紊乱和异常。

5) 人体具有强大的自愈能力,在消除慢病致病因素的前提下,慢病(例如糖尿病、高血压等)患者可以逐渐回归到不依赖于药物或者仅需少量药物而能够正常生活的状态,而无需终生用药。

6) 以往所认识的多基因复杂性疾病,例如肥胖、高血压、糖尿病等并不一定是遗传性占主导作用的疾病,其家族性表现有可能是导致这些慢病的异常微生物菌群在传播,可以通过针对菌群进行优化予以改善。

7) 日常生活中,很多慢病都与“人菌失衡”有关,其根源性症状可以通过“人菌平衡”显著改善。人菌平衡会受到诸多因素影响,包括生活方式、饮食习惯、心情好坏等。人菌失衡的表现,例如口臭、排气放屁味道难闻、体味过重等。

## 5 慢病防控首选促进人菌平衡的非药物干预技术

根据上述分析来看,既然人菌失衡是慢病的重要原因,那么,通过多种手段促进人菌失衡向人菌平衡的转归,将有可能成为慢病防控领域的重要手段,毕竟健康的菌群需要健康的人体、而健康的人体则取决于健康的菌群,否则长期共生的人体和微生物菌群之间会相互影响对方的正常状态而表现为慢病。目前在慢病防控领域的药物方面,主要有西药和中药两大类。其中,西药虽然具有靶点明确、机理清晰的优点,能够发挥良好的对症治疗作用,但是同时也容易带来一定副作用,因为西药往往只关注单一靶点不是综合治疗的效果,而中药虽然在临床实践中具有一定疗效,然而往往由于机理不清晰、靶点不明确,在大规模、多中心、随机、双盲、对照标准下的临床试验中,往往难以获得有效的认可,所以在三级甲等医院等主流机构并未成为主要的慢病治疗手段。然而,从新医学的观点来看,基于人体具有很强的自愈能力,完全有可能通过系列非药物干预手段促进人菌失衡向人菌平衡的转归。事实上,根据已经进行的数千例志愿者研究结果来看,通过为人体共生菌群提供一些特殊碳源,即可显著改善便秘、肥胖、肠胃不适的情况。除此以外,也有报告介绍通过富氢水可以显著抗氧化、清除氧自由基、改善胃肠道内环境的氧化应激状态,从而表现出良好的改善糖尿病、脑卒中、高血压等慢病的效果<sup>[24]</sup>。

## 6 生物信息学发挥重要作用

显然,如何从人体与共生菌群的平衡角度进行分析,在计算上具有巨大挑战性。人体共生菌群的细胞数量大约有

$10^{14}$ ,其基因数量大约有 1000 万,构成了甚至比人体还更加复杂的一个巨系统,即一个“非人体 DNA”或称人类“第二基因组”的遗传系统的世界。如何从系统水平深入揭示并解析人体 DNA 遗传系统与微生物菌群这一套非人体 DNA 遗传系统之间的平衡,即获得“人菌平衡”的关键证据,显然对于生物信息学来说,是一个巨大的挑战。比较幸运的是,经过近 40 余年的发展,生物信息学数据分析技术已经具备了大量成熟的算法,可以针对宏基因组测序数据、16S rDNA 测序数据以及基于多重 PCR 矩阵技术和基因芯片技术所获得的微生物菌群的 DNA 序列信息及其复杂作用网络以及功能微生物组学进行详细分析,有望解析和回答菌群的多样性、稳健性等,为回答不同慢病的不同菌群特征提供关键的证据。

由此可见,根据目前研究,虽然仍然支持“慢病的基因学说”,然而,具体地说,并不首先支持“慢病的人源性(基因)学说”,而是更加倾向于支持“慢病的菌源性(基因)学说”。或许通过这条路线,我们有可能真正找到慢病的关键起源线索,从而有可能对慢病防控形成有效的调控手段。

