

DOI:10.12113/j.issn.1672-5565.201809003

菌心进化论：一种对于动物进化的新理解

张成岗^{*}, 巩文静, 李志慧, 高大文, 高 艳

(军事科学院军事医学研究院 辐射医学研究所, 全军军事认知与心理卫生研究中心, 北京 100850)

摘要:达尔文进化论强调了“物竞天择, 适者生存”的理念与逻辑, 对动物起源与进化提供了重要解释; 然而, 为什么会有动物、以及为什么会进化出人类等问题, 却仍无答案。在我们实验室近年来从事肥胖及相关慢病研究中发现“饥饿源于菌群”并发展出可通过控制肠道菌群向人体传递的饥饿感的生物技术之后, 提出科学假说认为, 和人类同样具有消化道结构的动物, 很有可能也是受到肠道菌群摄食的胁迫压力而进化的, 即动物和人体的消化道以“中空”的拓扑学结构为基础, 形成可容纳与相应动物种类相适应的肠道菌群微生态系统。这些肠道菌群终生共生于肠道, 通过向动物传递饥饿感而迫使动物摄食而生存, 同时肠道菌群也通过动物摄食的营养物质繁殖自己的后代, 从而提出了以肠道菌群为中心、动物受肠道菌群胁迫而协同进化的“菌心进化论”, 是对“宿主进化论”的重要补充和完善, 有利于我们从新的角度来理解和诠释动物的起源、进化和发展过程, 乃至促进我们逐渐理解自然界从动物进化到人类之后, 有可能是在实现从菌群主导的以食物为代表的“物质需求”向人类智慧主导的“精神需求”的新跃迁。

关键词:生命起源与进化; 达尔文进化论; 饥饿源于菌群; 万有菌力; 菌心说; 菌心学说; 生物拓扑学; 共进化; 菌心进化论; 物质需求; 精神需求

中图分类号: Q111 文献标志码: A 文章编号: 1672-5565(2018)04-203-11

Gut flora-centric theory of evolution: A new model for understanding the evolution of animals

ZHANG Chenggang^{*}, GONG Wenjing, LI Zhihui, GAO Dawen, GAO Yan

(*Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Military Cognitive and Mental Health Research Center of PLA, Beijing 100850, China*)

Abstract: “Survival of the fittest” is the key issue in Darwinian evolutionary theory, which describes the mechanism of natural selection for species to leave the most copies of themselves in successive generations. However, there is still no clear answer to the old question: what is the purpose and motivations for animals and human beings to live on the earth? Unexpectedly, during our study on obesity and related diseases such as diabetes, hyperlipemia, and hypertension, we found that these kinds of chronic diseases are closely related to the human behavior of eating, where the key issue is that human hunger sensation comes from the gut flora other than the food-intake center in the human brain. After we used the flexible fasting technology to control the hunger sensation sent from the gut flora to the human brain, we finally understood that human beings and animals have the same hollow topology structure of gut, which is the home of the gut flora that keeps sending eating signals to the brains of human beings and animals. Therefore, we developed a new model, namely, the “gut flora-centric theory of evolution (GFCTE)”, to bring new ideas to understand the evolution of the animal world. In this model, we hypothesized that most of the animals live under the stress of hunger sensation which comes from their special gut floras. Since the gut flora has the natural potential and possibility to breed their babies, which is the original power of life and is expressed as biochemical reactions, the food-intake signals will cause the gut flora to obtain nutrition from the guts of animals. When animals feel the hunger sensation from their gut flora, which is expressed as the gut flora “eating” the gut mucosa, they will have to eat food to protect the gut mucosa from being digested and

收稿日期: 2018-09-13; 修回日期: 2018-11-15.

^{*} 通信作者: 张成岗, 博导, 研究员, 研究方向: 肠道菌群、慢病控制、菌心说、生命起源与进化。E-mail: zcgweb@126.com.

deconstructed by the gut flora. We considered this issue as the natural motivation of the eating behavior of animals as well as human beings. Different animals have their own special gut flora in their guts, while different gut floras have special animals as their hosts. Based on this, we finally recognized that the evolution of animals strictly follows the stress of the gut flora by sending hunger sensation signals to their hosts, which means the animals are positively selected by the gut flora. Taken together, although the structures of animal bodies are driven and controlled by their own genomic DNA systems, animals actually coevolve under the stress of the genomic DNA systems of their special gut flora. With more and more evidence on the material needs (typically and especially the food for the animals) driven by the gut flora, our GFCTE theory will figure out the issue that the spiritual demands are driven by the human brains, where animals are at middle and different stages in the evolution from the material world to the spiritual world.

Keywords: Origin and evolution of life; Darwin's theory of evolution; Hunger sensation comes from gut flora; Universal fertility power of the gut flora; Gut flora-centric theory; Biological topology; Co-evolution; Gut flora-centric theory of evolution; Materials demands; Spiritual demands

生命起源、发育和进化,是生命科学领域最为重要的命题,同时也是关乎到我们人类自身生存和发展的重要话题。自然界为什么会进化出动物?为什么会进化出人类?我们从哪儿来?到哪儿去?我们是谁?我们不是谁?这些充满哲学意义的问题,困扰生物学家和生命科学领域工作者已经长达数百年、甚至数千年时间了,历史上也曾经提出了不少的学说、理论进行解释,其中最为典型和有代表的是达尔文的进化论^[1-3],为学术界和公众所知晓和部分接受。然而,在达尔文的进化论中,虽然突出强调了“物竞天择,适者生存”的合理逻辑和自然法则,然而还有很多问题没有能够解释清楚,例如为什么自然界会选择使用这样的法则来规范生物界?在动物进化过程中出现的物种断层怎么解释?大型动物的一过性出现和消失又如何解释等,说明该理论还有很多需要补充、完善之处,存在新的发展空间。无独有偶,在我们实验室近年来从事慢病防控研究过程中,意外发现驱动人体摄食的饥饿感并非直接来源于大脑摄食中枢,而是来自于肠道菌群,即“饥饿源于菌群”,并逐渐发展形成了“菌心说”学说(简称“菌心学说”)^[4],使得我们突破和跳出原有思维框架,反过来从“人体与肠道菌群的共生体”^[5-6]这一角度,重新看待人类以及其他动物与终生共生的肠道菌群之间的关系,并进而形成了新的观点,即“动物和人类很有可能都是受到肠道菌群的生存压力而胁迫进化”,即如果以肠道菌群为圆心的话,那么,整个动物界的进化模式很有可能是围绕肠道菌群这个同心圆而展开的一个数学方程式,从而形成了“菌心进化论”的核心思路和科学逻辑,而且,这种对于动物是以围绕“肠道菌群(菌心)”进行进化的新理解,有可能能够使用数学方程例如拓扑学原理(Principle of topology)进行表述,从而为通过严密、

