

· 国家自然科学基金专栏 ·

国家自然科学基金中医学领域肠道微生物生态
相关研究申请及资助情况分析陈 婷¹ 吴美平² 刘 宁³ 殷玉琨⁴ 陈少清⁵ 毕明刚⁶

摘要 肠道微生物生态作为近些年来临床医学与基础医学研究最热门的领域之一,其在宿主中的重要作用及其与宿主共代谢的作用机制已得到证实。现阶段,越来越多的中医学者致力于中医药与肠道微生物生态的相关研究,并取得了一系列科研成果。本文总结了 2014—2018 年度国家自然科学基金中医学领域肠道微生物生态研究的申请、资助情况;分析了自然科学基金资助下,肠道微生物生态在中医药领域的研究现状和发展趋势;探讨了肠道微生物生态在该学科的前沿科学方向及存在的问题。

关键词 肠道微生物生态;中医学;项目受理与资助;国家自然科学基金

Related Research and Analysis on Intestinal Microecology in TCM Field Supported by National Natural Science Foundation of China CHEN Ting¹, WU Mei-ping², LIU Ning³, YIN Yu-kun⁴, CHEN Shao-qing⁵, and BI Ming-gang⁶ 1 Institute of Spleen-Stomach Disease, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 2 Department of Cardiology, Shanghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200071); 3 Department of Science and Education, Affiliated Hospital, Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan (030619); 4 Department of Traditional Chinese Medicine, Caner Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing (100021); 5 College of Rehabilitation Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou (350122); 6 National Nature Science Foundation of China, Beijing (100081)

ABSTRACT Intestinal microecology is one hottest field in clinical medicine and basic research in recent years. Its important role in the host and the mechanism of co-metabolism with the host have been confirmed. At the present stage, more and more traditional Chinese medicine (TCM) scholars are committed to the research on TCM and intestinal microecology, and they have made a series of scientific achievements. The applications and approved projects on intestinal microecology in TCM field by NSFC from 2014 to 2018 were summarized in this paper. The present situation and future development trends of intestinal microecology in TCM field were analyzed. The frontier scientific direction and existing problems of intestinal microecology in this discipline were discussed.

KEYWORDS intestinal microecology; traditional Chinese medicine; applications and approved projects; National Natural Science Foundation of China

肠道微生物生态是寄生在宿主肠道内的微生物总和,

作者单位:1. 中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所(北京 100091); 2. 上海中医药大学附属上海市中医医院心内科(上海 200071); 3. 山西中医药大学附属医院科教科(太原 030619); 4. 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院中医科(北京 100021); 5. 福建中医药大学康复医学院(福州 350122); 6. 国家自然科学基金委员会(北京 100081)

通讯作者:毕明刚, Tel: 010-62328634, E-mail: bimg@nsfc.gov.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20190916.323

人体肠道微生物生态包括 150~200 种常见细菌和大约 1000 种不常见细菌,总数超过 $10^{12} \sim 10^{14}$ 个,肠道微生物生态所含的基因总量是人类基因组的 150 倍甚至更多,被认为是人类“第二大基因组”、“被遗忘的器官”,在维持人类健康和疾病的发生发展过程中发挥着重要作用^[1-4]。随着后基因组学时代的到来,宏转录组学、代谢组学等研究技术的不断革新,肠道微生物生态相关研究已日益成为临床医学和基础医学研究的重点和热点,其与肥胖、炎症性肠病、非酒精性脂肪性肝病、心血

管疾病、神经精神等多系统疾病的相关性已得到证实^[5-6]。肠道微生态研究的潮流为中医证候研究与中药复方作用机制阐明带来了新思路与新方法,亦可能是中医现代化进程取得重大突破的切入点。本文系统总结了 2014—2018 年国家自然科学基金委员会(National Natural Science Foundation of China, NSFC)中医学领域肠道微生态相关研究的申请和资助概况,分析和展望了该领域基础研究的发展趋势与存在的问题。