## 7 结论

人类的历史几乎就是一部与慢病进行抗争的历史。在人类发展历史的长河中,已经发展了数千年的中医和已经发展了数百年的西医,均为保障人类健康发挥了重要作用。然而,近半个世纪以来,随着人类社会物质文明的快速发展,大量营养物质的摄入以及缺乏运动导致以肥胖、糖尿病等为代表的慢病高发,远远超过新药研发速度,导致目前的慢病防控形势极为严峻。在此情况下,通过梳理以往中医和西医研究的优势与不足,结合对于慢病起源的深入思考,提出新医学理论和菌心说学说,主张人菌平衡是健康状态、而人菌失衡将导致慢病,而人菌失衡的关键原因在于人体和共生菌群对于碳源的竞争,同时还认为人体共生菌群的集合体构成人类心理活动的物质基础。这些概念和认识远远打破了目前的传统医学认识。相信随着宏基因组学大数据的采集、功能微生物组学技术的发展与完善,以及通过生物信息学技术的深度解析,人们将逐渐建立起不同慢病的特征性菌群轮廓,形成基于菌群结构与功能特征的慢病大百科全书,不仅有望显著推进慢病防控工作,而且对于揭示人与疾病、人与自然之间的关系将带来前所未有的进步。

## 参考文献(References)

- [1] Sonnenburg J L, Angenent L T, Gordon J I. Getting a grip on things: How do communities of bacterial symbionts become established in our intestine?[J]. *Nature Immunology*, 2004, 5(6): 569-573.
- [2] Gordon J I, Dewey K G, Mills D A, et al. The human gut microbiota and undernutrition[J]. *Science Translational Medicine*, 2012, 4(137): 137ps12.
- [3] 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.
- [4] Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2013, 11(9): 639–647.
- [5] Xiao S, Zhao L. Gut microbiota-based translational biomarkers to prevent metabolic syndrome via nutritional modulation[J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2014, 87(2): 303–314.
- [6] Xiao S, Fei N, Pang X, et al. A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome[J]. *FEMS Microbiology Ecology*, 2014, 87: 357–367.
- [7] Zhao L, Shen J. Whole-body systems approaches for gut microbiota-targeted, preventive healthcare[J]. *Journal of Biotechnology*, 2010, 149(3): 183–190.
- [8] Cani P D, Amar J, Iglesias M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761–1772.
- [9] Cani P D, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice[J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1470–1481.
- [10] Lakhan S E, Kirchgessner A. Gut inflammation in chronic fatigue syndrome[J]. *Nutrition and Metabolism*, 2010, 7: 79, 1–10.
- [11] Neufeld K M, Kang N, Bienenstock J, et al. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice[J]. *Neurogastroenterology & Motility*, 2011, 23(3): 255–264.
- [12] Allen A P, Kennedy P J, Cryan J F, et al. Biological and psychological markers of stress in humans: Focus on the trier social stress test[J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2014, 38: 94–124.
- [13] Wang Y, Kasper L H. The role of microbiome in central nervous system disorders[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2014, 38(5): 1–12.
- [14] Hsiao E Y, McBride S W, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders[J]. *Cell*, 2013, 155(7): 1451–1463.
- [15] Desbonnet L, Garrett L, Clarke D, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium Infantis* in the maternal separation model of depression[J]. *Neuroscience*, 2010, 170(4): 1179–1188.
- [16] Burnet P W J, Cowen P J. Psychobiotics highlight the pathways to happiness[J]. *Biological Psychiatry*, 2013, 74(10): 708–709.
- [17] Dinan T G, Stanton C, Cryan J F. Psychobiotics: A novel class of psychotropic[J]. *Biological Psychiatry*, 2013, 74(10): 720–726.
- [18] Ait-belgnaoui A, Colom A, Braniste V, et al. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice[J]. *Neuro-Gastroenterology and Motility*, 2014, 26(4): 510–520.
- [19] Kort R, Caspers M, van de Graaf A, et al. Shaping the oral microbiota through intimate kissing[J]. *Microbiome*, 2014, 2(1): 41–48.
- [20] Collins S M, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(6): 2003–2014.
- [21] Gonzalez A, Stombaugh J, Lozupone C, et al. The mind-body-microbial continuum[J]. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2011, 13(1): 55–62.
- [22] Bravo J A, Julio-Pieper M, Forsythe P, et al. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system[J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2012, 12(6): 667–672.
- [23] 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预案[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.
- [24] 孙学军. 氢分子生物学[M]. 上海: 上海第二军医大学出版社, 2013.  
Sun Xuejun. *Hydrogen molecular medicine*[M]. Shanghai: The Second Military Medical University Press, 2013.

(责任编辑 吴晓丽)