可靠的数学逻辑来定量表征(甚至预测)动物的进化过程提供了可能性(见图1)。

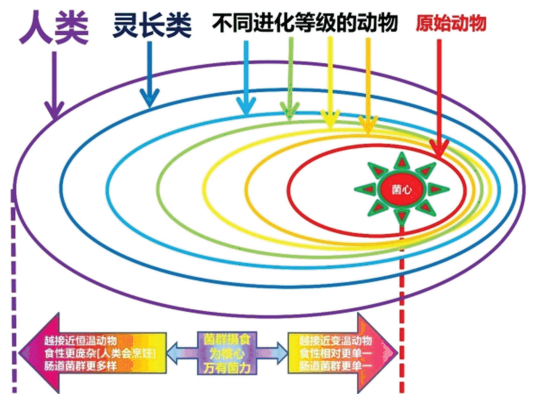


图1 菌心进化论示意图

Fig.1 Diagram of the gut flora-centric theory of evolution

1 人体由于饥饿而导致的摄食行为是肠道菌群驱动的结果

之所以从“饥饿”与“摄食”这个角度为切入点来分析人体和肠道菌群的关系,是因为我们实验室近年来集中力量从事肥胖相关慢病防控研究中的一系列意外发现^[4, 7-8]。众所周知,肥胖相关慢病例如“三高”以及恶性肿瘤等对我国人民的身体健康造成了严重危害,因此,我国投入了巨大的力量(人力、物力、财力)期望能够攻克慢病^[9-12]。然而,从实际的慢病防控效果来看,这些努力虽然起到了一定作用,然而相关的慢病高发问题却日趋严重。截止到2017年底,我国高血压患者总数已达到2.7亿,心脑血管病患者已高达2.9亿^[13],严重地拖累了我国全面建设、经济高速发展和社会稳步前进的现状。我们实验室最初从事缺血缺氧性脑损伤以及

其他相关慢病研究的过程中,也是沿袭了“基因与慢病”的研究思路和逻辑关系(即“慢病源于人类基因突变和异常”的思路),后来虽经努力发表了系列论文,然而却无明显应用成果,反而由于长期的工作压力、饮食异常而导致自身也出现了肥胖、重度脂肪肝以及糖尿病等问题。痛定思痛,我们决定“反思”和“质疑”学术界的“共识”即“基因导致慢病”,并采用自身甘当“小白鼠”的方式,结合国内外关于肠道菌群与肥胖和慢病相关的文献,进行大量自身研究以及和其他医院合作研究,最终发现导致人体产生饥饿感的信号可能并非起源于大脑摄食中枢,而是来源于肠道菌群企图繁殖自身后代的冲动,即人们常说的“饿肚子”、而不是“饿脑子”现象^[7]。鉴于此方面已发表系列论文,包括相关的临床研究数据以及基于“饥饿源于菌群”的“菌心学说”的相关资料,此处不再赘述^[8, 14-19]。

在上述进行理论层面分析的基础上,我们通过大量临床实践研究已基本证明,通过生物技术(例如“柔性辟谷技术”)在每天一日三餐的时候,为肠道菌群提供其所吸收、人体不能利用的多糖和膳食纤维等物质,阻断肠道菌群向人体传递的饥饿感,即可进入到连续7-14天不饥不食的状态,在此期间只饮水不摄食,正常作息,人体通过消耗自身的库存糖原和库存脂肪提供代谢所需能量,尤其对于肥胖人群来说,这种特殊的生活方式和特殊生理状态能够协助人体实现生理性减重5-10kg的目标,由于肥胖而导致的“三高”症状显著改善,同时也已观察并报道了这种方式对糖尿病、高血压、荨麻疹、痛经、毒品成瘾的显著改善效果^[15, 17, 20-21]。

基于大量临床实践,目前基本上已确定该事实:共生于人体胃肠道中的肠道菌群,并非我们的敌人,而是我们不可或缺的朋友,两者具有天然的合作关系,符合“人菌共生,人菌共赢”的自然逻辑,其中,人体通过消化道为肠道菌群提供栖息场所,而肠道菌群反过来则为人体提供摄食所需要的饥饿感,表现为肠道菌群在条件合适的情况下自然而然地具有繁殖能力的“万有菌力”现象。如果肠道菌群异常,人体将会异常,可表现为胃肠道炎症、神经免疫内分泌代谢异常,甚至菌群紊乱与自闭症、抑郁症等密切相关^[22-30]。目前国内外大量文献陆续报道多种疾病中可见肠道菌群异常,似乎难以解释原委;然而如果从我们所强调的“人菌共生体”这个角度进行解读的话,就很容易理解在人体所表现出来的林林总总的慢病(例如“异食癖”)中,肠道菌群的异常情况并不奇怪,亦不罕见,符合我们此前的说法即“肠道菌群健康,人才能健康”。当然,至于我们前些年已

经提出来的新的科学假说“肠道菌群是人类心理活动的物质基础(简化为:菌群即人心,人心即菌群)”等内容,也将随着后续研究而逐渐被揭示和证明^[4, 7-8, 14]。

2 和人体类似具有消化道结构的动物理论上也受到“饥饿源于菌群”的控制

在使用自身甘当“小白鼠”进行饥饿、肥胖相关慢病防控的研究过程中,我们不断地在思考这样一个问题:既然人类的饥饿感是由于肠道菌群所驱动的,而动物也都有消化道这样的共同结构,那么,动物的饥饿感是否也同样地受到肠道菌群的引导和驱动呢?虽然在动物摄食的经典实验中,前苏联科学家巴普洛夫发现了“条件反射”这样的现象^[31],然而,当时受到科学发展局限性的影响并未意识到肠道菌群在“条件反射”过程中,是否、以及究竟起到了什么样的作用。

为此,我们对于动物的饥饿感是否也同样地受到肠道菌群的压力和驱动进行了部分研究,结果发现和人体的饥饿感类似,具有一定的相同性(将另文报道)。由于我们已经在远比动物高级的人体研究中,证明了“饥饿源于菌群”的重要命题,而且能够通过柔性辟谷技术很容易地实现对人体饥饿感的控制,因此,在后续研究中,仍将重点使用针对肥胖人群相关慢病的解决方案,这是因为医学研究的重点是解决慢病防控问题,至于究竟是哪个、哪些肠道菌群以何种方式向人体和动物传递了哪些、不同程度的饥饿感,则需要大量细节类型的研究,例如通过神经电生理技术研究哪些肠道菌群采用了哪些电信号的编码方式,通过迷走神经向大脑传递了什么样的控制信号。

当前在动物学专业的教育和研究过程中,学术界并没有充分考虑动物和肠道菌群之间相互关系的问题,而只是宏观地介绍动物相关微生物学的相关知识而已,即便是在面向动物学专业的微生物学研究中,通常也主要介绍病原微生物相关内容,尤其是如何防控动物的传染病等^[32]。此外,与日常生活密切相关的微生物知识例如酱油、酿醋、酿酒等内容^[33],则往往是在食品领域相关专业进行介绍的。这种类型的专业设置方式,无意中就淡化了微生物学和动物学之间的密切关系,其结果是难以同时从动物以及微生物共生的角度思考动物进化的问题。

