



微生态医学作为临床医学学科的探讨

张发明^{1,2}

1. 南京医科大学第二附属医院微生态医学科, 江苏 南京 210011; 2. 南京医科大学附属逸夫医院微生态治疗中心, 江苏 南京 211166

摘要:新兴的微生态技术,特别是微生物组学测序技术、多组学整合挖掘技术和粪菌移植新方法,诊疗的疾病跨越多个传统学科,已经推动了相关医学学科的变革性发展。然而,如果按照当前的形式去利用、推广和发展这些微生态技术,整个领域将面临临床医学学科构架制约的问题。同时,技术思维和技术相关的功利性行为,还可能反过来为技术发展制造陷阱。新的临床医学学科构架可望解决这些瓶颈问题,并回避这些陷阱。文章旨在以医学发展的本质需求来定义微生态医学的学科概念和维度,构建新的临床医学学科,发展其理论、医疗技术和医学教育。

关键词:微生态医学;临床医学;医学学科;微生物组学;洗涤菌群移植

中图分类号:Q93

文献标志码:A

文章编号:1671-0479(2023)01-082-005

doi:10.7655/NYDXBSS20230113

科学家在19世纪末之前就已经开始研究人体微生态,但在之后的半个世纪进展缓慢,对医学的发展影响很小。20世纪40年代,第二次世界大战的爆发加速了抗生素的规模化生产和全球应用,但是抗生素的广泛应用在挽救大量生命的同时,也破坏了人类微生态。同时,现代城市化生活方式和饮食结构等的巨大影响,加剧了对人类微生态的破坏^[1]。20世纪60年代以来的研究逐步显示,从感染、炎症、营养不良到肿瘤等疾病,都与人体微生态有重要关系,这为认识医学和生命科学增加了一个全新维度。通过靶向人体微生态诊疗疾病,已经诞生了一系列突破性技术,特别是在微生物组学测序技术、多组学整合挖掘技术、粪菌移植(fecal microbiota transplantation)方法学发展等方面所取得的关键性进步^[2-4],正在改变临床实践。

然而,新兴的微生态技术实际惠及的人群数量与理论上应获益人群数量相距甚远。如果仅仅按照当前的形式去利用、推广和发展这些微生态技术,整个领域则面临瓶颈制约问题。技术思维、技术相关的功利性行为,以及商业活动驱使的一些狭隘行为产生高昂的费用会引起医疗不公平,技术的

过度使用会导致技术伦理和技术道德问题,这些都可能反过来为领域发展制造陷阱。解决这些瓶颈问题和回避这些可能的陷阱,离不开高于技术存在的科学框架,答案就是发展微生态医学学科。本文旨在提出并探讨微生态医学的学科概念和维度,希望以医学的本质,构建新的临床医学学科,发展其理论、医疗技术和医学教育等。

一、微生态学及其技术对医学发展的意义

(一)人类面临的微生态破坏

在最近一百年内,抗生素等药物的全球使用、西式饮食的流行、生活方式的巨变、工业化的发展等,持续破坏了环境微生态和人类微生态。随着微生物组学测序技术、多组学整合挖掘技术的发展,微生物与宿主等的复杂相互作用逐步得到认识,“整合人类微生物组计划”近十年在美国实施,类似的大科学计划相继在欧洲、中国等地区和国家也以不同的名称或形式运行,但是其研究目的和研究内容都相似。

在人类已经意识到微生态对人体健康的作用需要认知突破的时候,就至少触及到以下与人体健康相关的科学问题:微生物与微生物之间如何共生,

基金项目:国家重点研发计划(2021YFA0717004)

收稿日期:2023-01-30

作者简介:张发明(1977—),男,湖北利川人,博士,主任医师,教授,研究方向为微生态诊疗先进技术和内镜诊疗新技术,通信作者,fzhang@njmu.edu.cn。

