科学史上不乏令人兴奋的重大发现，但是在将这些发现应用到医药领域之前，必须经过数年的谨慎观察。



在电子显微镜下显示的人体排泄物细菌。

**图片来源：SPL**

科学家一直在探究人体内的微生物群落对健康和疾病的影响，现在该领域的研究正在从一知半解向全面、普适化方向发展。过去5年来，研究者的主攻方向是寄居在人体中的微生物对多种疾病的影响，例如糖尿病、癌症及自闭症。

随着研究的推进，公众对微生物菌落的热情也在升温，《纽约时报》就曾以“我们是细菌”为标题予以宣传。一些科学家断定：抗生素会使得寄居在人体中的微生物大量死亡，进而可能导致人类死亡。科研公司针对排泄物样本进行分析，鉴别其中的微生物物种，为客户提供具有启发性的信息。不过，不同科研公司针对同一份样本的分析结果却大相径庭。研究者提出，关注度更高的粪便移植疗法可以治疗糖尿病和老年痴呆症等疾病。网络上的讨论也愈演愈烈，但是研究者必须告诫患者不要擅自尝试这些尚处于试验阶段的治疗方法。

微生物菌落研究本身的风险在其优势面前不值一提。美国加州大学戴维斯分校微生物学家Jonathan Eisen因推动微生物菌落研究而获奖，他认为值得研究的微生物物种数不胜数。

之前的研究一直蹒跚前进，直到科技的发展使得研究者能够探究蛋白质、代谢物、基因变异以及一些特殊的基因活动，这些基因活动能够在分子状态和人体健康状况之间建立一座桥梁。但研究者艰辛的科研努力在早期阶段受到了打击，大多数研究者推断的联系要么是不存在的，要么就是比想象中复杂得多。

科学史上不乏令人兴奋的重大发现，但是在将这些发现应用到医药领域之前，必须经过数年的谨慎观察。此外，对微生物菌落的热忱已经不再局限在科研领域，媒体、科研资助机构和公众都对此事十分关心。正因为此，蓬勃发展的微生物菌落研究需要设立标准，对研究者给予指导。

**关键问题**

[《自然》杂志日前撰文](http://www.nature.com/news/microbiology-microbiome-science-needs-a-healthy-dose-of-scepticism-1.15730)，探讨了所有开展或评估微生物菌落项目的研究者应当仔细思考的5个问题。

**1.实验能否鉴定微生物菌落之间的区别？**

研究者能够通过分类的方法描述不同的微生物菌落，例如品种和基因。但是，绝大多数的分类工作都是分析微生物的16SrRNA（RNA的一个亚基），这种RNA是一种古老的基因，可变化性极低，因此具有很高的辨识性。但基于这种基因的分析只能给研究者一个大概的范围，例如与肥胖有关的微生物菌落被分为不同的类别，其中含有多种微生物种类。如果将同样的评判标准应用到动物界，那么一个装有100只鸟和25只蜗牛的笼子与一个装有8条鱼和2只乌贼的鱼缸是一回事，因为笼子和鱼缸中脊椎动物和软体动物的比例都是4：1。然而即便是同一个微生物物种，种群之间的基因区别也很大。

现代科技使得研究者能够更好地区分不同的微生物物种，人们可以在一份样本中同时研究多种基因，这使得绘制描述生物化学反应的“代谢网络图”成为可能。通过此类分析，研究者能够鉴定基因的组成以及这些基因组合在一起对人体健康状况的影响。但是，想要弄清个别基因对人体健康状况的影响是一件很困难的事，除非研究者能够弄清微生物菌落中每一个物种的特征。

以单独的细菌种类为例，研究者已经证明：通过接种疫苗，30%已知的肺炎球菌已经被彻底消灭。但这有一个前提条件，即研究者很清楚要对付的是哪种基因，并通过疫苗实现目的。而如果研究者不知道要针对哪种微生物，那么他们就很难将相互联系密切且共同发挥作用的不同微生物区别开，也不能从中提取出重要的微生物物种。此外，基因组既含有对研究有用的线索也含有可能误导研究的信息，例如“假设蛋白质”以及那些研究者目前无法理解的基因，不过他们却可以利用这些信息分别不同代谢网络的功能。

