



2014年度浙江大学学术进展

肝硬化患者肠道菌群的变化

★★★★★ (入选年度十大学术进展)

浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室、感染性疾病诊治协同创新中心的科研人员首次开展了肝硬化肠道菌群微生物的关联分析的研究，从肠道菌群发生紊乱的角度揭示肝硬化发生发展的机制，研究成果发表在国际顶尖期刊《Nature》杂志上。

项目负责人：李兰娟

我国有病毒性肝炎及脂肪性、酒精性、药物性、免疫性肝病等患者逾一亿。部分患者会经历肝炎、肝硬化、肝癌“三部曲”。其中，肝硬化(Liver cirrhosis)是由急性慢性肝损伤所致的进行性肝病，包括酗酒、过度肥胖及肝炎病毒感染。肝脏通过肝门和胆汁分泌系统与肠道联系。肠道微生态失衡尤其是菌群移位及代谢产物通过肠粘膜屏障与肝硬化进展有关联。然而，与肝硬化进展相关的肠道微生物的系统发育及功能成分的变化还不清楚，肠道菌群与人肝脏病理之间的明确关联仍未知。针对这些问题，浙大一院传染病诊治国家重点实验室及感染性疾病诊治协同创新中心主任、现国际人体微生物组协会主席李兰娟院士以及秦楠博士带领的微生物科研团队过大量艰苦的研究，在感染微生态研究领域取得了重要突破。



研究历时3年，项目组收集了181个来自于中国人肠道菌群的样本，其中98个中国肝硬化患者的粪便样本及83个健康中国人志愿者的粪便样本，研究采用了新一代高通量的illumina测序技术进行深度测序，产出近860Gb的碱基序列。经过序列组装和基因注释分析，从中获得269万个非冗余的人体肠道微生物菌群的基因集。

首次建立了世界上第一个肝硬化肠道菌群基因集，包含269万个基因，其中36.1%即97万为首次发现的基因。通过与欧洲人、美国人及中国糖

ARTICLE

doi:10.1038/nature13568

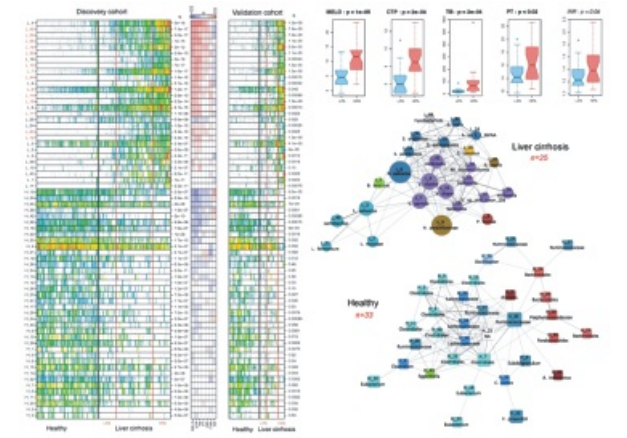
Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis

Nan Qin^{1,2*}, Fengling Yang^{1*}, Ang Li^{1*}, Edil Pritli^{1*}, Yanfei Chen^{1*}, Li Shao^{1,2*}, Jing Guo¹, Emmanuelle Le Chatelier¹, Jian Yao^{1,2}, Linghao Wu¹, Huiwei Zhou¹, Shufan Ni¹, Lin Liu¹, Nicolas Pons¹, Jean-Michel Batto¹, Sean P. Kennedy¹, Pierre Lebonard¹, Chunhui Yuan¹, Wenchao Ding¹, Yuanqing Chen¹, Xinjun Hu¹, Bowen Zheng^{1,2}, Guirong Qian¹, Wei Xu¹, S. Dusko Ehrlich^{1,2}, Shusen Zheng^{1,2} & Lanjuan Li^{1,2}

Liver cirrhosis occurs as a consequence of many chronic liver diseases that are prevalent worldwide. Here we characterize the gut microbiome in liver cirrhosis by comparing 98 patients and 83 healthy control individuals. We build a reference gene set for the cohort containing 2.69 million genes, 36.1% of which are novel. Quantitative metagenomics reveals 73,245 genes that differ in abundance between the patients and healthy individuals (false discovery rate < 0.0001) and can be grouped into 66 clusters representing cognate bacterial species; 29 are enriched in patients and 38 in control individuals. Most (54%) of the patient-enriched, taxonomically assigned species are of bacterial origin, suggesting an invasion of the gut from the mouth in liver cirrhosis. Biomarkers specific to liver cirrhosis at gene and function levels are revealed by a comparison with those for type 2 diabetes and inflammatory bowel disease. On the basis of only 13 biomarkers, a highly accurate patient discrimination index is created and validated on an independent cohort. This microbiota-targeted biomarkers may be a powerful tool for diagnosis of different diseases.