1 肠道微生态研究在中医学学科的申请与资助情况

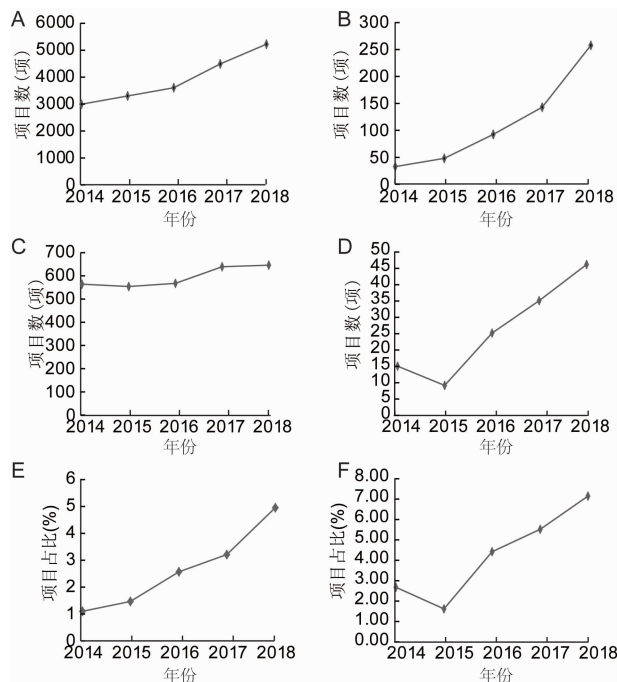
国家自然科学基金是国内鼓励自由探索,支持基础研究的主渠道之一,中医学是其独立的一级学科,主要受理和资助中医学相关领域的基础研究和应用基础研究项目。该学科以中医药相关科学问题为导向,分设了涵盖脏腑气血津液体质、病因病机、证候基础、治则与治法、中医方剂、中医诊断、经络与腧穴、中医内、外、妇、儿、眼、耳鼻喉、口腔、老年病、养生与康复等 21 个二级代码,本文总结的肠道微生态的有关研究涵盖了 H27 下的所有代码。

2014—2018 年度中医学领域与肠道微生态相关研究的面上、青年、地区基金申请与资助数量总体均呈递增趋势。近 5 年来,中医学三类项目共计申请 19 522 项,申请总数增长近 2 倍,年增长率为 9.89%~24.19%,年平均增长率为 15.07% (图 1A)。其中,肠道微生态相关研究共计申请 572 项,占中医学学科申请总数的 2.93%,年增长率为 45.45%~91.67%,年平均增长率为 67.89%。肠道微生态相关研究申请增速远高于中医学总体申请增速,其中 2016 年增速高达 91.67% (图 1B)。

2014—2018 年度中医学学科资助面上、青年、地区基金共计 2 968 项,其资助项目数呈现稳步上升的趋势,从 2014 年的 565 项增长到 2018 年 646 项,年资助率为 12.42%~18.94%,平均资助率为 15.64% (图 1C)。其中,肠道微生态相关研究共计资助 130 项,年资助项目 15~46 项,年资助率为 17.97%~45.45%,平均资助率为 26.76% (图 1D)。肠道微生态相关研究资助项目占中医学学科资助总数的 4.38%;资助占比(4.38%)较申请占比(2.93%)略高,且年平均资助率高于中医学学科平均资助率(图 1E、F)。

从图 1 可见,肠道微生态相关研究申请数及资助数在中医学学科中的占比均呈逐年递增趋势,且肠道微生态年资助率高于本学科平均资助率,尤其是 2016 年以来,增长趋势更为明显,这与近年来肠道微生态的研究被广

泛关注有关。随着现代医学对肠道微生态研究的不断深入和多组学技术的联合运用,大量实验数据的发表使得肠道微生态在多个系统疾病中的作用不断得到印证,故以此为切入点进行中医证候研究与中药复方作用机制研究的项目逐渐得到评审专家的认可与青睐,故该类项目资助率自该年度起出现跳跃式增长。



