

抗生素对肠道细菌变迁影响的研究进展

陈红兵(综述), 谭毅(审校)

作者单位: 545002 柳州, 广西柳钢医院儿科

作者简介: 陈红兵(1963-), 男, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 感染性疾病的诊治。E-mail: chen hongbing6454@sian.com

[摘要] 正常肠道内, 以大肠为中心寄生着 100 多种细菌, 其数量超过 100 万亿之多, 它们集聚成团, 生活在肠道中, 称为“肠内细菌”, 肠内细菌分为“有益细菌”和“有害细菌”以及一些厌氧菌群, 这些菌群在我们的肠道中和平共处, 维持平衡状态。抗生素在治疗细菌和致病微生物感染中起着重要作用, 但它在杀灭外来微生物的同时, 也会使体内的一些“有益细菌”被抑制或杀灭, 因此, 常用抗生素会破坏肠道内微生态平衡, 造成菌群失调。该文就抗生素对肠道细菌变迁影响的研究进展作一综述。

[关键词] 抗生素; 肠道菌群; 变迁

[中图分类号] R 378 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)12-1231-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.12.32

Research progress of effects of antibiotics on changes of intestinal flora CHEN Hong-bing, TAN Yi. Department of Pediatrics, Guangxi Liugang Hospital, Liuzhou 545002, China

[Abstract] Normally, there are more than 100 kinds of parasitic bacteria centered on the large intestine, and the quantity is over 100 trillion. They live in the intestinal tract and gather together, known as the “intestinal bacteria”. The intestinal bacteria are divided into “beneficial bacteria”, “harmful bacteria” and some groups of anaerobes. These microbes live in our guts and coexist peacefully in balance. Antibiotics play an important role in the treatment of bacterial infections or other infections caused by pathogenic microorganisms. Antibiotics kill not only the pathogenic microorganisms, but also some species of beneficial flora. Therefore, the intestinal microecological balance would be destroyed because of the abuse of antibiotics, which causes the dysbacteriosis. The research progress of the effects of antibiotics on the changes of intestinal flora is reviewed in this paper.

[Key words] Antibiotics; Intestinal flora; Changes

生活在人体肠道内数以万亿的细菌, 被统称为肠道菌群, 它们和人体有着密不可分的互利共生关系。肠道菌群的组成影响着每个人的健康, 不同的人具有不同的肠道菌群组成结构, 饮食、药物以及环境等因素可以影响个体肠道菌群的组成^[1], 其中以抗生素对肠道菌群的影响更为突出。本文就肠道菌群与抗生素的关系作一综述。

1 母乳喂养儿的肠道菌群组成

1.1 正常菌群在人体消化、免疫、抗病等方面有着不可取代的作用, 婴儿期是肠道菌群定植的关键时期, 而喂养方式是影响肠道菌群定植的重要因素, 研究表明喂养方式与婴儿腹泻、坏死性小肠结肠炎(necrotising enterocolitis, NEC)、过敏性疾病及免疫等密切相关^[2]。

1.2 初生婴儿的肠道生理特点, 使其一生下来就具

备了吸食母乳的能力。母乳喂养儿中, 肠道菌群主要以双歧杆菌和乳酸菌为主, 而其中又以双歧杆菌占优势, 两者之比为 1 000:1。母乳喂养儿肠道菌群双歧化主要是因为母乳中含有双歧化因子(即益生元, prebiotics), 该因子是一种低聚糖, 它可选择性的刺激双歧杆菌、乳杆菌的生长与活性, 对婴儿产生有益的影响。同时, 低聚糖被发酵产生短链脂肪酸, 降低肠道 pH 值, 更利于双歧杆菌、乳酸杆菌这些有益菌的生长, 所以出生后母乳喂养的婴儿肠道菌群因低聚糖组合的摄入而双歧化。母乳中的双歧因子促进双歧杆菌、乳杆菌生长, 而乳铁蛋白、分泌型 IgA 等则抑制大肠杆菌和潜在致病菌生长, 从而帮助婴儿拥有更健康的肠道环境和抗病能力^[3]。