回到本文所讨论的主题上来看,捕食是动物的天性,和“人是铁,饭是钢,一顿不吃心发慌”一样,

变成了常识问题;而一旦成为常识问题,在绝大多数情况下,就会被人们“无意识、下意识、选择性地”回避和忽略,即这样的问题基本上是不需要分析和讨论的。在当年牛顿发现万有引力的时候,所有人都知道苹果会从高处降落到地面,但是只有细心的牛顿,才能够针对这些司空见惯的现象进行认真思考,直至发现了万有引力定律^[34],获得了从现象到规律乃至上升为理论的新认识。类似地,在我们进行慢病防控的研究过程中,如果不是使用自己的身体进行大量体验的话,也是很难意识和理解人体的饥饿感是来自于肠道、而肠道中共生了大量微生物即肠道菌群以及肠道菌群具有“万有菌力”这样的复杂过程和背后的原理。把这些相关信息综合在一起进行分析、思考、联想,方才意识到“饥饿源于菌群”,说明交叉思考对于原创性科学发现是至关重要的。

在地球生命发展过程中,进化出了各种各样的动物,天上飞的,水里游的,地上跑的,另外还有两栖类,低等的昆虫等等,其共性都是存在肠道这样的通用结构,而且其中存在大量微生物菌群,与动物的生活习性和饮食习惯密切相关,例如猪、马、牛、羊等食草动物的胃肠道微生物以能够分解纤维素的菌群为主,而狮、虎、豹、狼等肉食动物的胃肠道微生物则以能够分解肉类的菌群为主^[35-38]。此外,在熊猫的食性转换过程中,也伴随了肠道菌群的显著变化^[39]。此类研究很多,也已成为众所周知、司空见惯的事情,在不同动物的饲养过程中充分表现出来了饮食的选择性和偏好性。在动物界的生活,觅食活动是一个基本活动,结合前述人体“饥饿源于菌群”的新发现,将此概念反过来以“降维”理解的方式推及动物界,也不难发现动物的饥饿感和人体的饥饿感类似,是由共生于胃肠道中的微生物在分解胃肠道黏膜的时候,向动物传递的饥饿感。此时,如果动物不抓紧时间去觅食的话,这些肠道菌群就会持续分解动物的胃肠道黏膜,导致动物出现胃肠道损伤,进而影响动物的生命安全。和人体摄食类似,一旦动物开始摄食,肠道菌群即可暂停攻击、分解、消化动物的胃肠道黏膜,转而分解外源性摄入的食物,从而表现为动物摄食之后,动物本身和共生的肠道菌群均能够得到营养物质的需求,而获得新的平衡。

因此,“菌心学说”不仅适用于人体这样的高级结构,而且也同样适用于动物,例如飞禽走兽、鱼虾蟹虫,从“菌心学说”来理解的话,这些动物均受到相应肠道菌群的摄食压力而存在,从而不妨可以参考“万有引力”而拓展提出“万有菌力”的概念,即整个动物界,都是在微生物菌群共生于动物胃肠道的摄食压力而存在。至于在一些特殊情况下,例如骆

驼在沙漠中可以长时间不用摄食而正常生活,另如黑熊等动物在冬眠期间也不进行摄食活动,以及特殊实验条件下无菌动物的饥饿感与摄食活动等,这些情况下,动物体内的肠道菌群是否、以及如何向动物的大脑传递饥饿感、以及动物的大脑如何处理这种信号的,可进一步研究。

3 从“宿主进化论”向“共生进化论”的新升级

虽然人们很早以前就已经知道了人和菌群是共生关系,然而直到美国学者 Gordon 第一次报道肠道菌群与肥胖密切相关之后^[40],学术界对于作为宿主的人体与肠道菌群之间的共生关系的研究和理解,才逐渐进入到了一个新的阶段,并逐渐形成了这样的共识,即人体多种慢病不仅与肠道菌群异常密切相关,而且目前学术界也开始使用“粪菌移植(Fecal microbiota transplantation, FMT)”的方式进行研究或治疗疾病^[22-23, 41-42],使用不同的宿主通过移植供体的粪便,来重现供体的异常表型,例如将抑郁症患者的粪菌移植给无菌小鼠,导致无菌小鼠出现抑郁症表型,类似的研究还包括肠道菌群与自闭症、高血压的研究等,从而在国际上逐渐形成了一个共识,即肠道菌群基因组系统储存了导致慢病的“病根”即异常的基因组 DNA 系统,通过向受体动物移植后,即可在受体动物重现这些异常的基因组 DNA 所对应的异常表型,与“科赫法则”的研究范式在总体上是一致的^[22]。换言之,随着肠道菌群研究领域的快速发展,由肠道菌群而不(全)是宿主本身携带着大量导致慢病遗传信息的理念,正在陆续得到证明,而且正在快速更新着以前所认为的人类基因突变和异常导致了复杂性疾病的出现的传统理念,即“肠道菌群(基因)致病论”正在逐渐升级“人体基因致病论”,将为慢病防控领域带来新进展^[4, 43]。

和其他任何学科的研究一样,科学研究的目的是为了解决问题而服务的。慢病防控的需求,迫使人们开始重新思考人体和肠道菌群的关系,我们也不得不重新思考这样的问题:肠道菌群,究竟为什么是我们的朋友,还是我们的敌人?肠道菌群为什么会在我们的体内存在?针对这些问题的深入剖析和思考,逐渐形成了我们对于人体以及动物的身体结构和功能的新认识。

在经典和传统的动物学理论体系中,学术界以往关于动物的分类和进化,主要是从动物的生存地域、生活习性以及躯体解剖结构等角度宏观分类^[44],符合人类认识自然界、认识动物的基本过程,

从简单到复杂,从表面到背后,从浅显到深刻。随着将动物视为肠道菌群的宿主的新观点的不断深化,以及基于“饥饿源于菌群”并能够有效控制源于肠道菌群饥饿感的“菌心学说”和柔性辟谷技术的出现,我们不得不深入思考这个新逻辑:动物的进化,必须考虑到与动物共生的肠道菌群的共同进化的问题,即动物和肠道菌群应该是协同进化的,而且和动物共生、协同进化的菌群,并不只是局限于肠道,同时也会表现在动物的皮肤、呼吸道、泌尿生殖道等所有动物与环境接触的内外表面。换言之,由一个受精卵发育过来的动物的肉体,在发育过程中形成了由体表、体内各种黏膜屏障所构成的拓扑结构系统^[45-46],其内外表面被该动物所处环境中的菌群所覆盖,相当于穿上了一层由“菌群”构成的“衣服”,与该动物终生相伴,从而形成了动物与相应菌群的协同进化模式,从“宿主(单独)进化论”向“宿主与菌群(共生)进化论”的角度进行升级,即我们目前所看到的整个动物界,以及动物界的发展过程中,应当是由动物和菌群进行协同进化的结果,而且,动物的进化压力受到肠道菌群向动物传递饥饿感的摄食压力的驱动。