微生态如何影响人体健康,各种药物(含化学药、生物制剂、中草药等)和饮食如何影响人体微生态,该如何利用人体微生态治疗个体疾病和促进人类健康。

(二)微生态技术面临的医学问题

人类已经认识到人体微生态破坏的危害性与微生态重建的重要性。然而,微生态技术的先进性与其应有的临床广泛应用之间还存在突出的矛盾。解决这些矛盾,首先需要认识到传统的临床医学学科的局限性,然后定义一个新的学科框架。

1. 微生态重建是变革性医学技术

从利用微生物治疗疾病的疗效看,益生菌和粪菌移植处在两个“极端”。粪菌移植从极端的角度证明了微生态对人体疾病和健康的重要性。在益生菌和粪菌移植两个“端点”之间,利用微生物实现微生态重建的技术主要包括三个层次:益生菌、选择性菌群移植(selective microbiota transplantation)和洗涤菌群移植(washed microbiota transplantation)。“粪菌移植”一词于2011年被正式定义,以其发展到2022年的十年历程来看,PubMed收录的粪菌移植相关论文数量总计已超过5 000篇。2022年一项分析全球粪菌移植临床报道的研究发现,粪菌移植在过去十年内治疗的疾病涉及85种^[5],涉及免疫系统、血液系统、神经系统、呼吸系统、泌尿系统、生殖系统等领域。这些急剧增多的临床证据,必然突破经典的消化系统疾病的边界,比分析微生物组学与疾病之间的相关关系更有说服力,凸显靶向人体微生态为基础的技术具有变革性地位。这些与微生态失衡有关,并能通过微生态重建得以治疗的疾病或者其亚类,可统称为微生态失衡相关性疾病(或称为菌群失调相关性疾病)。

2. 医学专科细分与微生态的整体性相悖

已有文献证据和技术进步还不足以影响那些分布在众多传统学科范围内的医生做出治疗决策。这不是技术的安全性问题没有解决,也不是所谓的技术没有标准化,而是颠覆了医生原来的知识结构,需要从医学学科教育的构架上去找解决方案。当前的临床医学学科,主要基于器官、治疗技术等特点,不断细分形成新的亚专科,人为定义新的细分专业的边界,并在临床实践中形成各自的阵营,临床医学从“整体”到“细分”带给临床实践的问题已经越来越突出^[6]。比如,新型冠状病毒感染全世界大流行,导致或加重人体全身多系统疾病,并引起大量人群发展成为急危重症,这些患者大量分布在医院各传统专科的病区,而各专科医生表现出的综合能力参差不齐。医学的整体性被人为分散,逐渐远离“以人为本”的核心医学价值,这和微生态一宿主互相作用的整体性相反。目前,开展微生态

诊疗技术的医疗专家主要分布在胃肠病学学科,少数在内分泌与代谢病学、外科学、肿瘤学等学科,这也导致不同医疗团队之间,技术背景差别大,对内镜、介入等技术的可及性差别也大。

3. 微生态技术实践滞后突出

具有两千年医学史的粪菌移植^[7],近年来一直被希冀进入医学主流^[8],但是从过去的十年历程看,离实现这一目标相距甚远。医学科学研究特别强调创新,粪菌移植已经发展出洗涤菌群移植和孢子菌群治疗两个方向,但是医学实践的改变速度却很慢。从粪菌移植的新技术出现到进入指南,再到大范围改变医学实践,按照现在的临床医学学科框架,可能再过十年,普及程度也难有巨大的量变。即使微生态技术的基本理论和基本技能已经成为医学生在校教育和毕业后教育的训练内容,但如何去培养这些医疗专业技术人才,如何筛选应该治疗但又具有不同基础疾病的人群,如何基于微生态开展疾病预防,都是需要解决的关键问题。换言之,微生态技术作为变革性医学技术,如果长时间与大众服务相距甚远,那么这只是小众医疗技术和研究人群的工作,并且仅仅惠及小众患者群体。因此,微生态技术实践滞后的问题应该尽早得到解决。