2 人工喂养儿和混合喂养儿肠道菌群组成

人工喂养儿和混合喂养儿肠道内微生物较母乳

喂养儿有更高的多样性,且细菌数量差异较大。婴儿出生时肠道内是相对无菌的,出生后细菌迅速从口腔、肛门等腔隙侵入。早期定植在肠道内的优势菌是肠杆菌,其次是肠球菌、葡萄球菌和类杆菌,双歧杆菌出现的较晚。婴儿时期肠道菌群处于生理性演替过程中,微生态稳定性差,易受到各种因素如喂养方式、卫生环境、疾病及抗生素等的影响,并不断的进行调整以维持微生态平衡状态^[4]。文献报道^[5],人工喂养儿和母乳喂养并添加辅食的婴儿肠道菌群构成变化较大,主要表现在肠球菌和类杆菌数量逐渐增多,以大肠埃希菌、肠球菌、厌氧菌为主要菌群,约占80%;而过路菌如产气杆菌、变性杆菌、铜绿假单胞菌等不超过10%;芽孢菌(如梭状菌属)和酵母菌,总量不超过10%。这种变化可能与粪便的pH值密切相关,肠道pH增高(即非酸性环境)适于类杆菌、真杆菌、梭菌、乳杆菌、链球菌等生长,其数量将有所增多;而双歧杆菌、乳杆菌等数量却有所减少,双歧杆菌与肠杆菌之比为1:10,这种肠道菌群结构有更强的稳定性。稳态中的肠道微生物形成肠腔内微环境促使肠道行使其正常的生理功能^[6]。

3 肠道微生物生态系统的组成及功能

肠道原籍菌、外籍菌,肠道上皮细胞等生物成分和食源性非生物成分(未被消化的食物),以及来自胃、肠、胰、肝脏的分泌物(如激素、酶、消化液、胆盐等)组成肠道的微生态系统。无论母乳喂养儿、人工喂养儿和混合喂养儿,其肠道微生态系统均处于相对稳定状态,学者研究^[7,8]认为:在这些细菌群形成一个稳定的“聚合单元”中,一些菌落产生的抗生素对与本群体紧密相关的其他个体没有伤害作用,而对其他群体(如外籍菌)的菌落来说,则易受到伤害,表现在它可拮抗外籍菌在肠道中的定植和繁殖,同时这种发生在自然群体之间的化学反应更有利于维持肠道微生态的稳定性。文献^[9]报道,肠道消化功能紊乱时,细菌大量繁殖并发生迁移,向上可进入小肠甚至胃内而侵入该处的细菌“聚合单元”中,导致微生态系统发生变化,稳态失衡;而肠功能紊乱致腹泻的病人在病程的第3天开始就存在不同程度的肠道菌群紊乱,这种紊乱主要表现在双歧杆菌等肠道优势菌群明显减少,大肠杆菌、乳酸杆菌也有不同程度的下降。由于双歧杆菌和乳杆菌数量的减少,肠道正常pH值难以维持,肠道黏膜产生稠厚的粘液分泌减少,则不能对抗迁移至小肠的外籍菌,以致外籍菌对肠壁造成侵害^[7,10]。

4 抗生素对肠道菌群的影响

4.1 正常大肠内每克粪便中含有 $10^7 \sim 10^{12}$ 个微生物,其正常菌谱中常住菌占90%以上,其中普通大肠杆菌与肠球菌各占一半,芽孢菌与酵母菌数量不超过10%,过路菌(如类大肠杆菌、产气杆菌、变形杆菌、绿脓杆菌、肺炎杆菌等)不超过10%。各菌群间按一定比例组合,互相制约,互相依存,形成一定的微生态平衡。文献报道^[11-13],若机体的内外环境发生变化,如抵抗力降低或长期大量使用广谱抗生素和激素,可使肠道菌群组成发生变化,表现为耐药的过路菌过量繁殖,若繁殖比例超过40%以上时,则引起肠道食物的分解紊乱,出现肠道菌群失调症状;其次,广谱抗生素无选择的杀灭或/和抑制正常菌群和致病菌,导致原有的肠道微生态环境发生显著变化。临床上常表现为便次增多、水样便、粘液便或脓血便等不同程度的肠道菌群紊乱;而菌群失调则主要表现在常住菌(厌氧菌、双歧杆菌为主)消失和过路菌增加,在过路菌中以产气克雷伯菌与变形杆菌最常见,其次是绿脓杆菌与艰难梭状芽孢杆菌^[14]。