由于人类可以在解剖结构上被理解为一种高级动物,因此,关于人体和人体共生微生物尤其是肠道菌群共生的相关理论和实践,几乎可以“无缝地、无障碍地”推广和应用到动物层面,例如抗生素对人体共生菌群有害的同时,也必然伤害动物共生的菌群系统,从而导致人和动物共生的微生态系统出现严重异常,进而导致宿主体内的菌群系统异常,从而反过来影响宿主的健康,出现一系列慢病^[47]。换言之,包括人体和动物在内,这些宿主的肠道菌群系统,事实上不妨可以认为是这些宿主所在环境的微生态系统在宿主体内的一个“缩影”,或者更加明确地说,宿主的肠道菌群微生态系统,是经过宿主对于外在微生物生态环境进行“选择性加工和筛选”后的结果,宿主通过其躯体,将消化道的菌群生态系统(“小生态系统”,或称“宿主内共生生态系统”, Endosymbiotic system, EndoSys)与宿主所在的外部生态系统(“大生态系统”,或称“宿主外共生生态系统”, Ectosymbiotic system, EctoSys)进行有效隔离,形成两个系统,一内一外,一小一大,两者通过宿主的肉体表面(从口腔到肛门之间)进行着交互、对话。这是一种非常有趣的自然界的设计体系,虽然以前尚未被细致地考察过。

因此,这种关于宿主和菌群的“共生进化论”实际上从先前单独、主要甚至只考虑宿主本身的进化理论的角度,将动物这一宿主与其所在的内外环境进

行了综合考虑,即动物消化道内的生态系统是 EndoSys 的内系统,而动物所处环境的生态系统即 EctoSys 则是宿主的外系统,EndoSys 和 EctoSys 始终通过动物的肉体进行着对话,该过程从动物出生直到死亡,在动物肉体存在的一生过程中,始终在进行着,从而构成了由“EndoSys、Host、EctoSys”组成的生态链。这种结构非常类似于细胞的出现模式,即细胞膜内是细胞的环境系统,含有细胞的基因组 DNA 系统,而细胞膜之外则是环境体系。因此,不妨可以这样认为:动物的肉体类似于“细胞膜”的结构,用来分割动物肠道里边的肠道菌群 DNA 系统和动物肉体之外的自然生活环境。换言之,从“宿主与菌群的共生进化论”的角度看过来,一个动物个体可以被宏观地认为是一个大的“细胞”,这个“细胞”虽然由动物本身的 DNA 发育而来,而这个“细胞”的“细胞核 DNA 系统”,却可以被理解为肠道菌群 DNA 的集合体,而这个“细胞”所处的外在环境,则是这个“细胞”的膜外生态体系。

类似分析过程同样也可以推及人体,即人体也可以被理解为一个“大细胞”,人体肠道里边的肠道菌群微生物系统是人体这个特殊细胞的“细胞核 DNA”,为了满足肠道菌群复制其基因组 DNA 的需求,表现为一日三餐驱动人体产生饥饿感而摄食。这样一来,长期以来悬浮在我们脑海里的诸多疑点,就能够很容易地解释,即自然界中生命体的结构,可以宏观地被定义为具有普适意义的拓扑学结构,小到一个个细胞、甚至细胞器,以细胞膜或者细胞器膜将内在的小生境与外界环境相隔离,例如线粒体膜将线粒体从细胞质中隔离出来而拥有自身的线粒体基因组 DNA,叶绿体的结构也是类似,真核生物的细胞核的结构也是类似,当然原核生物可以理解为细胞膜直接将原核生物基因组 DNA 从细胞外环境中分离出来形成了一个小小生境而已。

从数学上来看,“拓扑”是一个非常有趣的结构,其中最重要的性质是连通性与紧致性^[45]。一般来说,拓扑学的定义是用来研究集合图形或空间在连续改变形状后还能保持不变的一些性质的学科,是由几何学与集合论中发展出来的学科,主要研究空间、维度与变换等。根据前述“共生进化论”所述,我们不妨可以将动物(以及人体)“合理地”理解为一种新的“生物拓扑学”结构,即 biological topology,具体指的是以宿主(动物和人体的肉体)为拓扑界面,以肠道菌群基因组 DNA 为“内在核心(核函数或基函数)”的拓扑学结构。

换言之,人体和动物的存在方式,不妨可以被理解为一种基于人体和动物的基因组 DNA 基因组系

统(第一基因组,可称之为操作系统即 Operating system 1, OS/1)所形成的拓扑学结构(外在的膜结构),在动物和人体出生后,在消化道之中,引入和嵌入了肠道菌群 DNA 基因组系统(第二基因组, OS/2)为内核(指的是“内在的核结构”)。肠道菌群与宿主联合起来协同进化,随着宿主的肉体存在而存在,随着宿主肉体的消亡而仍然继续存在(通过分解动物的肉体后寻找新的宿主)。从这个意义上而言,作为宿主的动物可被理解为肠道菌群的“房东”或“过客”。即便是动物消亡了,但是曾经与动物共生的菌群还在,继续传承着这些微生物的生存逻辑。

由此可见,上述对于动物界的理解,就能够从数学上找到合理的逻辑了,接下来只需要找到不同宿主和相应共生菌群的拓扑学参数及其集合,即可获得对于动物与菌群共生进化的合理认识,对于“数学动物学”的理解,必将会显著提升一个新的层次。相应地,任何一门学科,一旦能够找到并得到数学的依据和支持,那么,在这门学科的历史上,将会由于量化而快速发展。

4 “菌心进化论”有可能从“动机”的角度揭示动物的起源

随着以拓扑学方式解析动物的新结构,那么,动物的进化逻辑就有可能能够从这个新的坐标系和参照系进行解读了。具体地,以“菌心学说”的角度来看动物,任何一种动物,都是以这个动物的肠道菌群为拓扑学之内核结构(EndoSys)为核心、通过动物宿主作为拓扑学膜系统(EctoSys)、与动物所在环境进行对话的一种生态结构和生命体而已,其中,贯穿整个生命过程的则是电子传递链(Electron transport chain, ETC)有序、高效的运行。

显然,如前所述,每一种动物都有其相应的肠道菌群微生态结构特征,类似于基因表达系统中的“看家基因”一样,特定动物有其特定的“看家菌群”,这一点类似于人体一样,以中国为例,饮食习惯通常是“南甜北咸,东酸西辣”,各地的饮食往往与各地的肠道菌群相对应,所以一旦出差,就很容易出现“水土不服”的情况,不能够适应当地水土环境的菌群会被宿主通过饮食负选择(Negative selection)排泄掉而减少,能够适应当地水土环境的菌群则被宿主通过饮食正选择(Positive selection)而增殖,表现为人体为了适应环境而重建新的肠道菌群微生态系统,从而完成肠道菌群的再平衡与重适应。