人们需要从多种共同作用的基因中找到单独测序的方法。研究者必须牢记一点：表面上看极为相似的东西实际上可能具备完全不同的作用机理。

**2.实验结果揭示的是一种因果联系还是一种相关性？**

当特定的微生物菌落被证明与某种疾病有关时，另一个问题就会浮现：这种联系是因果联系还是相关性。有时，一种被认为与特定疾病有关的细菌实际上只是“局外人”。

一篇于2012年发表的论文将生活在敬老院的老人体内的微生物菌落与社区老人体内的微生物菌落相对比，发现两者的构成极为不同，而且与身体虚弱关联很大。研究者在考虑了诸多有关因素之后提出，微生物菌落与老人虚弱无力之间存在因果联系，即饮食结构会改变体内的微生物菌落构成，进而对身体健康造成影响。这种解释虽然与数据相吻合，但却无法反过来推测：身体健康状况的改变能否对体内微生物菌落的构成造成影响，研究者没有探究这一点。实际上，身体虚弱的人的免疫系统可能较弱，且消化能力可能也存在问题，这些因素能改变微生物菌落的构成，这篇论文的问题很具有代表性。

**3.微生物菌落的作用机理是什么？**

科学家都明白一个道理，相关性不代表一种因果关系，但如果两样事物是相互关联的，那么至少具有一定的因果关系，只是不知道这种因果联系的程度有多高。所以，研究者必须通过实验将微生物菌落的作用机理梳理出来。

在过去3到4年里，微生物菌落研究已经从之前的一口气鉴别许多无法培育的微生物发展到了解特定微生物的特殊属性。现在，研究者可以设计实验精确确定某一微生物菌落内各个部分的功能，例如可以通过打乱原有的微生物菌落，从中提取特定细菌，或通过细胞培养芯片模拟整个器官的运动和机理，从而精确研究特定微生物菌落的作用机理。如果研究者希望弄清微生物菌落是否能够影响人体健康及其作用机理，简化研究方法是必不可少的。

**4.实验室的结果能否反映现实问题？**

即便微生物菌落在实验中获得了一定进展，但这并不意味着此类科研结果就能够适用到人类身上。

许多研究已经发现了肠道菌群与肥胖的关系，一些研究证明肠道菌群与体重的增加存在相互联系。为了确认这种联系属于因果联系还是相关性，研究从人类双胞胎身上（一胖一瘦）提取了肠道菌落样本，并将这些样本植入老鼠体内。研究发现：原先肥胖的老鼠在植入从瘦者身上提取的肠道菌落样本之后，体重开始下降，但前提条件是该老鼠的饮食中没有高脂肪食物，而如果单单控制老鼠的饮食则没有减肥效果。尽管对照实验表明微生物菌落对人类健康有重大影响，但实验也有弊端：在此次饮食实验中，微生物菌落必须与其他因素结合在一起才能发挥作用。

微生物菌落研究通常依赖于实验室条件下不携带任何细菌的老鼠，这些老鼠能够让研究者很好地研究特定细菌的作用。但它们却不能反映老鼠在自然界的真实情况，而且由于身上不携带任何微生物菌落，这些老鼠的身体状况通常很差。因此，在这种条件下得出的实验结果可能无法适用在携带大量微生物菌落的野生老鼠身上。此外，老鼠和人类身上的微生物菌落存在差异，因此实验结果可能不具有普适性。

**5.结果有没有其他的解释？**

虽然人们非常有理由相信，细菌对身体健康有举足轻重的影响，但还有许多其他因素也对身体健康非常重要，例如早先实验中已经证明的饮食结构。当某一项研究将某种特定微生物菌落与一种疾病联系在一起时，研究者应当反复思考和对比——还有没有其他因素也与该疾病有关。

必须指出的是，对微生物菌落研究的热枕有一定危险性，因为个人可能在认识不足的情况下作出错误的决定，而科研单位也必须不断开发最新的实验手段验证假设的正确性，并对研究结果予以评估。科研资助机构必须首先确保不会受到大环境的影响，不带感情因素地审查科学家提交的研究数据。媒体官员应停止继续夸大微生物菌落研究的成果，记者也应当具有判断力，批判性地看待研究者的进展。科学家必须顶住压力，踏实研究，绝对不可过快地将微生物菌落实验结果投入医药领域**。（段歆涔）**

《中国科学报》 (2014-08-28 第3版 国际)