4.2 抗生素通过多种途径灭活致病菌株。其一,部分以核糖体(30S亚基、50S亚基)为作用靶点的抗生素抑制肽链增长和阻止细菌制造蛋白质,清除细菌表面的A蛋白和绒毛状外衣,使其易被吞噬和杀灭;其二,抑制细菌细胞壁合成的抗生素,通过阻止细胞壁粘多肽的生物合成,使细菌的完整性受到损害,细菌破裂或/和被吞噬;其三,通过干扰合成叶酸的酶的功能阻止细菌叶酸的合成起到抗菌作用。抗生素杀灭了致病菌株控制了感染性疾病,同时也导致许多耐药菌株的迅速产生,即病原菌的变化及细菌耐药性的变迁,使原来有效的药物失效;另外抗生素的滥用或/和过度使用也可诱导多种类型的耐药基因产生,而携带这些耐药基因的细菌可能通过多种途径如呼吸道、消化道等在人群中转移,且肠道细菌密度极高的环境极大增加了基因转移的风险。难以控制的耐药菌株使得医药界寻找更加强效的抗生素,而其灭杀菌群的范围也是愈加扩大,导致更广谱的细菌被杀灭^[15-18]。

4.3 抗生素还可以导致肠道中定置菌的长期改变。在大多数情况下,肠道微生物群在使用抗生素破坏肠道中的微生态系统后,其组成很快恢复原来的状态,但在有些情况下,使用抗生素治疗前后的肠道菌种有显著变化。文献报道^[19],受试者在接收两个疗程抗生素环丙沙星治疗后,用基因测序确定每份粪便标本的微生物株,结果发现,虽然受试者肠道微生

物株组成总体平衡,但每个受试者的肠道微生物群却是独特的。表明经环丙沙星治疗后,受试者肠道完全失去了某种细菌,取而代之的另一种细菌,导致肠道微生物持久改变。亚胺培南西司他丁钠广谱杀灭致病菌的同时出现了肠道菌群紊乱,婴儿肠道中有益菌如双歧杆菌和乳酸菌明显减少,尽管治疗后其数量恢复到正常水平,但是有益菌的多样性并没有恢复;同时,亚胺培南西司他丁钠对霉菌和某些绿脓杆菌、粪肠球菌无效,使得该药在广谱杀灭需氧菌、厌氧菌等革兰氏阴性及阳性菌的同时,霉菌及一些耐药菌因失去所处微生态菌群的抑制而过量繁殖,使得感染难以控制^[20,21]。红霉素、氯霉素、磺胺类药物等抗生素可杀灭或抑制肠道中的嗜酸乳杆菌,引起肠道微生态变化;反复使用头孢类、克林霉素等抗生素类药物,易引起肠道菌群紊乱,有害菌滋生,重者霉菌产生导致二重感染,常常成为临床治疗棘手的原因^[22,23]。

4.4 文献^[24,25]报道,艰难梭状芽孢杆菌是医院院内感染的主要威胁菌株,在美国每年有大约 30 万人感染该菌,由于该菌能产生孢子,洗手液和洗手不能去除这些孢子,抗生素杀灭了一些肠道细菌,暂时控制了患者体内的感染,但有 25% 的感染者会复发,这是因为抗生素杀灭了肠道中的正常微生物群落,清除了艰难梭状芽孢杆菌在肠道重新定居的障碍,可引起该菌在肠道中大量繁殖,产生肠毒素和细胞毒素,致肠道出现特征性病理改变,即灶性肠假膜形成,成为医院感染的重要原因。

4.5 西班牙学者 Ana Elena 及其团队采用多种组学分析相结合的方法,分析了使用抗生素治疗 14 d 的患者每天的粪便中肠道菌群基因变化,结果发现肠道菌群组成在使用抗生素后第 6、11、14 天变化最为显著。研究发现^[26,27],在应用抗生素第 6 天时,革兰氏阴性微生物开始减少,继续用至第 11 天后,肠道微生物多样性的改变更加明显,表现为菌群数目显著减少,天然耐受菌群定植结肠;持续使用该种抗生素到第 14 天,革兰氏阳性菌群开始生长,肠道菌群多样性有所恢复。表明在使用抗生素时,肠道微生物的变化并不是短期和突然的,而是逐渐发生的。经深入研究发现,在使用抗生素早期,细菌通过促进反应系统进行应答以逃避药物的抗菌作用,如表达 β -内酰胺酶、抗菌肽转运蛋白、多药物外排泵等;而晚期(使用抗生素第 11、14 天)则通过抑制细胞膜生物合成、肽聚糖样组分降解的基因表达增加影响细菌的繁殖,而且肝脏胰腺相关的胆酸、激素以