据此,就能够比较容易地理解全球各地、各个不同的生态环境中,相应动物与相应肠道菌群的互相适应过程和结果了,即任何一个地方的动物,都会受到当地所在环境的微生物菌群以及肠道菌群的内外联合压力而被选择和进化,从而导致了各地动物与菌群的“共生进化论”的互动平衡结果。在动物学领域,已经获得了大量的肠道菌群测序数据,接下来的任务可考虑采用多种方法去分析这些菌群与相应的宿主动物的共生特点以及互补性,毕竟只有通过功能互补、互惠互利的共生方式,才能维系动物和相应菌群之间的密切关系而存在。这一点,也是自然界里边的一个共同法则,即有需求、有互补,才能够稳定共存。

既然我们将动物的进化从“宿主进化论”发展到“共生进化论”,强调了动物和菌群的共同重要性,而由于前方所谈到的“饥饿源于菌群”以及“菌心学说”,从而将动物和菌群之间的协同共生关系,推进到了“菌心进化论”的程度,那么,我们不妨以“菌群”为中心,反过来思考动物的起源和进化逻辑这个复杂问题了。

为了简便起见,让我们“换位思考”,从不同动物的肉体如何能够满足肠道菌群的角度,来这样看待问题:即宏观上来看,动物界是否以肠道菌群为中心而展开进化的?换言之,在我们提出来的“菌心进化论”理论体系中,是这样的考虑:既然地球上微生物(菌群)已经出现了36亿年以上的历史了^[48],而动物的起源和进化比这个过程晚得多,那么,是否可以这样认为:大量的、不同种类的微生物(菌群),为了便于自己的生存,而通过某些复杂的因素和力量,为自己“创造”了不同的拓扑学结构来存在——而这些多种多样的拓扑学结构通过动物的肉体方式来表现和存在?也就是说,在“菌心进化论”看来,不同动物的肠道,是这些动物共生的肠道菌群的“容器”,是这些菌群“安身立命”的场所和所在地。在没有这些动物(的肠道)存在和进化之前,菌群只能生活在自然界的土壤、空气、山川、河流之中,“靠天吃饭”,繁殖效率低下,生存能力有限。然而,一旦自然界中进化出了相应的动物肉体,那么,这些菌群就有了能够更加便捷、高效的生活场所,从而将十分有利于菌群的生存和繁衍。这就是以肠道菌群为核心的“进化论”,即“菌心进化论”。

换言之,“菌心进化论”认为,动物起源和进化的“动机(Motivation)”,或许是受到肠道菌群的压力和胁迫而发生的,而并不一定只是动物世界的自主进化行为,至少可以认为肠道菌群在动物的进化过程中,起到了非常重要的作用。

5 “菌心进化论”对于动物界进化历程的宏观表征

显然,一个学说或一个理论如果能够成立的话,不仅应该能够解释已有的现象,而且还应该能够进行合理的推测和预测。从检验和验证“菌心进化论”的角度出发,可以进行适当的、必要的合理推测,以便解释若干重要的生物学基础理论问题和实践问题。

首先,可以先从纵向进化的时间轴上来看待动物的进化历程。从肠道菌群需要(或迫使)动物进化出现这个角度出发,应该说进化上最早出现的动物应该是拥有最简单的肠道结构、而且应该是拥有能够分解草料、纤维素、藻类等食草动物的肠道先进化出来。当食草动物的数量积累到一定程度、能够为食肉动物提供足够的蛋白质和高能量脂肪的来源之后,自然界中就会出现肉食菌群大量扩增、并且肉食动物大量繁殖的波浪式进化加速模式了。在后续更为详细的分析过程中,可以密切关注这个问题,理论上应该会与地球上不同的地质年代有关。

从菌群的角度考虑,由于菌群基因组 DNA 具有从环境中攫取能源、复制 DNA 的天然能力和倾向性即“万有菌力”^[49],不妨可以假设在地球生命发展的过程中,大型动物的出现,很有可能也是微生物菌群企图通过大型动物大量繁殖、制造菌群后代,用来尽快占据所有可能的生存空间的过程的体现。以蓝鲸、恐龙等为例,成年动物的体重动辄数百吨或者数十吨,吃得多、排泄得也多,这些动物所制造的肠道菌群的后代也就越多,无论是在海洋中,还是在陆地上,都必然有利于这些动物的肠道菌群通过这些动物的排泄物快速占领所有的领地,将所有可能碳源等能源形式,用来繁殖成为菌群微生物的后代。这是符合自然界的进化逻辑的,当然同时也与地球上氧气浓度的变化有关。由于各种原因,例如行星撞地球等,以及地球上氧气浓度从以前的高浓度下降到现在的 21% 氧气浓度^[50],无法支撑大型动物的生存,而出现了大型动物的灭绝现象,但是肠道菌群却早已经利用这些大型动物的摄食和排泄活动,将地球上尽可能多的角落,变成了菌群的殖民地,并且随着在动物进化过程中“随机洗牌”,派生出了目前所能够看得见、或者暂时尚未看见的多种多样的动物类群。

同样地,根据“菌心进化论”的新观点来看,在动物的进化历程上,应该是从变温动物向恒温动物发展过来的,这是因为相对于肠道菌群入驻动物的肠道之前的土壤和空气中的生活环境而言,动物的

肉体已经能够向共生于肠道里边的菌群,提供相对比较适宜的生活环境,让肠道菌群不再“靠天吃饭”,而能够通过驱动动物摄食活动,获得良好的营养。然而,冬天怎么办?那么,只有当进化出恒温动物之后,肠道菌群才能够打破冬天寒冷导致变温动物冬眠的限制,而能够照常“享受到”肠道里边的温暖、湿润的良好环境。因此,在比较从变温动物向恒温动物的进化过程的时候,有必要同时从肠道菌群和这两类动物宿主基因组对动物体温进行综合控制的角度,进行合理的分析和思考,方有可能揭示其中的进化逻辑,尤其是人体以及很多动物的正常体温被自然界设定为 36~39℃,很有可能是宿主和肠道菌群共同控制的结果,从而为后续开展相关研究提供了新思路。

此外,的一个非常重要的推测,是关于肠道菌群在不同物种之间的相互交换和基因组 DNA 洗牌(DNA shuffling)的模式,例如家养的动物(家畜、家禽)等,往往会在相互之间有意无意、或者主动被动地摄入对方的排泄物(肠道菌群)。这种现象从“菌心进化论”的角度也很容易理解。通常,大鼠、小鼠、家兔、鸡、猪等也会在一定情况下摄入自己或者对方的排泄物,鱼缸里边的鱼也会摄入自己的排泄物,在 2017 年也有文献报道,使用年轻鱼的粪菌能够表现出对于老年鱼的抗衰老效应^[51-52],也与菌群在不同动物之间的反复循环有关。众所周知,在民间有这样的说法“吃屎娃”,从“菌心进化论”的角度也不难理解,即这种情况是懵懂无知的孩子们在其生活的周边空间中,不同的微生物菌群与人体互动、从而形成合理共生选择的一种模式。当然,在 2015 年荷兰科学家报道,热恋中的男女在接吻过程中,10 s 可交换 8 000 万个细菌,这是非常频繁、高效的一种菌群扩大、传播自己的生存空间和领域的机会^[53],而且,这种情况不仅能够发生在异性之间,即便是同性之间也可以通过接吻的方式发生菌群生存领域、领地的显著扩大化,从“菌心进化论”的角度很容易理解,即这是菌群在显著扩大自己的领地的表现。