注:A 为总申请项目数;B 为肠道微生态申请数;C 为总资助项目数;D 为肠道微生态资助数;E 为项目申请占比;F 为项目资助占比

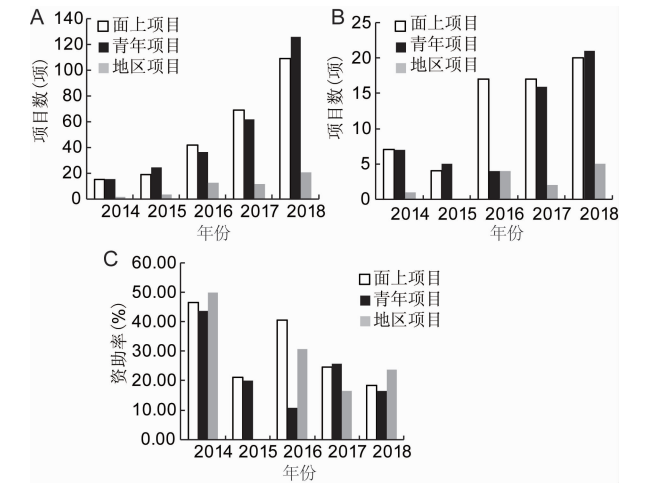
图 1 2014—2018 年度中医学与肠道微生态研究项目申请与资助情况

此外,“湿热证与肠道微生态的相关性研究”作为 2018 年度 NSFC 中医学领域的重点项目资助方向,吸引了国内多个高水平研究团队申报。共有 23 名申请人参加了该项目的角逐,最终来自中国中医科学院西苑医院、上海中医药大学、暨南大学、南方医科大学 4 所科研院所的 5 位学者进入二审答辩环节。值得一提的是,5 位申请人均顺利通过答辩并获得“湿热证与肠道微生态的相关性研究”这一重点项目的资助,累计资助金额 1 470 万元。上述 5 位申请人在肠道微生态研究领域均积累了较好的研究基础和人才储备,而重点项目的资助可为其深化现有研究提供助力。

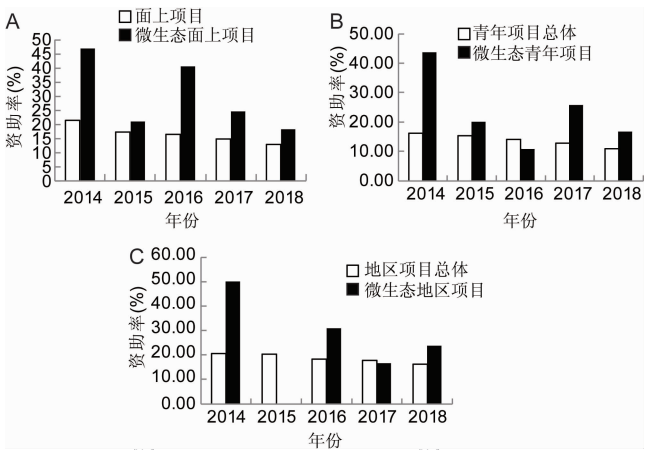
2 肠道微生态研究在面上项目、青年基金、地区基金中的申请与资助情况

总体分析近 5 年中医学领域的申请和资助情况,肠道微生态研究在该三类项目的申请量均逐年递增,但面上项目及青年项目的申请量明显高于地区项目,

其中面上与青年项目申请量在 2016 年呈现大幅度增长,尤以青年项目增长最为显著。肠道微生态研究在青年项目及面上项目中的资助数呈稳步上升趋势,其中 2016 年面上项目资助量与 2015 年相较,增长近 3 倍;而与肠道微生态相关的青年项目则在 2017 年出现较大幅度增长(见图 2)。近 5 年来,肠道微生态在面上、青年、地区项目中的资助率均明显高于中医学相应项目的总体资助率(见图 3),尤以面上项目、青年基金最为显著。基于上述数据不难发现,肠道微生态研究已经成为近些年来中医学领域的热点。然而,部分科研工作者缺乏肠道微生态相关的研究背景,未能跟踪本领域的最新学术前沿,因此未能得到函审专家的青睐与认可,这种现象在地区项目中反映尤为突出,肠道微生态研究在 2015 年地区基金中出现了零项目中标。



