

让肠道告诉你...

都润肠讯

都润肠道健康研究中心主办

新观点：宿主选择粘膜共进化
肠腔微生物和肠腔的关系（II）

抗生素 微生物和免疫防御的关系概述

06
第六期



dorun^o
for the real health

contents



基础理论:

新观点: 宿主选择粘膜共进化
肠腔微生物和肠腔的关系 (II) -- **03**



抗生素、微生物和免疫
防御的关系概述 ----- **10**



专家观点: ----- **14**

基础理论

新观点：宿主选择粘膜共进化肠腔微生物和肠腔的关系（II）

胃肠道中的协同进化

宿主和肠道微生物的协同进化

宿主和肠道微生物的协同进化是一个相互适应的过程。例如，遗传变异导致微生物代谢产物的增加，可能引发宿主基因组选择的变化来促进吸收而不是合成代谢产物。肠腔微生物的代谢功能是有益的，它被认为是进化的主要驱动力，包括胃肠道微生物菌群的形成和获得免疫的防御机制。如果宿主允许每种微生物都在肠道中定植的话，宿主的微生物感染风险就会增加。另一方面，如果宿主对于微生物的限制太严格，宿主将不能从中受益并获得自身免疫。

因此，进化可以帮助一个有竞争力的宿主达到稳定状态，即运作良好的粘膜屏障，特殊的具备微调功能的粘膜微生物，这样宿主可以保持警惕状态，杀灭有潜在威胁的微生物，有足够空间与肠腔微生物共存，并从其肠腔营养发酵过程中获益。布拉斯介绍了共同进化的宿主—微生物系统的

