

重新认识微生物在生命早期的意义

李玲¹ 段森² 胡联富¹ 贺云飞¹

1 习水县人民医院新生儿科 贵州遵义 563002

2 遵义市第一人民医院/遵义医科大学第三附属医院新生儿科 贵州遵义 563002

摘要: 微生物的组成及其代谢物的稳定对于人体的健康至关重要,它们共同协作组合的微生物组与先天宿主细胞通过复杂地相互作用共同发展,其中特定微生物的组分及其丰度和宿主的年龄以及后天环境的暴露是有所不同的。随着微生物学和基因测序技术的发展,进一步揭示了微生物对健康、疾病发生发展方面的影响。新生儿肠道微生物结构及组成变化较大,并且各器官功能未发育成熟,极易受外环境影响从而导致疾病的发生,甚至死亡,因此,借助于现阶段肠道微生物的研究,重新解读可以扩展对新生儿期疾病的认识,为临床诊断及治疗开阔视野,具有深远的意义。

关键词: 微生物, 新生儿, 肠道菌群

近年来,人体内微生物菌群的数量及它们的重要性逐渐引起人们的关注。人体内的微生物生态系统对人类的健康有着深远的影响,人体内存在着数以万亿计的细菌及其他单细胞微生物,它是指一个群体,并不仅仅是一类微生物,里面包括了古细菌、细菌、真菌、原生动物、病毒等各种微生物,其中大多数微生物位于人体的肠道内。据 Qin J 等报道,肠道菌群的数量超过了人体自身细胞的数量,约 10^{14} 个,是正常成年人体细胞的 10 倍,它们所蕴含的巨大基因组,是人类自身基因的近 100 倍^[1]。这些数量大、种类多的微生物群落之间彼此联系,同时一刻不停地与宿主进行信息交流,消耗、存储并且能够重新分布能量,调控着重要化学物质的转化,同时通过自我复制来维持和修复自身的稳定,对人体内环境的稳定起到至关重要的作用^[2]。人体内的细菌大部分是有益的,它们在抵御病菌的入侵,帮助消化食物,合成维生素等方面起到重要作用^[3],同时能够增强免疫系统吞噬癌细胞,参与肿瘤的发生、发展^[4]。群的结构失调会使产生毒素的有害细菌滋生,造成内环境紊乱,引发各种疾病^[5],成为罹病的“元凶”,因此,研究微生物的代谢、功能能够为临床预防和治疗疾病提供新的手段和途径。

1 重新认识微生物组

父母和孩子之间的“菌群遗传”非常复杂。Jost T 等研究者在最近的研究发现从母亲粪便分离出的短双歧杆菌在母乳及其分娩的新生儿粪便中同样被检测到,这就是细菌可以通过“肠乳通路”最有力的证据^[6]。虽然 50 多年前无脊椎动物共生菌的遗传传播已经被证实了,但这一理论在人类和其他哺乳类动物中仍有争议^[7]。其实,不管是外在还是内在的转移机制都不是清楚的,就如母乳一直被人们认为是无菌的,可实际在泌乳期间母乳中含有成千上百种菌株。这种遗传转移机制现在被认为有强大的自我发育和可塑性表型的特征,并直接传给后代来适应周围的环境。基于这种理论,Gilbert 提出了人类生育“重诉”的解释,怀孕可能是由于这些共生互作的结果,胎儿有自己的微生物群落,需要重新评估胎儿和新生儿期。营养不良儿童的持续认知异常与部分不成熟肠道微生物群落的持续模式有关,而他们大脑某些特殊区域有不成熟基因的表达,这与后期认知缺失相关联,Goyal MS 认

为,肠道菌群失衡导致大脑异常,而营养不良是引起肠道菌群失衡的根本原因。有研究者建议在新生儿期和婴儿期的微生物组的发展应被认为是发展中的“微生物器官”。肠道菌群被认作“器官内的虚拟器官”,具有代谢活性;因此,每一系列的共生微生物在受孕之前就开始严格按照生命弧的轨迹精细的发生发展,各种组织器官的生理功能就是细胞和微生物共生协作或各自协调发挥作用的生理活动,并且需要充分考虑到环境因素影响而转移的遗传重叠性。