注:A 为项目申请数;B 为项目资助数;C 为项目资助率
图 2 2014—2018 年度中医学与肠道微生态研究面上、青年、地区项目申请与资助比较



注:A 为面上项目;B 青年项目;C 为地区项目
图 3 2014—2018 年度中医学与肠道微生态研究面上、青年、地区项目资助率比较

3 肠道微生态相关研究涉及的中医学代码情况
肠道微生态作用广泛,其相关研究涉及中医学领域众多科学问题。中医学科代码下有关肠道微生态研究申请与资助的情况见图 4 与表 1。其中,申请数目排在前五位的代码分别是 H2708(中医内科)、H2718(中医针灸)、H2709(中医外科)、H2704(治则与治法)、H2712(中医儿科),资助数目排在前五位的代码分别是 H2708(中医内科)、H2718(中医针灸)、H2709(中医外科)、H2712(中医儿科)、H2704(治则与治法)。资助率排在前五位的代码分别是 H2718(中医针灸)、H2712(中医儿科)、H2702(病因病机)、H2709(中医外科)及 H2706(中医诊断)。申请前五位与资助前五位代码大致一致,但在资助率方面存在一定差异,提示不同代码之间申请书总体质量存在一定差异。

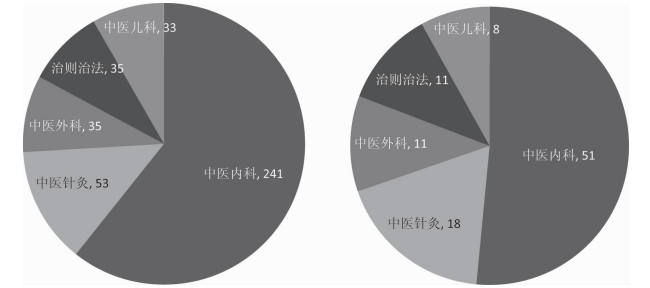


图 4 中医学科申请代码下肠道微生态研究申请与资助项目数分布

表 1 2014—2018 年度中医学科申请代码下肠道微生态研究申请与资助项目数分布				
申请代码	名称	申请数	资助数	资助率(%)
H2702	病因病机	12	4	33.33
H2704	治则与治法	35	8	22.86
H2706	中医诊断	10	3	30.00
H2708	中医内科	241	51	23.83
H2709	中医外科	35	11	31.43
H2712	中医儿科	33	11	33.33
H2718	中医针灸	53	18	33.96

4 肠道微生态相关研究涉及的研究领域
2014—2018 年度中医学科代码下有关肠道微生态研究涉及的领域分布详见图 5。其中,肠道微生态相关研究申请、资助项目排在前三位的均为消化、内分泌及神经、精神类疾病研究领域,这与现代医学对肠道微生态研究的热点解读相一致。进一步对上述三个领域的研究病种进行细化发现,以肠道微生态为切入点的消化系统病种多围绕肠易激综合征、溃疡性结肠炎展开;内分泌系统病种多围绕 2 型糖尿病展开;而神经系统疾病多围绕抑郁症展开。