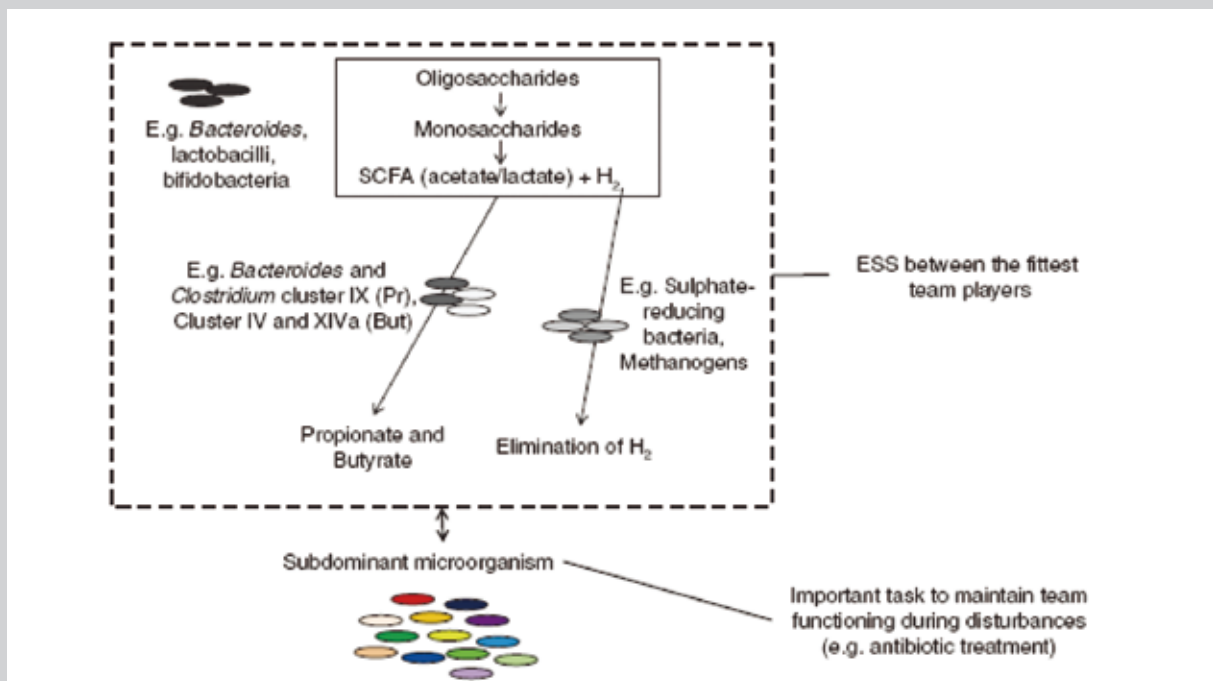


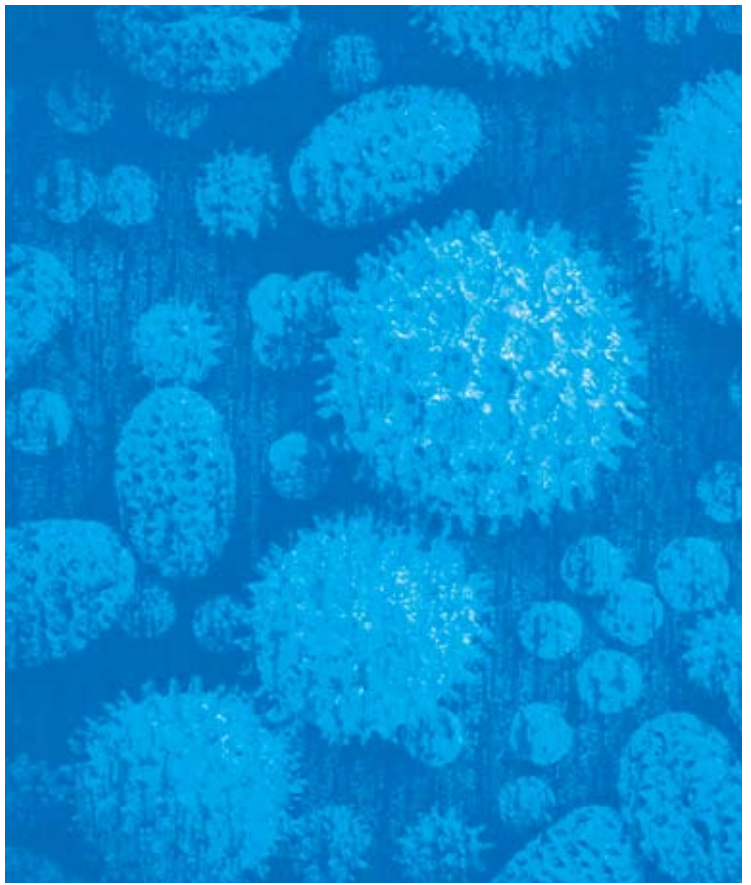
现并达到一个阈值，这可能启动新的固有或适应性免疫反应。

肠道内菌群的协同进化

我们推测，除了宿主和肠道微生物之间的协同进化，肠道内微生物群落中也存在着进化。由于它们基因组的限制，大多数微生物不得不组织在一起作为一个多细胞生物进行共同进化。我们假设这些微生物菌群在一定的时间、空间和功能配置条件下合作后，他们会不断进化，使得他们之间形成驱动力，用来维持微生物菌群的组成和功能的发挥。冗余功能将会发挥出来，即第二优势微生物可以发挥类似的功能。这些微生物在菌群失调期间对维持其功能的正常发挥起到至关重要的作用。但是在

概念，以人类和肠道菌群为例，他们共进化出的交叉信号使得这种动态平衡符合进化稳定机制（ESS）。这个假设基于博弈论：ESS是纳什平衡的一部分，即在多于两个参与者的游戏中，当一方参与者单方面改变策略时不可能从中获益。单方面改变策略的一方定义为“背叛者”并惩罚降低其收益。当“背叛者”大量出





失调过后，更有效的共同进化微生物将抑制这些第二优势微生物，从而形成一个具有弹性的微生物群落。这可能解释了暂时性肠道菌群稳定性。

当细菌在一定的空间和功能配置下进行一段时间的合作后，他们共同进化出共同的机制，这是一个在菌群失调后可以恢复协作的驱动因素。换句话说，微生物群落中包含这样的进化稳定策略。