显然,从动物进化到人类,是地球历史上的一个重大事件,既有其偶然性,同时又有其必然性。无论如何,从动物的进化到人类的出现,应该是自然界的“别有用心”和“独具匠心”的结果,将在下一段进行详细分析和讨论。

6 “菌心进化论”提示人类的出现是从物质需求向精神需求的跃迁

从物质开始,先后有了无机物、有机物,然后被

组合成生命体,从微生物开始,历经藻类、植物、动物等漫长的进化过程,及至 10~100 万年前左右开始进化出人类^[3]。人类的历史记录差不多从五千年前左右开始,形成了一个复杂的发展逻辑和过程,从生存到发展,人类的过程基本上经历了地球上生命发展的快速缩影。然而,近年来随着社会、经济的快速发展,人们的物质生活条件越来越丰富,反而导致了以前动物界未曾出现的慢病、尤其是“富贵病”,使得人类开始反思,究竟是什么原因导致人类陷入到慢病的陷阱中而难以自拔。

随着科学进步和社会发展,当逐渐发现人体和动物一样是和肠道菌群共进化,尤其是“饥饿源于菌群”、同时还能够通过诸如柔性辟谷等技术控制肠道菌群对人体的饥饿感之后,不排除这样的思考,即自然界所设计和安排的、从动物进化到人类的“意图”,可能是这样的一个逻辑体系,即:在动物(含)之前,自然界完成了从“物质域(Domain of materials)”向“生命域(Domain of life)”的进化;而只有、并且当且仅当进化出人类之后,才能够进一步完成从“生命域”向“精神域(Domain of spirit)”的跃迁,在这个过程中,人脑是关键,智慧是核心,即只有通过人脑、通过人类的科学技术和人类文明的发展,人们才能够意识到,人类需要菌群、菌群也需要人类,菌群赋予人体饥饿感是人体必需摄食的“第一推动力”,并且只有人类才能够发现(或者发明创造出)这样的方法:通过生物技术控制肠道菌群对人体的饥饿感,从而能够比较容易地在短期(例如连续 7-14 天)时间不饿不食,从“按时吃饭”模式切换为“按需吃饭”之后,人类才能够从肠道菌群驱动并引导的“物质需求”的角度走出来,走向由人脑所引导的“精神文明”的新空间。

于是,我们不得不对创造生命和我们人类自身的自然界,充满敬畏,即自然界很有可能是通过肠道菌群这样的“菌心”,以“饥饿感”的方式控制和引导着人类前进的方向,让人类既能够需要物质和营养而保持肉体的存活和意识的存在,同时更能够设计出在肥胖压力下,让人们通过控制肠道菌群对人体进行饥饿感的控制的新技术,从而挣脱物质(食物)对人类的控制,类似于摆脱“第一宇宙速度”限制一样^[34],让人们能够在一定的时间窗例如连续一、两周的时间之内,生活在不饿不食、暂时不需要食物、而能够正常生活在人类思想的新空间。在这个新的阶段,人类将只需要突出“精神文明”的理想需求,而暂时忽略掉“物质文明”的现实束缚。或许这就是自然界创造生命体、乃至最后促成人类出现的“初心”之体现。

当然,在人类文明发展新阶段,我们还将进一步论证人类思想以语言、文字等代码的方式,类似于 DNA 一样,以“第三操作系统(OS/3)”的方式,记录着人类文明的发展历史,将在其他论文中进行系统介绍。

7 结论与展望

自从人类出现以来,对于自己在地球上的来龙去脉,就一直没有停止思考和探索,不论是仰望星空,还是俯瞰大地,人们都会在赞美大自然的同时,不断地思考着人生的存在意义与价值。本文基于我们在生物医学领域慢病防控研究的原创性发现即“饥饿源于菌群”的基础上所形成的“菌心学说”,以肠道菌群为核心,重新诠释动物界的进化逻辑,对于以往的达尔文进化论所不能够解决的若干重要问题,提供了有益的补充和升级,尤其指出动物的进化与肠道菌群的共进化之胁迫压力密切相关,从而为后续从这个角度深入研究动物的进化脉络,提供了重要线索。当然,在动物进化过程中,还有一个非常重要的因素,那就是线粒体的问题,这是真核细胞中负责氧化磷酸化和能量代谢的核心所在。鉴于从基因起源的角度来说,线粒体有可能来源于需氧细菌在动物细胞里的“内共生”体系,与细胞核的基因组 DNA 之间存在密切的基因功能互补关系,同样符合前述“生物拓扑学”的结构体系,后续我们将在此基础上进一步完善“菌心进化论”,以便更加接近、逼近和洞察自然界关于动物进化的真相与科学原理之所在。当然,除过线粒体之外,动物体内还有大量病毒、噬菌体等不同种类微生物的存在。结合本文提出的进化论的新观点,将有可能从新的角度进一步深入研究病毒、噬菌体对于动物进化的意义。

显而易见,由于“吃饭”是人类生存的第一需求,而一旦本文所说的“菌心进化论”被逐渐证明其正确性,那么,与“人为财死,鸟为食亡”相关的“物质需求”失控之异常生存逻辑,就有可能从“菌心”失控的角度得到诠释和解释,随之而来的则是我们需要通过学习、认知和教育,协助人体重新恢复“人脑”对于失控的“菌心”(即异常的 OS/2)的控制,就有可能让人们远离“物质需求”失控的陷阱,而逐渐回归到追求和平、健康、美丽、幸福的“精神需求”(即正常的 OS/3)上来,远离慢病、犯罪和战争的苦恼和困扰,从而对于人类社会的发展和人类文明的进步,将有可能提供源于生命科学新理论的支持和生物技术的新支撑,将为注解和诠释“21 世纪是生命科学的世纪”这个重大命题提供源头支持。

参考文献(References)