4. 临床医学需要新的学科归类

目前,在国内外少数医院已经出现超越传统临床专科边界的新临床科室:一个专业团队集中治疗疾病,包括肠道细菌感染、克罗恩病、溃疡性结肠炎、严重营养不良、复杂肠痿、便秘、放射性损伤、免疫检查点抑制剂相关性肠炎、造血干细胞移植后移植物抗宿主病、IgA肾病、难治性尿路感染、帕金森病、童年孤独症、抽动秽语综合征、抑郁症、类风湿关节炎、过敏性鼻炎、过敏性皮炎等。笔者所在的临床医学团队,就是在多年发展过程中从诊疗消化道疾病逐渐形成了一个超越传统消化内科的新学科集体,并涉及新生儿到成人的全生命周期。这些形态的存在是临床疗效决定的,顺应广大病患诊疗的需求。需要强调的是,有效治愈或控制这些疾病,主要是洗涤菌群移植为主的综合治疗,而且在整个人群中,抗菌药物的使用率非常低。然而,在现有的临床医学学科分级分类系统中,不同的学科之间因为已经具有突出的边界,没有一个学科设置可以用来覆盖微生态技术发展面临的医学问题,诸如课程设置、研究生招生、专科人才培养、学科设置归属等。解决这些临床实践面临的医学发展问题,迫切需要从学科层面去整序和归类,产生一个新的临床医学学科。这个新学科应遵循人体微生态与疾病的本质,应具有在临床医学实践过程中整合不同学科的能力。

(三) 微生物生态、微生物生态技术的学术范畴

人体微生物群系被认为是一个器官,或者是人体发育环境的内在特征,或者是被纳入人体作为超有机体的整体生态,这些认识都曾经是科学争论的焦点。从微生物层面,邓子新教授提出 microbiota 应表述为微生物群系,狭义上可表述为“菌群”;从超有机体的整体整合角度,在用于表达微生物群系及其所处的生态位或生态环境时, microbiota 应理解为微生物生态^[9]。

Microbiome(微生物组)虽然有多义性,但其本质上是在基因组时代为生态学提供分子研究的含义覆盖,类似的“-ome”名词还有 virome、genome、transcriptome、proteome 等^[10]。生态学可以分为宏观生态学(macro-ecology)和微观生态学(micro-ecology),后者常被称为微生物生态学,是研究微生物与其宿主(包括植物、动物和人)互相作用的机制和规律,属于生态学(ecology)范畴^[10]。最近二十年微生物生态研究飞速发展,在母语是英语的国家,生物医学领域主要用 microbiota 或 microbiome 表述微生物生态的研究。

微生物生态技术有很多,包含用于研究微生物、微生物群系的所有技术,如微生物的分离、培养、测序、数据挖掘、制药、治疗等方面的技术,在微生物学、免疫学、动物学、环境科学、药理学、临床医学等学科领域广泛使用。微生物生态及其技术在临床医学的应用,属于直接用于临床医学实践、研究、教育和培训的范畴。

二、微生物生态医学的产生、定义与发展

(一) 形成新的临床医学学科的条件

全世界对微生物生态的研究和认识,逐渐形成以下四个方面的有利条件,支撑一个新的临床医学学科诞生。

1. 一系列特定的概念

宏基因组、病毒组、噬菌体群、代谢组等概念已经广泛用于生命科学研究,支持微生物生态概念的形成和发展。李兰娟教授等建议并获准将国家统编医学教材《医学微生物学》更名为《医学微生物与微生物生态学》,为支持微生物生态技术用于临床医学奠定了概念基础^[11]。

2. 一个服务于临床的概念关系网

多种概念已形成,并在相互之间形成关系网,使得基于微生物生态的预防、诊断和治疗的需求可以被理解,形成特定的逻辑结构,如从人类微生物组计划发展到整合人类微生物组计划,还有菌群—肠—脑轴、菌群—肠—肝轴、菌群—肠—肺轴、菌群—神经丛等。