肠道微生物群落作为一个执行特定任务的整体，可以被定义成一个弹性的关系。多糖的降解就是这样一个例子，它是通过几个系统发育亲缘关系较远的微生物构成的复杂食物链

来实现的。最开始的降解往往是由杆菌介导。梭状芽孢杆菌IX和拟杆菌能够产生丙酸，而梭菌IV菌群和XIVa菌簇是主要的丁酸产生者。其他组成中的微生物用来防止产生废物的积累如 H_2 ；硝酸盐和硫酸盐还原菌、产甲烷菌和产乙酸菌能消除这些 H_2 。微生物在这种互养关系中经过长时间的协同合作可能发展成为具有很强互补性功能的种群。

当有严重的干扰时如抗生素治疗，这些协会可能被打乱。功能冗余开始启动，这意味着第二优势微生物可以执行类似的功能来维持菌群功能。然而，扰乱过后，有一个驱动力来恢复最初的微生物群落。



是什么因素引起和维持ESS内微生物群落？

对肠道菌群暂时稳定性的影响因素的阐明将会很有趣。这些因素可能包括选择性压力，如饮食可能会在某一方面影响菌群。实验表明，通过不断地吃富含多糖的饮食，人类与特定的微生物共同进化。另一个重要的环境因素是生命的早期定植。已经有实验表明，菌种早期定植可对肠道微生物群落的组成产生终生影响。此外，每个宿主根据pH值、温度、分泌物和水活性均对微生物群落的组成施加特定的压力。并且，这些参数可能随着宿主年龄增加而发生变化。在微生物群落中，影响ESS的

其他重要因素为特征微生物的特性如代谢参数（生长率，底物的亲和性）或信号参数（群体感应）。

最后，在外粘液层的粘膜相关微生物群落是一个备份的菌群系统。由于粘液层外的宿主防御分子的浓度较低，其组成可能包括内粘液层微生物和肠腔微生物的重叠。实验表明，当抗生素在对抗生物膜形成微生物时的效率比浮游生物的低1000倍，这意味着外粘液层可起到缓冲作用和防止肠腔微生物的失调，保存共同进化的微生物备份的重要作用。菌群失调后，这个菌群可以作为接种物复制出先前存在的菌群。

二十和二十一世纪的健康问题

人类的健康问题自20世纪以来呈现递增趋势，如炎症反应和过敏疾病。早期寄生虫和病原体感染的减少，可能是过敏和自身免疫性疾病增加的原因。现在普遍认为环境的改变、由奶粉替代母乳的变化，现代西方饮食的差异，剖腹产和人口发展趋势（如向小单位家庭发展的潮流）也对我们正常共生菌群组成有影响。

其他研究表明，共进化的共生微生物群落的变化会导致健康问题。通过给小鼠施用低剂量抗生素，来研究小鼠对沙门氏菌易感性的影响。实验结果表明，这并没有显著降低总含

菌量，但显著改变了群落组成。这种感染前的失调足以增加鼠伤寒沙门氏菌在小鼠肠道定植的能力，进一步扰乱肠道菌群结果和诱导肠道病理。

用抗生素对菌群结构可以进行干预，而且益生菌和益生素的使用也改变人们共进化微生物的群落结构。微生物的组成可以直接被影响，也间接地通过复杂的肠道微生物食物链而改变。通过这样的干预措施迫使宿主—微生物群落在某一个方面相互作用，创建出相应的人为系统，长此以往可能导致宿主和肠道菌群之间原有进化稳定策略的失调。

上述内容参考自

“The host selects mucosal and luminal associations of coevolved gut microorganisms: a novel concept”