- [1] 查理·达尔文. 物种起源:进化与遗传的全面考察和经典阐述[M]. 修订版. 南京:江苏人民出版社, 2011.
CHARLES R D. The origin of species: Comprehensive exploration and classic description of evolution and genetics [M]. Revision. Nanjing: Jiangsu People's Publishing House, 2011.
- [2] 达尔文, 叶笃庄, 方宗熙. 动物和植物在家养下的变异[M]. 北京:北京大学出版社, 2014.
CHARLES R D, YE Duzhuang, FANG Zongxi. The variation of animals and plants under domestication [M]. Beijing: Peking University Press, 2014.
- [3] 达尔文, 叶笃庄, 杨习之. 人类的由来及性选择[M]. 北京:北京大学出版社, 2009.
CHARLES R D, YE Duzhuang, YANG Xizhi. The descent of man and selection in relation to sex [M]. Beijing: Peking University Press, 2009.
- [4] 张成岗, 巩文静. 基于饥饿源于菌群的新发现将引发慢病防控突破性进展[J]. 科技导报, 2017, 35(21): 43-48. DOI: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.21.005.
ZHANG Chenggang, GONG Wenjing. Discovery based on hunger sensation comes from gut flora: Breakthrough in chronic disease prevention and control [J]. Science & Technology Review, 2017, 35(21): 43-48. DOI: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.21.005.
- [5] SEKIROV I, RUSSELL S L, ANTUNES LC, et al. Gut microbiota in health and disease [J]. Physiological Reviews, 2010, 90(3): 859-904.
- [6] 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. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.013.
- [7] 张成岗. 新医学. 菌心说. 云医院 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2016.
ZHANG Chenggang. New medicine, gut flora-centric theory and cloud hospital [M]. Beijing: The Ancient Books Publishing House on Traditional Chinese Medicine, 2016.
- [8] 张成岗. 当前慢病防控困境迫切呼唤新医学和菌心说 [J]. 科技导报, 2015, 33(22): 106-111. DOI: 10.3981/j.issn.1000-7857.2015.22.01.
ZHANG Chenggang. New medicine and bacteriocentric theory and a revolution in prevention and control of chronic diseases [J]. Science & Technology Review, 2015, 33(22): 106-111. DOI: 10.3981/j.issn.1000-7857.2015.22.01.
- [9] WANG L, KONG L, WU F, et al. Preventing chronic diseases in China [J]. Lancet, 2005, 366(9499): 1821-1824. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67344-8.
- [10] YACH D, HAWKES C, GOULD C L, et al. The global burden of chronic diseases: Overcoming impediments to prevention and control [J]. JAMA, 2004, 291(21): 2616-2622. DOI: 10.1001/jama.291.21.2616.
- [11] 中国疾病预防控制中心. 中国慢性病及其危险因素监测报告 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
The Chinese Center for Disease Control and Prevention. Monitoring of chronic diseases and their risk factors in China [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010.
- [12] 林晓斐. 国务院办公厅印发《中国防治慢性病中长期规划(2017~2025年)》 [J]. 中医药管理杂志, 2017, (4): 14-14. DOI: 10.16690/j.cnki.1007-9203.2017.04.089.
LIN Xiaofei. Intermediate and long-term plan for preventing and treat chronic diseases in China (2017-2025) [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine Management, 2017, (4): 14-14. DOI: 10.16690/j.cnki.1007-9203.2017.04.089.
- [13] 葛均波. 中国心血管健康指数和心血管学科使命 [J]. 中华医学信息导报, 2017, 32(11): 17-17.
GE Junbo. The Chinese cardiovascular health index and cardiovascular science [J]. China Medical News, 2017, 32(11): 17-17.
- [14] 张成岗. 青蒿素研发及屠呦呦获得诺贝尔奖的启示 [J]. 科技导报, 2015, 33(20): 86-89.
ZHANG Chenggang. Enlightenment on Youyou Tu winning the Nobel Prize on R&D of artemisinin [J]. Science & Technology Review, 2015, 33(20): 86-89.
- [15] 巩文静, 黄清健, 高大文, 等. 柔性辟谷技术在青年人群体重控制中的应用 [J]. 军事医学, 2016, 40(8): 651-656. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2016.08.00.
GONG Wenjing, HUANG Qingjian, GAO Dawen, et al. Application of flexible abrosia for body weight control among youths [J]. Military Medicine, 2016, 40(8): 651-656. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2016.08.00.
- [16] 巩文静. 柔性辟谷技术用于改善体重的临床观察研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2017.
GONG Wenjing. Clinical observation of flexible abrosia for body weight control [D]. Beijing: Beijing Institute of Radiation Medicine, 2017.
- [17] 黄清健, 滕淑珍, 高大文, 等. 灾害救援中柔性辟谷提高救援效率的应急方案 [J]. 灾害医学与救援: 电子版, 2015, 4(2): 81-85.
HUANG Qingjian, TENG Shuzhen, GAO Dawen, et al. Emergency plans of flexible abrosia to raise efficiency in disaster rescue [J]. Disaster Medicine and Rescue (Electronic Edition), 2015, 4(2): 81-85.
- [18] ZHANG Chenggang. The gut flora-centric theory based on the new medical hypothesis of "hunger sensation comes from gut flora": A new model for understanding the etiology of chronic diseases in human beings [J]. Austin Intern Med, 2018; 3(3): 1030-1036.
- [19] GONG Wenjing, SUN Changqing, TENG Shuzhen, et al.

