

病的肠源性学说』提供了实验证据
上海交大教授实验室猎获致肥胖菌,为『慢性



有望找到新途径吗 肥胖和糖尿病治疗

本报记者 易蓉

少吃多动一定能够有效减肥?究竟是什么因素在“操控”人类的肥胖基因?近日,上海交通大学赵立平教授领衔的实验室从微生物视角探寻出了一条能够揭秘导致肥胖病因的途径——找到了“致肥胖菌”阴沟肠杆菌。这种来自肥胖病人的肠道细菌,在无菌小鼠体内引起了严重的肥胖和胰岛素抵抗,它的发现为肠道菌群参与人体肥胖及糖尿病发生、发展的“慢性病的肠源性学说”提供了实验证据。

12月13日,这一研究成果以《一株来自肥胖病人肠道的条件致病菌可以引起无菌动物肥胖》为题,于国际微生物生态学领域的顶级学术期刊《The ISME Journal》(国际微生物生态学会会刊)在线发表。昨晚,本报记者在第一时间独家专访了刚从国外访学归来的赵立平教授。

肠道菌群与肥胖相关

科学家对肥胖的研究最早集中从基因角度入手,研究基因与肥胖的关系。例如通过基因突变改变小鼠的“瘦素”基因。当这种与能量代谢有关的基因遭到突变,小鼠就会产生暴食症,最终导致肥胖。后来,科学家在实验中发现,肠道菌群与肥胖也有关系,而这个视角与现代人肥胖产生的过程最为接近——饮食结构使肠道菌群结构发生变化,直接影响体重,甚至导致肥胖症、糖尿病等代谢性疾病。这就是著名的戈登实验。

2004年,美国科学院院士、华盛顿大学教授杰弗瑞·戈登领衔的实验室进行了一项实验将小鼠进行无菌隔离,培育出肠道里始终无菌的健康小鼠,并喂食普通饲料。与普通小鼠对比,无菌小鼠体形苗条,但是当科学家们把普通小鼠的肠道菌群接回无菌小



新民图表 制图 贺信

鼠体内时,这些苗条小鼠饭量变小了,体重却增加了。后来,戈登实验室将普通饲料替换为高脂饲料重复实验,结果天天吃高脂饲料的无菌小鼠并没有发胖,同时它们的代谢率低于有菌小鼠。

这项实验表明有菌动物比无菌动物吃得少、代谢消耗大但体内脂肪储存反而更多,这违背人们通常认为的“多吃少动就会囤积脂肪”的规律。戈登团队从肠道菌群的新视角解释肥胖,他们在《自然》杂志上发表论文,阐明肥胖主要与“厚壁菌门”相关。

这项研究成果令科学界为之振奋,但赵立平教授同时也提出了质疑:微生物分类也遵循门、纲、目、科、属、种从高到低的各级分类单元,戈登的结论是否显得太“粗糙”了?“‘门’是一个很高的分类单元,目前地球上所有的细菌被分成大约70门,可见很多差别很大的细菌是被归在一个‘门’里。肠道菌群虽然有上千种,但只有8至9个最常见的门,到底哪些种类真正与肥胖症的发生、发展有关系?”

广泛筛选狩猎肥胖元凶

人体肠道里生活着大约1000种细菌,统称为肠道菌群,其总重量大约有1500克,其细胞总数量是人体自身细胞总数的10倍,其编码的基因总数量是人体基因总数的100倍。于是,接下来的研究工作赵教授和他的团队一直在“黑暗中摸索”,希望从上千种肠道菌群中找到“肥胖元凶”。

要找到与肥胖相关的细菌,可以采用两个策略:一个是横断面研究,就是比较肥胖病人的肠道菌群与健康人的差别;另一个是纵向跟踪式的研究,就是监测同一个个体在从健康到肥胖或者从肥胖到健康的过程中菌群结构的变化,看哪些种类总是在肥胖的个体里多一些或者在健康的肠道里多一些。但这两种分析,需要测定肠道样品中的几千种细菌丰度,还必须用多变量统计方法处理数据,找到肥胖相关菌群结构模式。

经过不断努力和技术攻关,赵立平团队将统计学方法进行改进应用到微生物生态学领域的DNA测序数据处理中,这就好比为肠道细菌做了一次“人口普查”。接着团队通过改变小鼠饲料的实验找到了80个与饮食改变相关的细菌。“我们把小鼠的饮食从普通饲料变为高脂饲料再还原至普通饲料,结果发现,饮食的改变也使得小鼠体内肠道菌群发生变化。此外,通过数据采集和分析,大家发现,小鼠在肥胖时体内出现了很多产生内毒素的细菌。”