抗生素、微生物和免疫防御的关系概述



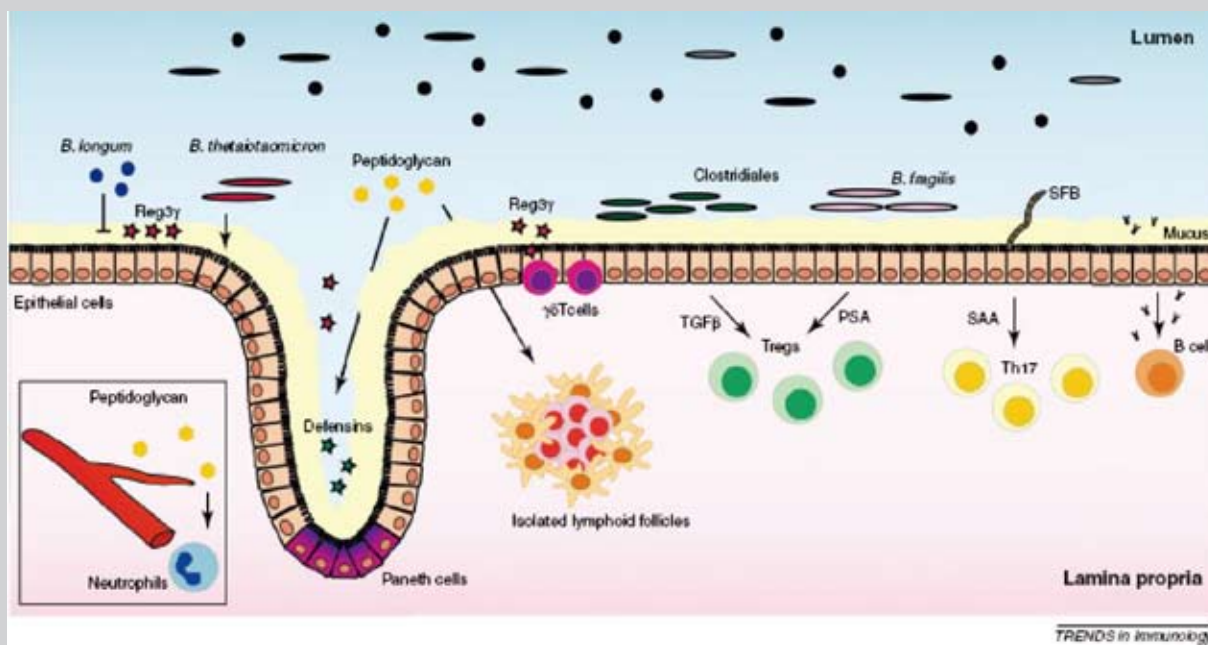
基础理论

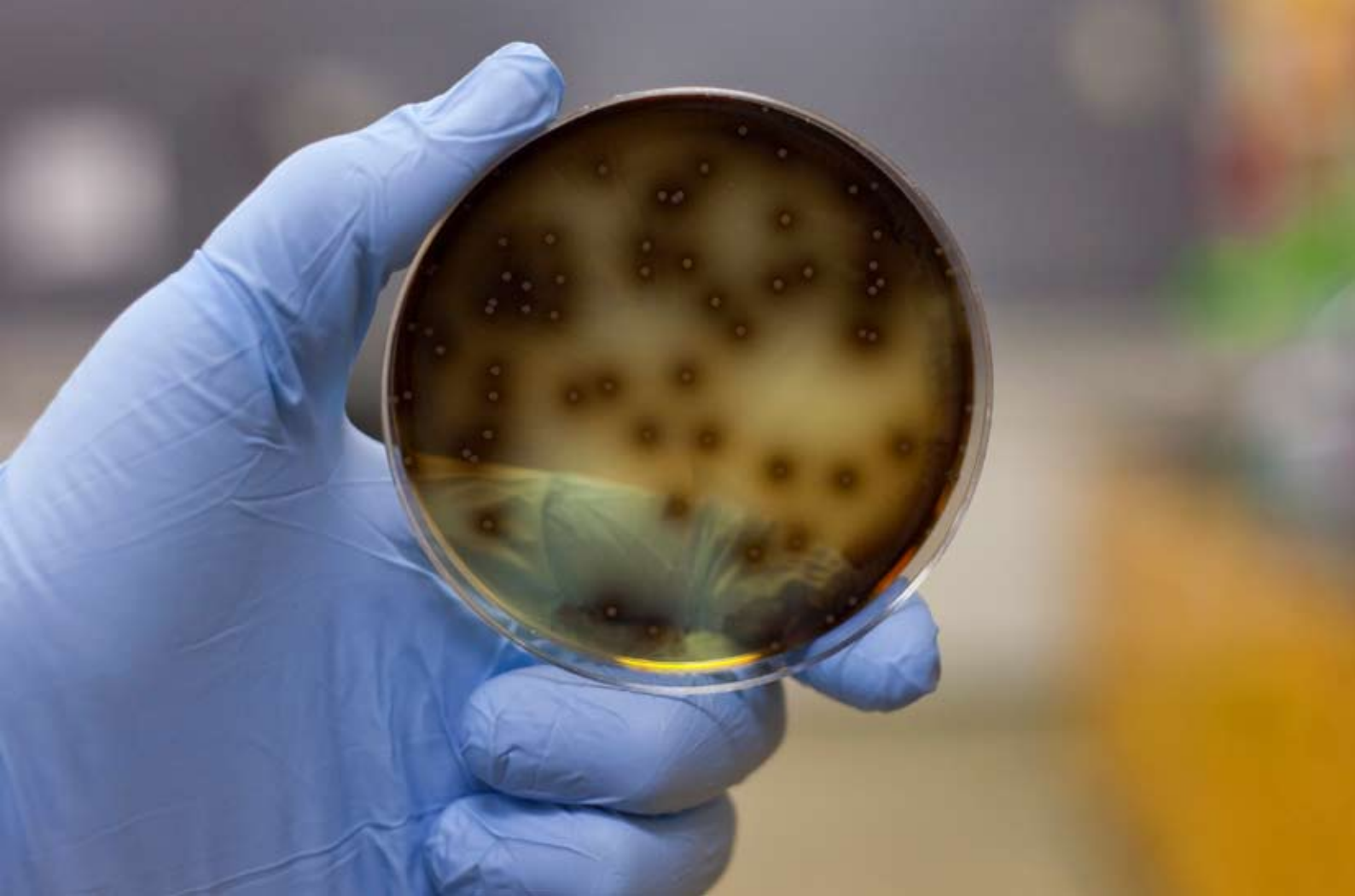
胃肠道菌群对于哺乳动物免疫系统的发育和分化产生影响。微生物菌群的组成影响免疫应答，并增加对肠道致病菌、过敏性及炎症性肠道疾病感染的易感性。抗生素，在有针对性清除感染的同时，也扰乱了共生微生物菌群的平衡并降低宿主对耐药微生物的抵抗。我们通过回顾最新的研究进展，开始定义复杂的肠道微生物和哺乳动物的免疫系统之间的相互作用，这种关系如何被抗生素阻断。我们进一步探讨由抗生素如何诱导的菌群失调和免疫稳态失衡条件下从而导致疾病，以及抗生素作用下免疫防御系统的恢复机制。

居住在肠道的共生微生物

胃肠道有复杂的微生物种群。微生物和宿主之间是共生的关系，宿主机体提供基质和营养，肠道菌群通过抗感染和促进食物的消化吸收反过来促进宿主从中受益。肠道菌群有助于宿主免疫系统的发育和分化。肠道菌群的变化与宿主的感染、过敏性和炎症性肠道疾病、糖尿病和关节炎等疾病相关。大规模并行DNA测序平台揭示出居住在肠道中的微生物种群复