及胆固醇合成等涉及的细菌代谢的生化因素受抗生素应用的影响而减弱,进而可能影响到肠-肝再循环和系统性脂类代谢。在停止使用抗生素后,宿主体内微生物及其宿主之间的相互作用显著恢复。此外,在抗生素使用早期,供给微生物营养的生化代谢和所需微量元素的摄取等明显下降,在抗生素停止应用后仍呈下降状态,证实在应用抗生素针对某一特定细菌感染引起的相关疾病进行治疗时,可以改变整个肠道的微生态环境,同时该微生态系统与宿主之间的相互作用也发生变化,而且这一影响是巨大的。提示在今后抗生素的使用中应该更加关注药物对肠道代谢产生的影响,并且尽量避免由此产生的不良反应,及早进行干预^[27,28]。

5 结语

5.1 抗生素的临床应用,使得许多严重感染得以控制,挽救了患者的生命,同时也给患者带来了不利的影响,主要是肠道菌群的变化,使原有的肠道菌群的平衡打破,出现菌群紊乱,临床出现腹泻,继发真菌感染,肠道伪膜形成,严重者耐药菌生长;有些抗生素可使某种细菌株杀灭,即使停止使用抗生素后,仍然难以恢复,从而永久消失,使肠道微生物重新寻求新的平衡,达到微生态环境稳定,以适宜身体的生长、发育及抵抗外来微生物的侵入。

5.2 防治肠道菌群失调的关键是合理使用抗生素,临床上应严格掌握适应症,避免滥用或长期使用,或者进行菌群分析,以了解致病菌菌株,再根据药敏使用敏感抗生素治疗疾病;同时,合理选择益生菌以抑制有害菌群的增殖,从而维持肠道菌群微生态稳定性。

参考文献

- 1 王春敏,李丽秋. 人体肠道正常菌群的研究进展[J]. 中国微生态学杂志,2010,22(8):760-762.
- 2 Praveen P, Jordan F, Priant C, et al. The role of breast-feeding in infant immune system: a systems perspective on the intestinal microbiome[J]. *Microbiome*, 2015, 3:41.
- 3 Soto A, Martín V, Jiménez E, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk; influence of antibiotherapy and other host and clinical factors[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59(1): 78-88.
- 4 王小卉,杨毅,徐秀,等. 不同喂养方式对婴儿肠道菌群的影响[J]. 中国儿童保健杂志,2004,12(1):40-42.
- 5 孙凤春,张文卿,吕锐,等. 不同喂养方式婴儿肠道菌群分布特征中华实用儿科临床杂志 2015,30(11):844-847.
- 6 Jacobi SK, Odle J. Nutritional factors influencing intestinal health of the neonate[J]. *Adv Nutr*, 2012, 3(5): 687-696.
- 7 Subramanian S, Blanton L, Frese SA, et al. Cultivating healthy growth and nutrition through the gut microbiota[J]. *Cell*, 2015, 161