将致肥胖菌“验明正身”

其实,学术界对于人体肠道菌群结构变化是肥胖、糖尿病的原因还是结果,这个“鸡生蛋还是蛋生鸡”的问题一直存在争议。赵立平教授在一位重达175公斤的肥胖患者身上进行了实验,不但找到了一种“致肥胖菌”,更从科学实验的角度理清了因果问题。

这位患者体内有一种可以产生内毒素的条件致病菌——阴沟肠杆菌,在患者肠道

里过度生长,达总菌量的三分之一。通过调整饮食结构进行特殊的营养干预,4周后这种细菌就几乎检测不到,患者9周减重30公斤,实验结束时共减重51.4公斤。不仅如此,患者高血糖、高血压和高血脂等症状也恢复正常。

阴沟肠杆菌是否是引发患者炎症和代谢紊乱的元凶?赵立平教授将这一菌种进行分离并单独植入无菌小鼠同时喂以高脂饲料,结果小鼠严重发胖,还出现了糖尿病的特征——胰岛素抵抗。这一试验遵循确认疾病病原体金科玉律“科赫法则”,因而可以推论,阴沟肠杆菌是第一个被发现可导致肥胖与代谢紊乱的肠道细菌。

“菌群养生法”减了肥

赵立平教授介绍,对于像这次实验中的这位肥胖志愿者这类重度肥胖的病患,通过控制食量和加强运动减肥的效果很差,还会引起报复性反弹。医学界通常通过胃肠绕道手术进行治疗,但这种方法不仅有手术风险,患者术后还要进行皮肤整容手术,也可能会伴随营养不良等症状。而今后,可以通过营养干预,改变人体肠道菌群结构,这在实验中看到了一些效果,而且这种方法还能够使得患者的皮肤也均匀缩小。

其实,早在2006年,赵立平教授就曾经在自己身上进行实验。当时身高1.73米的他,有些“大腹便便”,体重最高曾达到90公斤。他测定了自己体内菌群的结构,然后创造了“菌群养生法”,利用中国药食同源的食品和一些新资源食品调理自己的菌群,成功地将体重减到70公斤,高血压、脂肪肝也基本消失。他的“绿色减肥”经历,连同瘦身前后的对比照片一起刊登在美国《科学》杂志。

虽然这一方法还需要更大的样本去验证,有多少人的肥胖是菌群失调引起的也还需要更大规模的普查,但赵教授认为,针对不同个体不同的遗传体质、不同的体内菌群、不同的肥胖和身体状况,制定不同的方案,有可能给很多肥胖患者带来希望。

有望找出靶点新疗法

由于人的肠道菌群千差万别,因此赵立平教授认为阴沟杆菌只是致肥胖菌的一种,但这一研究成果将为分离鉴定更多的参与人体肥胖和糖尿病的细菌提供了新的思路和技术方法。“我们通过阴沟杆菌这一种细菌加上高脂饲料可以复制出肥胖模型,这种单纯的结构,可以有助于研究这一细菌的致病机制,它的哪些基因和动物肥胖有关,它们如何‘开关’动物的哪些基因导致肥胖,这些问题有望可以在分子水平上研究清楚。”

“用同样的方法,不同国家的实验室可以分头找出不同地区、不同民族、不同生活习惯的肥胖或其他代谢性疾病是哪些细菌在作怪。”赵立平教授最后说,“沿着这个方向深入下去,可以阐明肠道菌群如何与饮食互动,引起肥胖和糖尿病的机制,有望找出以肠道菌群为靶点,预防和治疗肥胖、糖尿病的新方法。”

行万里路 读万卷书

投保太平洋直销车险,赠美文作品,让一段旅程帮你感受世界,一本好书带你入境人生。

行路,读书,知行合一。

太平洋直销车险

10108888.com.cn 电话网络1号通

● 保单配送上门 ● 无限次免费道路救援 ● 3G快速理赔

● 上门收取理赔资料 ● 人伤案件一对一点心服务 ● 异地出险全国通赔

太平洋保险 CPIC

服务世界 500 强

太平洋直销车险 10108888.com.cn