3. 临床验证概念

以微生物生态为基础的知识 and 概念陈述能够被临

床实践验证,如延续千年的粪菌移植、人类疾病谱在最近几十年的巨大变化、后抗生素时代的健康问题、微生物生态失衡相关性疾病等。大量的临床经验能够通过技术和长期实践验证,最终体现为概念体系所依赖的关系网深刻影响疾病预防、诊断和治疗的决策。

4. 特定技术推动临床医学发展

已发展特定的技术用以解释、教学和临床应用,推动临床医学的进步,如洗涤菌群移植^[4]、内镜肠道植管重复移植菌群^[12]、孢子群制药技术^[3]、噬菌体群或噬菌体组合治疗技术^[13]、特定膳食纤维治疗^[14]等。

(二) 微生物生态医学的定义

经过长期孕育和发展,一系列特定的概念形成一个服务于临床的概念关系网,临床验证微生物生态概念的价值,特定微生物生态技术推动医学发展,最终促成新的临床医学学科萌芽。因此,笔者在这个合适的时机提出“微生物生态医学”作为一门新的学科概念。微生物生态医学的定义是,研究微生物群系与人体相互作用的基础理论和诊疗技术,进行疾病的诊断、治疗和预防,开展临床医学教育,属于临床医学的分支学科。

(三) 微生物生态医学和医学微生物生态学的区别

微生物生态医学和医学微生物生态学不同。微生物生态医学属于临床医学的范畴,核心任务是诊疗有效。医学微生物生态学属于基础医学的范畴,核心任务是医学有理。由于定义微生物生态医学的起点是中文,用其他语言翻译微生物生态医学时,可用不同的词表述这一含义,比如,微生物生态医学可译为英语 microbiota medicine。

(四) 微生物生态医学学科的发展方向

微生物生态医学是一门全新的临床医学学科,涉及健康人群、患者人群、多学科、多技术等。学科发展主要涉及学科设置的实施方式、学科建设的目的、学科发展的方向与任务。

1. 学科设置与目的

临床医学学科发展应以需求为导向,微生物生态医学适合首先在有条件的大学教学医院自主设置,为临床医学下属的二级学科,鼓励有兴趣、情怀和专业技能的多学科人才形成新的学科团队,开展针对微生物生态医学的引领性研究、学科框架实践、专业教育教学、指南制定、确立国家技术标准、复合型人才培养、科学普及等。所以,微生物生态医学的重要目的之一是培养人体微生物生态相关疾病的预防、诊断和治疗的专业型和研究型医学人才。微生物生态医学最初的专业人才主要来自胃肠病学、内分泌与代谢病学、外科学、肿瘤学等临床医学学科。全球大学医学教育阶段中开展的跨专业教育正在积极推行,目前主要在医学教育发展水平较高的国家进行^[15],微

生态医学的教育过程将成为跨专业整合教育的重要抓手。所以,相比传统的临床学科,微生态医学领域的专业人才需要更宽阔的眼界,掌握更多的技能,更善于处理复杂危重疾病。微生态医学专业教育将为医学课程体系设计和教学方法创新注入活力,为适应整合医学模式发展而深化教学改革的内涵。

2. 学科方向与任务

微生态医学的下级学科方向,包含基础微生态技术、临床微生态治疗技术、微生态医学技术管理等。其中,基础微生态技术的主要任务是围绕临床需求开展微生态实验室技术服务、研究和教育,如供体招募、菌群制备、成分分析、技术质控、安全性评价、微生态诊断、工程技术、微生态失衡相关性疾病的病理生理机制等研究。临床微生态治疗技术的主要任务是直接面向患者开展微生态治疗服务、研究和教育,如决策肠道菌群移植的层次、以微生态诊疗为目的的内镜介入、微生物群系成分治疗等。微生态医学技术管理的主要任务是开展微生态诊疗技术卫生保健政策、人才培养、成本绩效等服务、研究和教育^[5]。