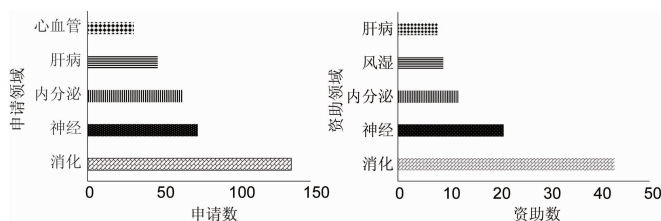


图5 中医学科申请代码下肠道微生态研究申请与资助领域分布

5 肠道微生态在中医学科中的研究现状与思考

近些年来,随着对肠道微生态研究的不断深入,其在宿主中的重要作用及其与宿主共代谢的作用机制已得到越来越多的关注。自2012年起,关于肠道微生态的研究论文呈直线上升趋势。2018年,全球肠道微生态领域的研究又取得突飞猛进的进展,其中影响因子超过15的接近700篇,来自*Cell*、*Nature*、*Science*的文章将近150篇,来自*JAMA*、*NEJM*、*Lancet*的文章有将近100篇。现有数据表明^[7],现代医学解析肠道微生物组的功能,一般在深入分析不同健康或疾病状态下的人体微生物组特征的同时,将人体视为一个“超级生物体”进行系统生物学分析和研究,通过对粪便中微生物的结构功能进行宏基因组学分析、对尿液或血液的代谢物进行代谢组学分析、对血液和各组织中的免疫因子进行免疫组学分析,同时结合人体生理生化数据对人体健康进行完整和精准地测量。通过多组学的关联分析,鉴定与特定疾病或代谢途径密切相关的关键微生物类型。自从我国微生物生态学创始人魏曦教授提出“微生物生态学很可能成为打开中医奥妙大门的一把钥匙”后,不断有学者对肠道微生态与中医学的关系进行研究和论述^[8,9]。以肠道微生态为切入点,一方面将传统中医学与微生物生态学相结合,为传统证候找到客观的、微观的、动态的微生物学基础,为辨证提供客观化、规范化的新指标;另一方面,基于肠道微生态及其与宿主共代谢的组学变化研究中药复方的作用靶标可能是中药异病同治和同病异治的重要依据。近5年来中医学科代码下肠道微生态的申请及立项情况有如下特点:

(1) 肠道微生态相关研究的申请与资助项目均逐年递增,尤以2016年后最为显著,这与目前基础科研领域的大环境相一致。从国家“十二五”战略规划到“十三五”战略规划,NSFC中医学科始终坚持以解决临床科学问题为导向,申报项目不仅有数量上的大幅度提高,研究内容、研究方法以及技术手段也得到了显著的提升^[9]。肠道微生态研究作为一个重要的突破

口,近5年来在面上项目、青年项目及地区项目中的资助数呈稳步上升趋势,其中面上项目与青年项目分别在2016年、2017年呈现跳跃式增长,但由于申请基数的不断扩大,导致相应资助率却未呈等比例上升。此外,肠道微生态相关研究在地区项目中的申请数及资助数均明显低于面上项目与青年项目,甚至在2015年出现了零项目中标。

虽然肠道微生态领域在NSFC资助下取得了一系列优秀成果,但申请项目仍存在一些共性问题,表现为:缺乏针对肠道微生态作用机制的创新性设计,申请书研究内容缺乏深入的机制探讨,大部分是通过16sRNA测定某一疾病与健康人的肠道菌群差异及中药复方干预后差异菌群的改变,但并未筛选出该类疾病特异的菌群结构及中药复方干预的关键靶标;有一部分申请书缺乏扎实的前期研究基础、预实验不足以支持科学假说;有一部分研究者仅仅是跟踪研究热点,移植国内外已经发表的文章,研究方案缺乏逻辑性、可行性。同时,由于科研实力的差异及优势科研资源分布的不均衡性,大部分来自偏远地区的科研工作者缺乏肠道微生态相关的研究背景,甚至不熟悉该领域的一些基本知识与技术,未能跟踪本领域的最新学术前沿,这也是地区基金中肠道微生态相关项目未获得函审专家认可和青睐的原因。

(2) 目前中医药调控肠道微生态相关研究主要以阐明中医经典证候与开展中医临床病证结合肠道微生态研究为切入点。证候是中医学特有的概念,揭示证候的生物学基础一直是中医学研究的重点和难点。证候与肠道微生态的研究尚处于探索阶段,代谢组学、转录组学、宏基因组学等高通量测序技术的广泛开展和应用,为证候解明提供了一个新的突破口。中医学科2016年将“经典方剂方证相关的生物学基础”列为重点项目资助方向,2018年又再次将“湿热证与肠道微生态的相关性研究”列为重点项目资助方向,体现出业界对肠道微生态研究领域现有研究成果的认可及对后续高质量研究成果的期待。目前,国内多个研究团队将“脾虚证候与肠道微生态的相关性研究”及“湿热证与肠道微生态的相关性研究”列为重点研究方向,旨在筛选特定证候的生物标记物,现已取得了一系列研究成果^[10-12]。进一步分析近5年来中医药调控肠道微生态的热门领域,分别为消化病领域、神经与精神类疾病领域及内分泌疾病领域,其中消化病领域申请占比达到27.4%,资助占比为33.1%,涉及病种主要为肠易激综合征及溃疡性结肠炎。肠易激综合征与溃疡性结肠炎作为消化系统常见病与难治病,是目前公认的与肠道微