- Evaluation of a novel fasting approach using plant polysaccharides per meal in human symbionts [J]. *Integrative Clinical Medicine*, 2018, 2(1): 1–12. DOI: 10.15761/ICM.1000123.
- [20] 任青河, 黄江南, 黄荣杰, 等. 柔性辟谷技术改善高血压的初步研究[J]. *中国食物与营养*, 2017, 23(8): 70–75.
- REN Qinghe, HUANG Jiangnan, HUANG Rongjie, et al. Preliminary study on flexible abrosia technology to improve hypertension[J]. *Food and Nutrition in China*, 2017, 23(8): 70–75.
- [21] 苏玉顺, 徐艳艳, 卢一鸣, 等. 柔性辟谷技术对慢性荨麻疹改善作用的初步研究[J]. *转化医学电子杂志*, 2017, (12): 20–25.
- SU Yushun, XU Yanyan, LU Yiming, et al. Preliminary study on the effect of flexible abrosia on chronic urticaria [J]. *Disaster Medicine and Rescue(Electronic Edition)*, 2017, (12): 20–25.
- [22] FEI N, ZHAO L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice [J]. *ISME Journal Multidisciplinary Journal of Microbial Ecology*, 2013, 7(4): 880–884. DOI: 10.1038/ismej.2012.153.
- [23] ZHENG P, ZENG B, ZHOU C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism[J]. *Molecular Psychiatry*, 2016, 21(6): 786–796. DOI: 10.1038/mp.2016.44.
- [24] STOCK J. Gut microbiota: An environmental risk factor for cardiovascular disease [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2): 440–442. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.019.
- [25] KHAN M T, NIEUWDORP M, BÄCKHED F. Microbial modulation of insulin sensitivity [J]. *Cell Metabolism*, 2014, 20(5): 753–760. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.07.006.
- [26] DEVLIN A S, MARCOBAL A, DODD D, et al. Modulation of a circulating uremic solute via rational genetic manipulation of the gut microbiota [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 20(6): 709–715. DOI: 10.1016/j.chom.2016.10.021.
- [27] HONOUR J W. Historical perspective: Gut dysbiosis and hypertension [J]. *Physiological Genomics*, 2015, 47(10): 443. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00063.2015.
- [28] TILG H, MOSCHEN A R. Microbiota and diabetes: An evolving relationship [J]. *Gut*, 2014, 63(9): 1513–1521. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306928.
- [29] LOPETUSO L R, PETITO V, ZAMBRANO D, et al. Gut microbiota: A key modulator of intestinal healing in inflammatory bowel disease [J]. *Digestive Diseases*, 2016, 34(3): 202. DOI: 10.1159/000444460.
- [30] 梁姗, 王涛, 胡旭, 等. 微生物与行为和精神疾病 [J]. *心理科学进展*, 2012, 20(1): 75–97. DOI: 10.3724/SP.J.1042.2012.00075.
- LIANG Shan, WANG Tao, HU Xu, et al. Microorganism and behavior and psychiatric disorders [J]. *Advances in Psychological Science*, 2012, 20(1): 75–97. DOI: 10.3724/SP.J.1042.2012.00075.
- [31] 巴甫洛夫. 条件反射: 动物高级神经活动 [M]. 北京: 北京大学出版社, 2010.
- PAVLOV. Conditioned reflex: High nervous activity in animals [M]. Beijing: Peking University Press, 2010.
- [32] 杰奎琳·布莱克, 蔡谨主. 微生物学: 原理与探索 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2008.
- JACQUELYN G B, CAI Jinzhu, *Microbiology: Principles and explorations* [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2008.
- [33] 李平兰, 贺稚非. 食品微生物学实验原理与技术(第2版) [M]. 北京: 中国农业出版社, 2011.
- LI Pinglan, HE Zhifei. *The principles and techniques of food microbiology (Version 2)* [M]. Beijing: China Agriculture Press, 2011.
- [34] 牛顿, 赵振江. 自然哲学的数学原理 [M]. 北京: 商务印书馆, 2006.
- NEWTON, ZHAO Zhenjiang. *Mathematical principles of nature philosophy* [M]. Beijing: The Commercial Press, 2006.
- [35] 陈磊. 狼肠道菌群生态及犬科线粒体基因组比较和系统发育 [D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2010.
- CHEN Lei. *Bacterial diversity in the intestinal tract of wolves and comparative and phylogenetic analysis of canidae mitochondrial genomes* [D]. Harbin: Northeast Forestry University, 2010.
- [36] 吴晓阳. 基于 16S rDNA 的豺、狼、家犬肠道微生态研究 [D]. 曲阜: 曲阜师范大学, 2016.
- WU Xiaoyang. *Study on intestinal microecology of jackal, wolf and domestic dog based on 16S rDNA* [D]. Qufu: Qufu Normal University, 2016.
- [37] 罗永久, 钟志军, 彭广能, 等. 不同食性动物肠道菌群的 ERIC-PCR 指纹图谱分析 [J]. *中国兽医学报*, 2014, 34(11): 1764–1769. DOI: 10.16303/j.cnki.1005-4545.2014.11.013.
- LUO Yongjiu, ZHONG Zhijun, PENG Guangneng, et al. Characterization of intestinal bacterial diversity for different feeding habit animals by ERIC-PCR fingerprinting [J]. *Chinese Journal of Veterinary Science*, 2014, 34(11): 1764–1769. DOI: 10.16303/j.cnki.1005-4545.2014.11.013.
- [38] 赵晗旭. 不同野生动物肠道微生物多样性分析及功能初步研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2015.
- ZHAO Hanxu. *Study on the diversity and function of intestinal bacterial flora from different wild animals* [D]. Changchun: Jilin Agricultural University, 2015.

- [39] 罗永久. 圈养大熊猫食性转换期肠道菌群的多样性研究[D]. 雅安:四川农业大学, 2014.
- LUO Yongjiu. Characterization of the bacterial diversity in faeces from captive giant panda during diet conversion period[D]. Chengdu: Sichuan Agricultural University, 2014.
- [40] BÄCKHED F, DING H, WANG T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America, 2004, 101(44): 15718.
- [41] MAROTZ C A, ZARRINPAR A. Treating obesity and metabolic syndrome with fecal microbiota transplantation[J]. Yale Journal of Biology & Medicine, 2016, 89(3): 383-388.
- [42] BAKKEN J S, BORODY T, BRANDT L J, et al. Treating clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(12): 1044-1049. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.014.
- [43] 张成岗. 人体微生态尤其是肠道微生态为新药研发提供前所未有的机遇和挑战[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(7): 703-713. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2016.07.001.
- ZHANG Chenggang. Human microecology, especially gut microflora provides unprecedented opportunities and challenges for new drug research and development[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2016, 30(7): 703-713. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2016.07.001.
- [44] 刘凌云. 普通动物学(第四版)[M]. 北京: 高等教育出版社, 2009.
- LIU Lingyun. Zoology (Version 4) [M]. Beijing: Higher Education Press, 2009.
- [45] 吴建新. 空间关系描述的数学模型——从序结构与格上拓扑学的角度[D]. 北京: 北京大学, 2005.
- WU Jianxin. The mathematical model of spatial relations—from the point of view of order structure and lattice topology [D] Beijing: Peking University, 2005.
- [46] 梁基华. 拓扑学基础[M]. 北京: 高等教育出版社, 2005.
- LIANG Jihua. Topology [M] Beijing: Higher Education Press, 2005.
- [47] 马丁·布莱泽, 傅贺, 严青. 消失的微生物: 滥用抗生素引发的健康危机[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2016.
- MARTIN B, FU He, YAN Qing. Vanishing microorganism; Health crisis caused by abuse of antibiotics [M]. Changsha: Hunan Science and Technology Press, 2016.
- [48] 佚名. 34 亿年前地球已存在微生物无需氧气以硫为食或是最古老生命形式[J]. 科技传播, 2011, (17): 3-3.
- ANONYMITY. Microbes existed on earth 3.4 billion years ago-no oxygen needed to feed on sulfur or the oldest form of life[J]. Science and Technology Communication, 2011, (17): 3-3.
- [49] 里查德·道金斯, 卢允中. 自私的基因[M]. 长春: 吉林人民出版社, 2006.
- RICHARD D, LU Yunzhong. The selfish gene [M]. Jilin: Jilin People's Press, 2006.
- [50] 梅冥相. 地球历史中的巨型氧化作用事件: 了解古地理背景演变的重要线索[J]. 古地理学报, 2016, 18(3): 315-334.
- MEI Mingxiang. Mega-oxidation events in the history of the earth: Important clues to the evolution of the paleogeographic background [J]. Journal of Palaeogeography, 2016, 18(3): 315-334.
- [51] SMITH P, WILLEMSSEN D, POPKES M, et al. Regulation of life span by the gut microbiota in the short-lived African turquoise killifish [J]. Elife, 2017, 6: e27014. DOI: 10.7554/eLife.27014.
- [52] CALLAWAY E. 'Young poo' makes aged fish live longer [J]. Nature, 2017, 544(7649): 147. DOI: 10.1038/nature.2017.21770.
- [53] KORT R, CASPERS M, VAN DE GRAAF A, et al. Shaping the oral microbiota through intimate kissing [J]. Microbiome, 2014, 2(1): 1-8. DOI: 10.1186/2049-2618-2-41.