三、微生态医学的维度

(一) 微生态医学的交叉学科属性

微生态医学具体的研究和临床实践,包含研究微生态诊断技术、洗涤菌群移植、选择性菌群移植、噬菌体治疗、微生态诊疗介入技术、人体肠道菌群存储、全身多系统疾病诊疗基础、全生命周期营养、抗菌药物应用决策、微生态—免疫、微生态—肿瘤、医疗保健政策、微生态医学教育等。生物信息学专家希望将微生物群系基因测序数据通过大数据挖掘技术转化为医学报告,用此认识微生态行为,虽然这些数据报告在现阶段还不具有突出的临床指导价值,但是这个交叉学科领域已经展示了强大的魅力。微生态医学因为具有突出的交叉学科属性,在未来很长一段时间将继续保持引领医学发展的地位。微生态医学是医学在新一轮科技革命和产业变革过程中的一种新的表现形式(或被称为“新医科”),是高等医学教育主动适应人类社会从工业文明逐步进入信息文明社会对人才需求的转变。

(二) 微生态医学的分类定位

理解微生态医学在临床医学学科框架内的分类定位和运行机制,可参考输血医学(transfusion medicine)的发展历史。微生态治疗的核心技术是粪菌移植。粪菌移植和输血的物质来源分别是健康供体的肠管和血管,都是在实验室去除有害成分,最终使用经过分离、洗涤的成分来治疗疾病。

输血经历了漫长、曲折的探索,以消毒方法的发明、输注方法的发展、抗凝剂的应用、血型的发现、血库的建立、成分输血的发展等为基础,后来才从医疗技术逐渐发展成为输血医学。2016年中国国家标准化管理委员会批准了GB/T 13745—2009《学科分类与代码》国家标准第2号修改单^[16],首次将输血医学正式作为独立的二级学科纳入临床医学。输血医学下设基础输血学、献血服务学、输血技术学、临床输血学、输血管理学和输血医学其他学科等六个三级学科。在输血医学领域,输血技术由国家按照特殊医疗技术管理,同时,该领域也研发白蛋白、注射用免疫球蛋白、凝血因子等药品。2022年,中国国家标准化管理委员发布的GB/T 41910—2022《洗涤粪菌质量控制和粪菌样本分级》,是粪菌移植领域的第一项国家技术标准,这为微生态医学的发展奠定了技术基础。

四、微生态医学的发展路径

技术不等于科学,微生物组学技术的发展也不等于微生态医学的发展,研究者需要对发展技术怀有更多的隐忧。微生态诊疗技术和其他领域的技术一样,容易表现为技术异化,即在技术发展过程中出现的扭曲、背离、无序状态,反过来会成为影响医学进步的消极力量。一方面,技术的发展面临复杂的自由化市场竞争,因为技术的逐利性和利益保护立场,最好的技术未必有机会衍生出最好的产品、服务最多的人群。比如,非法应用微生态诊疗技术会导致技术的破坏性发展,非法牟利会招致政府的政策性打压。另一方面,技术的发展从热点到广泛应用的过程,可能会因为相关的理论研究不足、迭代技术开发不足、政策管理滞后等,缺乏学科的背景去支撑和缓冲,导致原本对临床重要的技术从一个极端走向另一个极端,与临床对技术的需求相悖。

微生态医学的内在本质决定其广泛的学科交叉特点,发展微生态学科是对发展层出不穷的新技术的战略性投入,并形成技术生态。因为探索欲的天性,更多医生和基础科学家加入微生态医学领域,将为学科贡献丰富多彩的发明、发现,促进技术与医学的发展。

因此,关注微生态医学作为一个临床医学学科的可持续发展,远比关注微生态诊疗技术本身更具有实力去影响政府提供更多支持,激活社会资金多元化投入该领域,形成巨大的基础人群、多层次的知识创造和多方面的媒体传播,从而形成更为稳固的学科生态。发展微生态医学的路径是形成可持续发展的学科生态的过程,可从人类微生态整体性的本质获得启示,亦即樊代明院士所提出的整合医

