

区儿童死亡原因的50%。这是一个重大公共卫生问题,其背后的科学问题是:为何患儿补充喂养后依然发育不良?

(2) 科学假设:作为微生物组领域的开创者与奠基人之一,Jeffery Gordon教授在肠道菌群与代谢异常领域做出了一系列开创性工作。该团队早期关于肥胖症与肠道菌群的因果关联研究,引领了人类微生物组计划的启动与推进。本研究假设,肠道菌群发育不足是重度急性营养不良(SAM)儿童补充喂养后仍滞留于中度营养不良(MAM)现象的本质所在。因此,研发靶向肠道菌群的膳食调节剂,可通过改善肠道菌群,改善上述儿童发育不良问题。

(3) 研究结果:依据该课题组前期建立的儿童发育肠道菌群模型,首先明确了与生长发育密切相关的十余株肠道关键菌。其中婴儿长双歧杆菌以及短双歧杆菌与发育负相关,普拉梭菌、*Dorea longicatena*等正相关。通过343名患儿队列观察,发现传统的治疗补充食品无法纠正该菌群发育不良。因此,该团队首先采用无菌小鼠模型,接种定植上述关键菌(包括负相关和正相关菌),经过多轮筛选当地廉价食物成分,确定香蕉、鹰嘴豆、花生粉、大豆粉等可以有效促进普拉梭菌显著增殖,而传统营养补充食品中的大米、奶粉、西红柿、南瓜等成分反而与改善发育的菌群负相关。在组成上述改善菌群配方并经小鼠模型功能验证后,研究团队进一步在无菌小猪上验证,最终在患儿进行了4组不同膳食干预的双盲随机对照试验。依据血浆蛋白质组学和代谢组学,发现靶向肠道菌群的膳食配方,可以显著改善IGFBP-3, GHR, LEP等关键生长促进因子、骨发育以及中枢神经发育相关因子等,肠道菌群、蛋白质组等整体更趋向于发育正常儿童,提示优选的配方有可能在更大规模人群上开展中试。

该研究的重大意义有:① 确立了肠道菌群为靶标的疾病干预新范式。大量研究已经或者正在揭示肠道菌群在众多疾病中的潜在角色。如果菌群如此重要,那么靶向菌群的干预应该是许多疾病治疗和预防的关键所在。该研究首先从患者人群发现菌群线索,用无菌动物模型挖掘改善关键菌群膳食成分,最后在人群上实现菌群靶向干预,改善患者表型。该研究范式有望在糖尿病、心脑血管疾病、肿瘤、神经系统疾病等大量的菌群相关疾病干预研究中发挥示范作用,是人体微生物组发挥“颠覆性、革命性”作用的重要一步。② 把人作为整体对象进行研究和干预。该研究破除了“八股文”式的研究模式,没有纠结于复杂、还原论的通路机制,没有各种敲除动物

模型的反复论证,却看到以扎实数据为基础的、以靶向菌群改善逻辑为支撑的“人”的系统性代谢改善。这一点对我国开展实实在在、但同时又具有科学积累价值的研究尤为重要。③ 朴素的研究形式与人文关怀。团队研究中发现罗非鱼可以靶向改善菌群,但是,考虑价格、接受度、饮食习惯等原因,他们又投入大量精力筛选16种当地植物膳食成分,发现花生面和鹰嘴豆粉具有相似的靶向改善菌群作用。这种朴素和人文关怀还体现在文章展示形式上,尽管使用了大量的组学和大数据分析技术,但展示图表简单清晰,很少使用复杂花哨的作图技巧。

我国在菌群领域研究非常活跃,多个研究团队在糖尿病、非酒精性脂肪肝、肠癌、儿童肥胖等疾病研究中发表了高水平论文,但研究相对集中在大数据关联分析,原创性发现尚显不足,距开发逻辑清晰、行之有效、以数据为基础的精准医学诊断、预防和治疗方法尚有距离。充分运用我国独特而丰富的饮食和中药等资源与经验,借鉴Gordon教授所展示的研究范式,在糖尿病、脂肪肝、心脑血管疾病、肿瘤、神经系统疾病等多种疾病上开展系统研究,将具有重要的公共卫生和产业开发价值。

5 “小行星撞地球”新证据

希克苏鲁伯陨石坑的形成,据推测是在6500万年前。与白垩纪—第三纪灭绝事件的年代相吻合。在20世纪70年代晚期,地质学家Glen Penfield在尤卡坦半岛从事石油探勘工作时,发现此陨石坑(图5)。目前已在该地区发现冲击石英、重力异常、玻璃陨石等地质证据,可证明希克苏鲁伯陨石坑是由撞击事件造成。从岩石的同位素研究得知,希克苏鲁伯陨石坑的年代约为6500万年前,当时为白垩纪与古近纪交接时期。

由于该陨石坑的规模与年代,希克苏鲁伯陨石坑常被认为是造成白垩纪—第三纪灭绝事件的成因,并造成恐龙等生物的灭绝;但也有科学家提出当时另有其他的灭绝因素。近年来,另有多重撞击理论,认为当时有许多颗陨石在短时间内撞击地球,而希克苏鲁伯陨石坑仅是其中一颗。另有天文研究指出,这些陨石是在1亿6000万年前分裂而成。一个国际研究小组在*Science*上发表研究报告,确认在6500万年前,一颗小行星撞击今天墨西哥境内的希克苏鲁伯地区是造成白垩纪—第三纪恐龙大灭绝的原因。