

# 房静远：攻肠肝疾病，还看“肠稳态”

● 本报记者 甘晓



房静远

“肝肠寸断”常常被用来形容一种极度悲伤痛心的感觉，可见肝和肠这两个器官“心意”相通。近几年，上海交通大学医学院附属仁济医院（以下简称仁济医院）副院长房静远带领团队发现，肝肠虽然是独立器官，但相互调控和影响，变化互为因果，“肠肝一体化”已成为研究慢性肠肝病的新视角。

## 为了人民生命健康

“我是一个大夫，临床工作总是没个准点儿。”从事消化疾病诊治30多年，房静远同时扮演科学家、团队负责人、院长、研究生导师的角色，但始终不变的是临床医生的身份——“一切为了病人”是他的天职。

2014年前后，房静远及其研究团队在临床工作中发现，肠病和肝病已经成为威胁人民群众健康的两大“杀手”。

“首先是肠病，包括腺瘤或炎症及其发展而来的大肠癌发生率在增加、病死率居高不下。”房静远介绍。2012年全球大肠癌病死数居所有肿瘤的第四位，我国大肠癌发病率和病死率居所有肿瘤的第三和第五位。同时，慢性肝病特别是自身免疫性肝病等非病毒性肝病的发病率在增加，并发症病死率高。

于是，房静远的研究团队尝试把临床中遇到的实际问题凝练成肠肝疾病和肠稳态作用的免疫机制、胆汁酸代谢在疾病发展过程中的作用、表观遗传学和信号通路调控机制、相关的干预方法等四方面基础科学问题，并提出可能的解决方案，以促进临床诊治水平提高。

其中，“肠稳态”是一个重要抓手。房静远介绍：“肠稳态主要由肠道微生态与肠黏膜屏障（包括肠黏膜免疫）构成，

而肠道微生态又包括肠道菌群等微生物及其代谢物胆汁酸—短链脂肪酸—肠菌毒素等。宏基因组研究提示肠菌的复杂性，国际学术界对饮食—肠菌—慢性肝病和肝病的关系研究成为新的热点。”

## 解开肠癌复发之谜

在长期的临床工作中，大肠癌复发是研究团队经常面对的一个“关卡”。“通常二期、三期大肠癌手术之后医生会给病人做化疗，摆在我们面前的一个问题是，只有不超过40%的病人的化疗是有效的。”房静远说。换言之，大部分的三期大肠癌病人手术后都面临复发的威胁，这是临床治疗的难点，严重影响患者预后。

为什么化疗对一些病人有效、对一些病人没有效？他们猜想，除了遗传这一内因外，可能是肠道微生物作为外因在大肠癌形成过程中扮演着重要角色。如果在肠道微生物中找到一些标志物，就可以帮助医生提前判断癌变发生。他们同时期待，找到一个靶点，能够纠正和阻断疾病的病程。

为此，研究团队成员首先对15例不复发和16例复发的大肠癌病人肿瘤组织进行了高通量筛选，发现一种被称为“具核梭杆菌”的肠道微生物在复发的大肠癌病人肿瘤组织中富集。随后，他们在3个大肠癌术后化疗的临床队列中证实，具核梭杆菌升高的确是大肠癌患者化疗失败的“罪魁祸首”。

2017年，这项成果在《细胞》上发表，获得业界和学界的广泛关注。“与过去传统的判断标准相比，比如美国癌症联合委员会的分期和肿瘤细胞恶性分化程度等，该菌的高含量在大肠癌患者预后方面的价值更大。”房静远表示，进一步实验验证发现，具核梭杆菌可通过一系列复杂的机制导致大肠癌细胞对化疗药物的抵抗。

在业内专家看来，这项研究为通过分析肠道菌群来预测大肠癌预后和预警大肠癌化疗效果提供了实践基础，也为抗肿瘤新药的开发提供了潜在的可行策略。

另一项针对大肠腺瘤复发的新发现是日常用于治疗腹泻的“老药”黄连素

（即盐酸小檗碱）带来的惊喜。针对大肠腺瘤切除后1年腺瘤复发率达30%以上、3年的复发率约为50%的问题，仁济医院牵头与6个医学中心联合开展了历时4年多的研究，发现与应用安慰剂的对照组经内镜检查对比，腺瘤切除后接受小檗碱治疗的患者腺瘤再发的概率减少了近四分之一。研究成果于2020年在《柳叶刀—胃肠病和肝病》上发表。

“我们猜想，小檗碱可能也是通过纠正肠道微生态发挥作用。我们正在围绕小檗碱的作用机理开展研究，目前还没有得出确切的结论。”房静远表示。

此外，在肝病方面，该研究团队成员马雄围绕自身免疫性肝炎和原发性胆汁性肝硬化这两种最常见的疾病，基于良好的临床队列基础探索其发生发展过程中肠道微生态的变化。研究揭示了肠道菌群作为非侵入性生物标记物用于这两种疾病诊治的潜在可能性。相关成果于2018年、2020年先后在《胃肠道》上发表。

## 三代人的接续创新

在房静远看来，他们能够取得系列成果，是仁济医院消化病学科三代人接

续创新的结果。

1984年，我国消化病学科开创者、中国工程院院士江绍基创建了上海市消化疾病研究所，提出了营养素和微生物与消化疾病关系的研究方向。1994年，在江绍基的带领下，仁济医院教授萧树东建成原卫生部内科消化重点实验室，研究重点之一便是微生物幽门螺杆菌及其相关的胃病诊治和机制。同时，萧树东团队中的一批青年学者逐步成长为中坚力量，房静远便是其中之一。

之后，房静远接过接力棒，不断发展壮大科研团队，逐渐形成慢性肝病、慢性肝病及肠稳态失衡等三个主要研究方向。

其中，房静远和马雄负责肠病和肝病的联合研究，免疫学研究者沈南和微生物研究者李敏的加入加强了肠稳态研究，许杰和覃文新的加入加强了信号通路和表观遗传研究及肿瘤微环境研究。

同时开展临床工作和基础研究，房静远对二者有着不同的体会。“如临深渊、如履薄冰，这是我们对临床工作的要求。”他表示，“作为医生，我们面对的疾病都是很复杂的，这要求我们治病时要小心翼翼，任何一个细节都不能疏漏。而要做好基础研究，则要具备勇攀高峰、敢为人先的创新精神。”

## 对话

▶ 记者：您对临床医生从事基础研究有什么体会和建议？

房静远：从事基础研究的临床医生，我们也叫研究型医生或者医学科学家。这个角色要求医生不单要看好一个病人，还要懂得为什么他用的治疗方法能够让病人好转、有没有可能开发一种新的方法早发现并且阻断它。我们非常需要这样的人才。

当然，实操中研究型医生的培养也面临一些困难。一般而言，主治医师因为时间精力分配的现实困难，很难再分身走进实验室去做实验。我的建议是，有志成为研究型医生的年轻主治医师需要在临床工作中始终绷着一根科研的“弦”，多问一些“为什么”。等成长为研究生导师时，组织一个团队，才能够真正实现临床与科研的兼顾。

▶ 记者：您所研究的领域未来的关键科学问题是什么？

房静远：重大肠肝疾病的基础科学问题还有很多没有解决。例如，大肠癌形成过程中，微生物入侵如何引起人体内的病理生理学变化，包括形态学、表观遗传学、代谢和免疫等多个方面的变化，大量的细节和机制尚不清晰。我们只有足够了解这些细节，才有可能找到阻断大肠癌的办法。