

# 揪出肠道菌群“朋友圈”中的“刽子手”

● 本报记者 韩扬眉

百年前，诺贝尔生理学或医学奖获得者梅契尼科夫曾指出：肠道健康的人身体才健康。然而，复杂的肠道菌群究竟如何影响人体的疾病与健康？

近年来，关于肠道菌群与人体健康和疾病关系的研究越发丰富，尤其是随着测序技术、基因组研究等的发展，大量研究为该领域积累了海量的生物数据信息。如何从海量零散的数据中，挖掘出与人类健康和疾病紧密相关的信息，成为肠道菌群领域关注的首要问题。

近日，《自然—计算科学》在线刊发了中国科学院北京生命科学研究院研究员赵方庆团队的最新研究成果。该研究首次提出基于微生物互作网络的新算法 NetMoss，实现高效整合大规模菌群数据以及精准识别疾病标记物。

## “难测”的肠道菌群

肠道菌群是一个庞大家族，根据科学家目前掌握的数据，肠道菌群包含500至1000种不同的细菌，基因总数是人类100多倍。

它们构成复杂，“成长环境”千差万别。“肠道菌群的种类、丰度，以及基因表达阵列各有不同，且它们更容易受饮食、地域等各种因素的影响，因此，不同人群之间肠道菌群组成可能存在很大差异。”论文第一作者、中国科学院北京生命科学研究院博士生肖力文告诉记者。

肠道菌群的“喜怒哀乐”可能影响人体的方方面面。已有研究表明，肠道生态系统不仅通过菌群交互直接影响着呼吸道、生殖道等，还通过免疫因子、代谢物和神经递质间接影响着人体健康。

为了摸清肠道菌群的影响和作用，科学家试图找到它们与体内其他器官的某些关联，比如肠—脑轴、肠—肝轴和肠—肾轴等，由此发现了一些与疾病发生密切相关的微生物标记物。

“微生物标记物是一种标记特定疾病的关键微生物，它们在健康人群与患病人群中的‘表现’有一定差异，使用稳定的微生物标记物可以更好地实现特定疾病的预防和治疗。”肖力文说。

不过，目前基于菌群丰度整合数据并进行生物标记物挖掘的方法存在偏差。此外，微生物丰度矩阵过于稀疏，常规计算方法也很难基于稀疏矩阵对不同批次的丰度进行校正。

更值得关注的是，就微生物标记物的种类和作用而言，不同研究得出的结论差异很大。因此，如何从来自不同人体的大数据中挖掘并解读复杂菌群的内在规律，仍是当前面临的一大挑战。

## 从互作中寻找规律

为解决上述问题，研究团队开发了一种高效的数据整合和生物标记物挖掘计算模型。

该模型最特别之处在于，其不是基于微生物丰度，而是基于生态互作网络实现的。

肖力文介绍，之所以考虑微生物生态互作，是因为肠道中的微生物并不是独立存在发挥作用的，它们往往需要彼此协同合作，共同完成某一生命活动。通过构建微生物互作网络，可以很好地保留每一个子数据集最原始的生物互作信息，通过进一步整合，人们就可以基于

更庞大的数据进行生物标记物的挖掘。

研究团队收集整理了11377例包括疾病与健康对照的肠道菌群测序样本，覆盖78项研究、37种

疾病、13个国家或地区。针对这些来自不同人群的多种数据集，他们提出基于互作网络的新算法 NetMoss，开发了一种高效的数据整合和生物标记物挖掘计算模型进行数据分析。

研究发现，NetMoss基于庞大的微生物互作网络，其对于不同健康状态下环境对人体的扰动更加敏感，可以挖掘出一些丰度尚未发生显著改变，但在生态互作网络中已被扰动的重要微生物类群。此外，其对疾病标记物的识别效率高于其他方法。