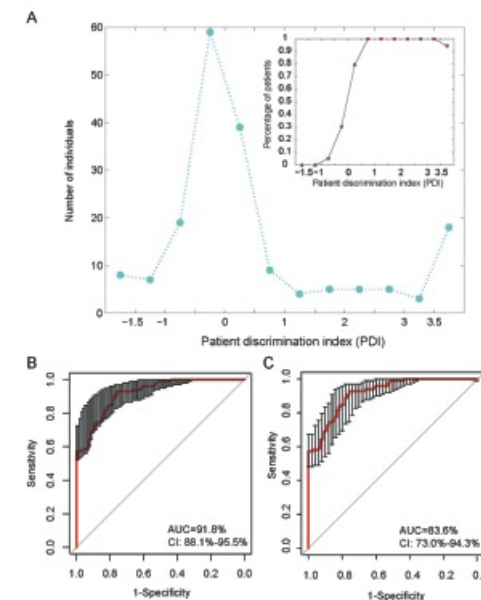
Cirrhosis is an advanced liver disease resulting from acute or chronic liver injury, including alcohol abuse, obesity and hepatitis virus infection. The prognosis for patients with decompensated liver cirrhosis is poor, and they frequently require liver transplantation. The liver inter-

risk of metabolic syndrome related co-morbidities. Here we apply a similar analysis to contrast microbiota from 123 patients with liver cirrhosis and 114 healthy counterparts of Han Chinese origin.



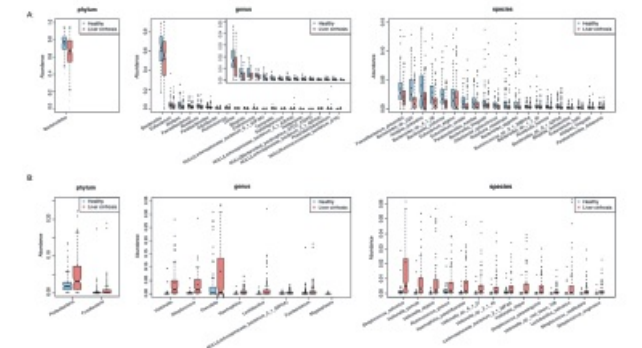
肝硬化患者肠道菌群宏基因组变化研究

发现了和肝硬化密切相关的细菌



建立了肝硬化菌群失衡诊断的新标准 (PDI) 指数

尿病三个基因集的比较，发现了肝病基因集中有79万个独特基因。该研究同时阐明了粪便微生物群落及功能成分特征，从肠道菌群发生紊乱的角度揭示肝硬化发生发展的机制。通过基因标记物的聚类分析，发现了28种细菌与肝硬化密切相关，其中多个细菌是肝硬化患者中首次发现，38种细菌与健康人密切相关。在健康人中富集的一个基因簇是柔嫩梭菌，它具有抗炎性，还有一个基因簇是陪伴粪球菌，它可能通过产生丁酸盐促进肠道健康。首次发现肝硬化患者口腔菌侵入到肠道，而健康人中没有此现象，可能对肝硬化发生发展产生重要影响。



阐明了肝硬化病人和健康人的物种丰度差异

此研究是首次开展肝硬化肠道菌群微生物的关联分析研究，从肠道菌群发生紊乱的角度揭示肝硬化发生发展的机制，确定了中国汉族人健康志愿者和肝硬化患者相关的肠道菌群的群落结构及功能成分特征。发现了15个高特异性和灵敏性的微生物基因，建立了预测疾病的模型，今后不仅有助于肝硬化诊断，还能用于肝硬化疗效的评估。细菌标志物为治疗肝硬化的微生态制剂研发提供了方向。

这是李院士领衔的科研团队多年微生态研究的结晶，是具有重大国际影响力的科研成果。这一项研究成果论文已在2014年被Nature正刊 (IF: 42.351) 发表，此外，这项研究成果获得2014年度“中国高校十大科技进展”。