杂，主要属于厚壁菌门和拟杆菌门，其他还有变形菌门、放线菌门、疣微菌门或梭杆菌门。大肠中的微生物菌群比小肠的菌群种类和数量都多，且分类也不同。粘液层的微生物种群也不同于那些在肠腔中所发现的。抗生素的作用扰乱了肠道菌群并影响对病原体的免疫防御功能。抗生素治疗后的深层16S rDNA测序显示了出对肠道菌群产生巨大和长期的影响，而肠道菌群则对机体的免疫防御产生影响。





微生物对免疫系统的影响

共生微生物的代谢产物刺激肠上皮细胞（IECS）、潘氏细胞和gd T细胞产生抗菌肽reg3g。不同的微生物种属对reg3g的表达产生不同影响。虽然双歧杆菌会减少reg3g水平，而多形拟杆菌会增加reg3g的表达。肽诱导潘氏细胞产生防御素的表达和通过易位后进入中性粒细胞循环，并增强其杀灭致病微生物的能力。此外，肽聚糖是淋巴滤泡的发展起到必不可少的作用。粘液的产生也由肠道菌群的诱导。肠道T调节细胞分化是由脆弱拟杆菌的

多糖A以及梭菌属分泌的转化生长因子 β 所诱导产生的。分节丝状菌与肠上皮细胞诱导血清淀粉样蛋白A的表达，这种蛋白与树突状细胞结合，诱导T辅助细胞17细胞的分化。共生微生物诱导B细胞高度特异性产生IgA。

抗生素改变微生物群落的组成

肠道共生微生物通过影响免疫系统和改变微生物的组成可以影响免疫应答反应。在现代社会，抗生素的广泛应用可能是导致粘膜菌群发生变化的主要因素。一项严谨的研究表明，

收集健康志愿者在口服环丙沙星实验的前期，过程中和之后5天的粪便，使用抗生素期间的粪便微生物种类的多样性、丰富度和均匀度均出现下降。大约三分之一的细菌类群丰度在使用环丙沙星治疗中发生改变。虽然微生物群落组成基本在环丙沙星治疗4周后恢复正常，但仍有一些微生物种群未能恢复，表明微生物的变化可以在短疗程口服抗生素条件下得以恢复。

另一份关于人类粪便菌群的实验证实，克林霉素7天的疗程内拟杆菌属的多样性减少并导致高度耐药克隆频率的增加。拟杆菌的菌群数量在克林霉素治疗后的2年后才回到其原

来的组成。类似的小鼠模型表明，林可霉素治疗，氨苄青霉素，头孢哌酮或万古霉素在抗生素治疗停止后，诱导产生更持久的微生物菌群变化。肠道内的微生物种群是相互依存的，因此，用特定抗生素治疗的一类细菌可能间接导致耐药菌的耗尽。例如，在用万古霉素来杀灭小鼠肠道革兰氏阳性菌的同时，也可减少了革兰氏阴性杆菌门的数量。在这种情况下，非吸收的抗生素如万古霉素在肠道中可以达到足够高的浓度来抑制属于拟杆菌门的菌群。

有趣的是，停止万古霉素治疗2周后，小鼠恢复正常肠道菌群，具有高丰度的肠球菌属、梭状芽孢杆菌和肠杆菌科。同样，在新生



儿口服头孢氨苄进行治疗后（一种广谱抗生素），体内肠球菌和肠杆菌科细菌也得以增加。细菌数量增加具备临床重要性，因为他们是医院获得性感染的主要原因。

抗生素诱导改变菌群从而影响机体的免疫功能

由抗生素引起的共生微生物的消失和肠道菌群组成的改变会对肠道免疫防御系统产生影响（表1）。一种常用的抗生素，阿莫西林在乳鼠小肠和结肠的近远端影响其基因的表达。在治疗中阿莫西林基本上可以消除在小肠乳酸杆菌和降低结肠内厌氧、好氧菌密度。由阿莫