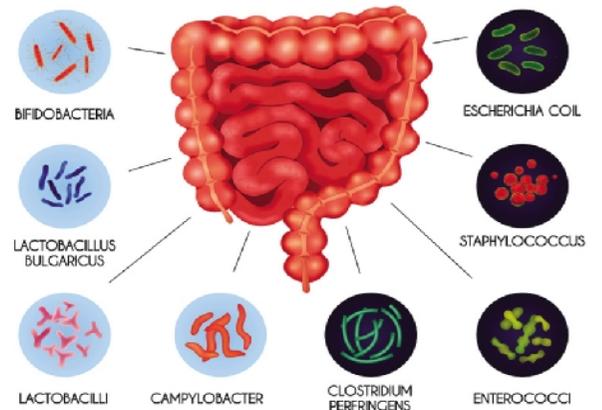
“将这一方法应用到包含多种疾病的网络分析中，我们惊奇地发现，大部分疾病标记物并不只导致一种疾病的发生，而是与多种疾病存在显著关联，这些相似的菌群失调现象可能为不同疾病的共性致病机理提供重要线索。”肖力文表示。

## “整体”认识我们的生命

这一研究进一步验证了肠道内的微生物是一个系统互作、紧密连接的整体。

肖力文说，传统观念认为，患病人群的肠道菌群之间存在很大差异。而这项研究表明，即使是结构不同的肠道菌群，也存在共性：一批相同的细菌在生态互

INTESTINAL MICROFLORA



图片来源：视觉中国

作网络中占据着关键位置，它们彼此间连接关系的改变，最终导致了多种疾病的发生。

在该研究中，让研究人员感触最深的是，这种“整体”的概念适用于所有的生物学研究。

赵方庆告诉记者，人体是一个有机整体，不能孤立地看待任何一种生命现象。相同的细菌可能在不同疾病的发生发展过程中扮演着不同角色，它们在人体代谢网络中的位置或功能的小小改变，影响的不是某一个组织或器官，而是整个生命系统。

“不仅肠道微生物如此，人体内的基因、蛋白质亦是如此，各种生命分子彼此协作，才构成我们精妙的人体。”赵方庆说。

论文审稿人认为，基于微生物的生态互作关系来整合不同数据集的方法十分合理且精妙，有助于基础研究在临床上的转化与应用。

未来，研究团队将继续开发优化计算方法，并在疾病标记物的预测中整合更多的人群特异性信息，助力精准医疗发展。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s43588-022-00247-8>

# 昼夜节律紊乱导致心梗患者预后不良

本报讯 上海交通大学医学院附属仁济医院内科教授卜军团队研究发现，熬夜或夜班工作等昼夜节律紊乱，加重急性心肌梗死患者急诊再灌注术后心肌损伤，并导致长期临床预后不良。近日，相关成果在《美国心脏病学会杂志》上发表。该杂志同期配发编辑部评论，认为这一发现为急性心肌梗死患者心肌保护提供了新思路。

急性心肌梗死是影响我国国民生命健康的重大疾病，目前急性心血管事件具有昼夜节律特点已成共识，但是昼夜节律紊乱带来的心血管损伤风险却依然未明。

研究者通过一项前瞻性、多中心临床研究，连续性纳入急性ST段抬高型心肌梗死、发病后12小时内接受了急诊再灌注手术治疗的急性患者。主要临床终点

是再灌注术后心肌梗死面积，次要临床终点是主要不良心血管事件，包括死亡、心肌梗死、心力衰竭和脑卒中等。

研究发现，夜班轮班工作显著增加急性心肌梗死患者心肌再灌注损伤和微循环障碍风险。“在5年的中位随访期间，夜班轮班工作者心血管不良事件发生风险增加近两倍。”卜军说，“这主要与心梗后心力衰竭的发生风险增加密切相关。”

在此基础上，研究者利用临床前大动物模型验证了上述临床现象，并发现了一条全新的心肌生物钟核受体调控信号通路。

这项研究提示维持节律稳态是一个潜在的心肌保护策略，为改善心肌梗死患者预后提供了新思路。（张双虎 黄辛）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.370>