- (1): 36-48.
- 8 Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29): 8787-8803.
 - 9 Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infant's and children health? [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 60(3): 294-307.
 - 10 Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation[J]. *Cell*. 2014, 157(1): 121-141.
 - 11 Nobel YR, Cox LM, Kirigin FF, et al. Metabolic and metagenomic outcomes from early-life pulsed antibiotic treatment[J]. *nature communications*, 2015, 6:7486.
 - 12 Rutten NB, Rijkers GT, Meijssen CB. et al. Intestinal microbiota composition after antibiotic treatment in early life; the INCA study [J]. *BMC Pediatr*, 2015, 15:204.
 - 13 Pérez-Cobas AE, Artacho A, Knecht H, et al. Differential effects of antibiotic therapy on the structure and function of human gut microbiota[J]. *PLSO*, 2013, 8(11): e80201.
 - 14 易安妮, 张慧晔, 刘 宾, 等. 益生元对抗生素引起的肠道菌群失调的作用[J]. *中国微生态学杂志*, 2012, 24(4): 318-320.
 - 15 王 燕, 范 琳, 马国力. 肠道菌群失调患者粪便涂片检查分析[J]. *中国医疗前沿*, 2009, 4(22): 66-74.
 - 16 许景峰, 徐 琳. 抗菌药物耐药性的产生及遏制耐药性微生物的对策[J]. *中华医药杂志*, 2007, 7(1): 21-27.
 - 17 Li XZ, Plésiat P, Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in gram-negative bacteria[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28(2): 337-418.
 - 18 Roberts DM, Liu X, Roberts JA, et al. A multicenter study on the effect of continuous hemodiafiltration intensity on antibiotic pharmacokinetics[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 84.
 - 19 Franco BE, Altagracia Martínez M, Sanchez Rodríguez MA, et al. The determinants of the antibiotic resistance process[J]. *Infect Drug Resist*, 2009, 2: 1-11.
 - 20 Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, et al. Ready for a world without antibiotics? The penières antibiotic resistance call to action[J]. *Antimicrob Resist and Infect Control*, 2012, 1(1): 11.
 - 21 宋 磊, 杨 恂. 亚胺培南西司他丁药物研究的进展[J]. *中国医学创新*, 2013, 10(23): 151-153.
 - 22 王爱武. 对使用抗生素导致腹泻的认识[J]. *中华实用医药杂志*, 2010, 10(5): 53-54.
 - 23 周 云, 凌保东. 4 种外排泵抑制剂对鲍曼不动杆菌耐药性的抑制影响[J]. *中国抗生素杂志*, 2013, 38(6): 461-466.
 - 24 Lübbert C, John E, Von Müller L. Clostridium difficile infection guideline-based diagnosis and treatment [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2014, 111(43): 723-731.
 - 25 Rineh A, Kelso MJ, Vatansever F, et al. Clostridium difficile infection; molecular pathogenesis and novel therapeutics[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014, 12(1): 131-150.
 - 26 Pérez-Cobas AE, Artacho A, Knecht H, et al. Differential effects of antibiotic therapy on the structure and function of human gut microbiota[J]. *PLSO*, 2013, 8(11): e80201.
 - 27 Pérez-Cobas AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A, et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach [J]. *Gut*, 2013, 62(11): 1591-1601.
 - 28 Gosalbes MJ, Durbân A, Pignatelli M, et al. Metatranscriptomic approach to analyze the functional human gut microbiota[J]. *PLSO*, 2011, 6(3): e17447.
- [收稿日期 2017-05-15][本文编辑 谭毅 韦颖]

《国外英文生物医学期刊中文译名对照手册》

邮购启事

随着医学科学和信息技术的快速发展,医学学术论文写作和医学期刊编辑出版的标准化、规范化的要求越来越严格。目前我国生物医学药学类期刊已达 1 400 多种,每年所刊发的学术论文数十万篇,但我们在长期的期刊编辑工作中发现,在众多的医学论文中发生引用、参考、著录、编译外文医学期刊期名不全、不规范、不标准、错漏及缩写语不正确等问题较为普遍,严重影响了论文和期刊的学术质量。因此,为了更方便、有效、快捷地使广大的医药卫生科技人员和广大的读者、论文作者、期刊编者全面、正确地掌握和标准、规范使用和参考及著录国外英文期刊及缩写语,我们收集了国外 3 000 多种英文生物医学、药学期刊,对其规范的英文全名、缩写语和中文名称进行了编译,并注明出版(地),按英文字母顺序进行编排,便于读者、论文作者和期刊编者查阅和对照。本书能有效地帮助广大的医学科研、教学、临床业务人员,在校的博士生、硕士生、本科生,医学期刊编辑人员和图书情报信息人员解决在撰写、修改和编辑科研报告、学位论文,学术论文中查阅、参考外文医学期刊不方便,引用、著录不规范、不标准的问题,以提高广大医学业务技术人员学术论文写作的水平和期刊的编辑学术质量。

本书大 32 开本,彩色封面,精美印刷,已由接力出版社出版,每册售价 20 元,由《中国临床新医学》杂志编辑部发行。订阅者请通过邮局直接汇款(书价 20 元,挂号邮寄费 5 元,共计 25 元)到编辑部订购(请在汇单上注明“购手册”)。款到即发货并开具正式发票。

汇款邮编、单位及地址:530021 广西南宁市桃源路 6 号《中国临床新医学》杂志编辑部
收款人:韦颖