学发展路径离不开教育教学、学术组织、专业期刊等对微生态医学发展的贡献和持续承载^[7]。我国已有《中国微生态学杂志》《Medicine in Microecology》《iMeta》《mLife》等微生态领域专刊,还有《Chinese Medical Journal》等综合性医学期刊长期设立临床微生态专栏,这都是微生态医学可持续发展的推动力。成立各级、各类和各种规模的微生态医学学会、协会、合作组等学术团体,对于推动微生态医学发展也极为重要。

现代医学的发展过程是解决医学“是什么”“为什么”以及“怎么办”的持续过程。微生态医学是将微生态学和医学的理论与技术用于疾病的诊断、治疗和预防,并以整体、整合的思维去认识和发展。微生态医学的探索涉及人体微生态与疾病的科学问题,也持续需要技术层面的造物和造术,更重要的是解决这些技术与技术之间的关系。本文初探微生态医学作为新的临床医学学科的可能性,希望能够在发展过程中遵循医学本质,不断完善其上下位置关系构架,不断发展其理论、技术和教育。国家和大学从学科布局的战略高度去建设微生态医学,可望为引领现代医学的发展夯实根基。

参考文献

- [1] ARCHESI J R, ADAMS D H, FAVA F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier [J]. *Gut*, 2016, 65(2): 330-339
- [2] Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The integrative human microbiome project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease [J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 16(3): 276-289
- [3] FEUERSTADT P, LOUIE T J, LASHNER B, et al. SER-109, an oral microbiome therapy for recurrent *clostridioides difficile* infection [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(3): 220-229
- [4] ZHANG T, LU G, ZHAO Z, et al. Washed microbiota transplantation vs. manual fecal microbiota transplantation: clinical findings, animal studies and in vitro screening [J]. *Protein Cell*, 2020, 11(4): 251-266
- [5] WANG Y, ZHANG S, BORODY T J, et al. Encyclopedia of fecal microbiota transplantation: a review of effectiveness in the treatment of 85 diseases [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(16): 1927-1939
- [6] 杨志平, 樊代明. 整合医学的理论解析 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(4): 247-249
- [7] ZHANG F, LUO W, SHI Y, et al. Should we standardize the 1 700-year-old fecal microbiota transplantation? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(11): 1755-1756
- [8] 张发明. 将标准化粪菌移植推向主流 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2014, 31(2): 61-63
- [9] HUSS J. Methodology and ontology in microbiome research [J]. *Biol Theory*, 2014, 9(4): 392-400
- [10] 康白. 微生态学发展的历史轨迹 [J]. *中国微生态学杂志*, 2002, 14(6): 1-4
- [11] 吴仲文, 郭晓奎, 唐立, 等. 《医学微生物学》变更为《医学微生物与微生态学》的探讨 [J]. *医学与哲学*, 2022, 43(2): 78-81
- [12] Fecal Microbiota Transplantation-standardization Study Group. Nanjing consensus on methodology of washed microbiota transplantation [J]. *Chin Med J*, 2020, 133(19): 2330-2332
- [13] FEDERICI S, KREDO-RUSSO S, VALDES-MAS R, et al. Targeted suppression of human IBD-associated gut microbiota commensals by phage consortia for treatment of intestinal inflammation [J]. *Cell*, 2022, 185(16): 2879-2898
- [14] ZHAO L, ZHANG F, DING X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes [J]. *Science*, 2018, 359(6380): 1151-1156
- [15] 李绍文, 李培雯, 孙轶飞, 等. 院校医学教育阶段跨专业教育研究述评 [J]. *中华医学教育杂志*, 2022, 42(2): 110-114
- [16] 关于批准发布 GB/T 13745—2009《学科分类与代码》国家标准第2号修改单的公告 [J]. *中国输血杂志*, 2016, 29(7): 667

(本文编辑: 接雅俐)