西林诱导产生菌群的变化，减少了小肠和大肠MHC I类和II的基因表达，减少AMP在近端小肠的表达，并增加肥大细胞蛋白酶在远端小肠的表达。用甲硝唑、新霉素、万古霉素来治疗小鼠，减少reg3g在回肠末端的表达。当用甲硝唑治疗用于杀死厌氧菌的同时，增加小鼠结肠reg3g和IL-25表达。当用甲硝唑治疗导致了巨噬细胞和结肠LP NK细胞数增高和减少肠道Muc2的表达，而Muc2是黏液层的主要成分。粘液层变薄可能会增加上皮细胞和微生物之间的接触，从而提高对先天免疫刺激和增加对肠道炎症的风险。甲硝唑治疗不会降低肠道细菌的密度但确实可以导致专性厌氧的消耗。

上述内容参考自
“Antibiotics, microbiota, and immune defense”

Table 1. Antibiotic-induced changes in the microbiota impact immunity.

Antibiotic	Effect on the microbiota	Effect on immunity
Amoxicillin	<i>Lactobacillus</i> spp. depletion in SI ↓ aerobic and anaerobic bacterial numbers in the colon	↓ MHC I and MHC II expression in SI and LI ↓ AMPs expression in SI ↑ mast cell proteases expression in SI
Metronidazole, neomycin and vancomycin	↓ bacterial numbers in SI and LI Multiple effects on composition, including: ↓ Bacteroidetes ↑ Enterobacteriaceae	↓ Reg3γ expression in SI
Metronidazole	Bacteroidales and <i>Clostridium</i> <i>coccoides</i> depletion ↑ Lactobacilli	↑ Reg3γ and IL-25 expression in colon ↑ numbers of macrophages and NK cells in colon ↓ mucus
Colistin	ND (Gram-negative spectrum)*	↓ numbers of ILFs
Ampicillin, neomycin, metronidazole, vancomycin	Microbiota depletion ↓ peptidoglycan levels in serum	↓ neutrophil-mediated killing of pathogenic bacteria ↓ Reg3γ expression by γδ T cells ↓ pro-IL1β, pro-IL18, NLRP3
Amoxicillin/clavulanate	ND	↓ IgG serum levels
Ampicillin, gentamicin, metronidazole, neomycin, vancomycin	↓ bacterial numbers in LI Multiple effects on composition, including: ↓ luminal Firmicutes in LI ↓ mucosal associate <i>Lactobacillus</i> in LI	↓ IFNγ and IL-17 production by CD4 ⁺ T cells in SI ↑ IgE serum levels ↑ basophils in blood
Vancomycin	↓ Gram-positive bacteria ↑ Enterobacteriaceae	↓ Treg cells in colon ↓ Th17 in SI ↓ ILFs to a lesser extent than colistin

LI, large intestine; ND, not determined; SI, small intestine.
*ND (Not determined but only Gram-negative bacteria are sensitive to colistin).

专家观点：

畜禽的营养利用导致的生长性能与肠道粘膜发育、健康状况之间关系密切，表明肠道益生菌大量存在的情况下，肠绒毛长，生长好。因此，益生菌大量存在是保持肠道健康的必要条件。

——张日俊 中国农业大学、动物营养学国家重点实验室饲料生物技术实验室主任



肠精灵™

守护肠道健康

同源筛分 使枯草芽孢杆菌更安全、更有效
合生发酵 让枯草芽孢杆菌繁殖更快、活力更强



肠优™

猪专用枯草芽孢杆菌



肠佳™

蛋禽专用枯草芽孢杆菌



肠悦™

肉禽专用枯草芽孢杆菌



肠爽™

水产专用枯草芽孢杆菌

更多资讯请拨打“真健康”专线：400-652-6899
或登录 www.dorunbio.com



北京都润科技有限公司

地址：北京市海淀区中关村南大街12号农科院饲料所科研辅助楼505(100081)
电话：010-62159219 62159129 传真：010-62158831

Beijing Dorun Science & Technology Co., Ltd

Add.:No. 505 Feed affiliated building in Chinese Academy of Agricultural Sciences,
12 ZhongGuanCun South Avenue, Haidian District, Beijing(100081)
Tel: 010-62159219 62159129 Fax:010-62158831