2 新生儿期的重要性

现在明确的是所有的多细胞微生物是共生的,无一例外,但这些真核细胞和它们的微生物同伴紧密联系,共同定植在组织系统中维持新陈代谢、免疫系统和有机体的健康平衡。直到近几年,随着对微生物领域传统认识的争论成为全球关注的焦点之一,研究者们认为,更为真实的解释应该是它们相互协作、相互联系、相互依存以及激烈竞争的共生关系。越来越多的证据表明真核细胞和微生物之间良好的信号通路明显影响着机体正常的发生发展。因此,新生儿期被认为是最重要的阶段,它不仅只是固有的本体和神经激素之间一系列相互协作而发育的过程,还被认为其任何一个生命周期发育阶段都必须依赖微生物的参与和微生物之间不断地进行转变而发育的过程。新生儿期是收集和部署重要的微生物伙伴关系的有意义的阶段,是整个生命周期的重要组成部分。因此,对新生儿期的正确理解需要重新评估。新生儿期是这些混合复杂细胞生态学变化期间的一个关键阶段。

3 健康和疾病

目前的研究揭示了我们的生殖能力、发育、免疫系统和新陈代谢是先天固有细胞和微生物两者合作作用的结果。微生物组是广泛数量和不同种类的微生物,它们的基因以及代谢物,嵌入在身体的各个组织、皮肤、消化道和所有粘膜表面。它们的每一个组合对肠道、大脑和中枢神经系统、呼吸系统、免疫系统和口腔都起着关键的作用。肠道微生物组是所有微生物先天免疫和适应性免疫系统的决定因素。大量的研究已证明肠道微生物群的变化可以通过神经、内分泌和免疫途径显著改变脑功能和行为。肠-脑轴及菌群对肠-脑轴的调节在神经发育、老化及神经退行性病变中起重要作用。举

例说明, 双歧杆菌通过产生乙酸盐而在肠道中提供对肠道病原性感染的保护, 而本课题组通过基于 16s 的基因功能预测技术, 从基因层面发现患有新生儿坏死性小肠结肠炎 (NEC) 的病例肠道菌群代谢能力以及脂肪酸合成能力 (包括丙酸及丁酸) 都不如对照组, 进一步结合代谢组学技术 (利用液相色谱仪-质谱仪平台及气相色谱仪-质谱仪平台) 从表达谱层面探索 NEC 患儿与对照组代谢产物的差异, 结果发现三种主要的短链脂肪酸是两组间最主要的代谢产物之一。另笔者也利用基因测序的方法发现母乳喂养婴儿肠道中的埃希氏菌属/志贺氏菌属是婴儿罹患黄疸的关键菌属。以上研究都表明微生物及其代谢物都与新生儿的健康息息相关, 所有复杂生物体的内在代谢驱动力都是各种微生物参与支持的。

4 广阔的前沿

近期研究证实, 微生物与细胞的相互作用形成一条弧。细胞间相互作用担任共生体, 其影响超出任何传统的、与年龄相关的内在神经体液调节检验标准的范畴。在这样的情况下, 目前每个真核细胞生物内的混合细胞与微生物群体进行复杂的合作, 并且这个机制由全部先天细胞, 相关细胞以及转移细胞所构成。在这整条弧内, 新生儿期是一个非常活跃的交叉阶段。他们从看不见的有丝分裂开始发展, 这一阶段甚至早于受精卵时期, 然后在子宫中培育和发展, 继而发展成超越个体生命的状态, 即发展成表观遗传学或者超越其成为具有个性特征的个体。新生儿在相互作用中相互适应的这种状态, 将会在多方面影响未来的成人体。显然, 新生儿学的一个主要前沿研究是这种连接生命弧线的深远意义和尚未被探索到的未知空间, 关于这些方面的研究远远不足, 成果稀缺。客观的评价, 新生儿期是决定未来机体好与坏的至关

重要的一步。

参考文献

- [1]Ley, R.E., D.A. Peterson, and J.I. Gordon, Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 2006. 124(4):p. 837-48.
- [2]Sender, R., S. Fuchs, and R. Milo, Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*, 2016. 164(3):p. 337-40.
- [3]Kotas, M.E. and R. Medzhitov, Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*, 2015. 160(5): p. 816-827.
- [4]Roberts, N.J., et al., Intratumoral injection of *Clostridium novyi-NT* spores induces antitumor responses. *Sci Transl Med*, 2014. 6(249):p. 249ra111.
- [5]Wang, L., et al., Airway microbiome is associated with respiratory functions and responses to ambient particulate matter exposure. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018. 167: p. 269-277.
- [6]Jost, T., et al., Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutr Rev*, 2015. 73(7):p. 426-37.
- [7]Funkhouser, L.J. and S.R. Bordenstein, Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol*, 2013. 11(8): p. e1001631.