生态联系最为密切的两种疾病,以此为突破口解析中药复方、提取物、单体及针灸的作用靶标,对阐明中医药防治疾病的物质基础是有意义的探索和创新。“脑-肠-菌群轴”及“菌群-免疫-神经内分泌网络”亦是近些年来开展肠道微生态研究的热点。此外,近些年围绕 2 型糖尿病开展的葛根芩连汤、黄连素等与肠道微生态的相关性研究成果已得到国外主流杂志的认可^[10,11]。

6 结 语

在 NSFC 资助下,中医学者在肠道微生态领域积累了较好的研究基础和人才储备,并已取得了一系列研究成果,在国内外研究领域已占有一席之地。但现有研究仍存在的问题,如现有研究的样本量相对都还比较小,与国际主流的微生态研究样本量和规范化程度还有差距,特别是基于循证医学基础上开展的证候-菌群对应关系、中医证候关联度菌群及其分子标志物方面研究有待深入。希望未来研究人员能以中医理论为指导,以临床实践为基础,立足于人体生命活动的整体规律,微观和宏观相结合,运用微生物分子生态学、宏基因组学、多变量统计学分析和生物信息学分析等方法手段,针对中医临床优势病种开展病证结合的微生态学研究,确立不同证候相关的肠道菌群图谱,筛选、鉴定特征标记物,建立中医辨证分型与肠道微生态之间的客观联系,促进对中医证候生物学本质的认识,探索适用于国际国际共识的中医证候新语境,为中医优势病种和重大疾病诊断和治疗提供更具代表性的标准和模式。其次,从不同中医证型与肠道菌群结构差异出发,探究其与全身及局部免疫、代谢和神经内分泌功能的相关性,结合代谢组学、转录组学、蛋白组学和表观遗传学等技术手段,研究肠道菌群通过分泌炎症因子、细胞因子、代谢分子等调控全身脏器状态和功能的机制,建立肠道与全身其他脏腑之间的信息关联,并以此为基础研究探究常见中医证候的分子细胞生物学基础,为基于肠道微生态的中医疾病诊疗策略提供现代生物学阐释。

参 考 文 献

[1] Qin J, Li R, Raes J. A human gut microbial gene

catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.

- [2] Zhao L. Genomics: The tale of our other genome [J]. *Nature*, 2010, 465(7300): 879-880.
- [3] Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans [J]. *Cell*, 2016, 164(3): 337-340.
- [4] Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view[J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1258-1270.
- [5] Andoh A. Physiological role of gut microbiota for maintaining human health [J]. *Digestion*, 2016, 93(3): 176-181.
- [6] Kataoka K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease [J]. *J Med Invest*, 2016, 63(1-2): 27-37.
- [7] 严人, 江慧勇, 李兰娟. 人体微生态与健康 and 疾病 [J]. *微生物学报*, 2017, 57(6): 793-805.
- [8] 张声生, 杨静. 胃肠道微生态学中西医结合研究进展 [J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16(28): 3135-3138.
- [9] 袁天慧, 何伟明, 裴刚, 等. 对比国家自然科学基金中医学学科 2014 年-2016 年申请与资助项目情况分析 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(2): 753-759.
- [10] Xu J, Lian FM, Zhao LH, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula [J]. *ISME J*, 2015, 9(3): 552-562.
- [11] Gao ZZ, Li QW, Wu XM, et al. New insights into the mechanisms of Chinese herbal products on diabetes: A focus on the "bacteria-mucosal immunity-inflammation-diabetes" axis [J]. *J Immunol Res*, 2017: 1-13.
- [12] Lin Z, Ye W, Zu XP, et al. Integrative metabolic and microbial profiling on patients with Spleen-yang-deficiency syndrome [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1-11.

(收稿: 2019-03-09 在线: 2019-11-04)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