

让肠道告诉你...

都润肠讯[📶]

都润肠道健康研究中心主办

微生物特异性代谢物 对机体健康和疾病的影响 (II)

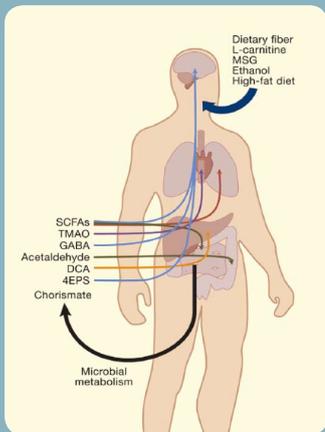
改变自己——抗生素对食用动物微生物菌群的影响 (I)

15
第十五期



dorun 
for the real health

contents



03

基础理论:

微生物特异性代谢物
对机体健康和疾病的影响 (II)



08

研究进展:

改变自我——抗生素对食用动物
微生物菌群的影响 (I)



14

专家观点

基础理论

微生物特异性代谢产物 对机体健康和疾病的影响（II）

微生物代谢产物的生物利用

粘膜上皮细胞调节必需营养素进入机体循环系统。由单层肠上皮细胞组成的肠上皮，将肠腔和基底固有层分开。紧密连接蛋白牢牢地结合在相邻上皮细胞的顶端，起到调节分子运输的作用。通过上皮有两种运输模式：跨细胞和细胞间运送。从小的极性分子到较大的肽，不同特异性微生物代谢产物的不同特性，会影响其抵御肠道环境的能力，以及越过肠道上皮细胞进入血液循环的能力。

药代动力学的概念可以帮助描述肠道内微生物代谢产物的生物利用度(尽管对于像SCFAs一样的代谢产物可能是一个挑战,因为他们来源广泛并可能有不同或是未知的途径)。健康肠道中的代谢产物(或药物)可以通过被动或主动运输机制吸收到循环系统。根据他们的亲油性、大小和电离度(pH值在近端小肠端6.6,回肠末端7.5,盲肠6.4,结肠内平均7),代谢产物可以沿着浓度梯度被动扩散来吸收。然而,更多的亲水代谢产物无法轻易地穿透膜。一些亲水分子可逆地结合载体,沿着浓度梯度,然后通过协助被动扩散跨越上皮。一些结构上类似于基质的代谢产物(或药物)可以在上皮屏障进行穿梭,如氨基酸、糖、和维生素,可能由相应的转运蛋白进行主动运输。最后,通过吞饮使得代谢产物得以吸收。通过协助扩散作用进行跨膜运输的例子是葡萄糖,通过Na⁺/葡萄糖

转运体带到肠腔内,并通过葡萄糖转运体-2(GLUT2)从基底转出。而SCFAs被转运到上皮细胞,可能是由一元羧酸转运蛋白(如SLC5A8 SLC16A1)或扩散作用来通过上皮屏障。

一些代谢产物,不能通过跨细胞运输(主动或被动)进行吸收则通过细胞间运输。这种类型的运输是由紧密连接蛋白调节。这些蛋白质主要是claudins,其根据尺寸和电荷区分分子。微生物代谢产物可以通过主动运输或扩散作用穿过健康的上皮屏障,或者当上皮屏障被破坏时,通过细胞间运输穿过屏障。“肠漏”,即肠道屏障功能障碍疾病就是肠道功能失调并导致炎症的。白细胞介素-6(IL-6)、干扰素- γ (IFN γ)和IL-1 β 诱发屏障功能障碍(即表现为炎症性肠病的特征)。相反,一些益生菌已经被证明能降低肠道屏障通透性,这与SCFAs相关。

对于代谢产物肽和小分子来说,肠腔是具有挑战性的环境。穿过上皮屏障之前,代谢产物由微生物在肠道进行降解,或进行多样化的修饰。这些过程的速度和代谢产物吸收循环相互作用的速度决定了其生物利用度。随后,代谢产物(药物)可能经由肝脏和肾脏排毒排出血液循环。生物异源物质代谢可能改变宿主的生理和基因表达。药物的微生物代谢是利用前药物转化为活性成分,这与药物毒性有关。另外,微生物代谢可以使药物失活。地高辛,一种心脏药物,由*Eggerthella lenta*这种肠道细菌进行代谢。有趣的是,膳食蛋白质通过这个细菌在体内抑制地高辛的代谢水平,增加血清和尿中地高辛浓度。

血液循环系统从肠道流向肝脏通过门静脉、肝血窦,从肝静脉到腔静脉进行循环。肝脏过滤掉通过肠道的微粒和细菌。不同的代

代谢产物吸收的途径不同;可溶性代谢产物和营养物质通过门静脉进入血液循环被吸收,但是不溶性、脂肪代谢产物通常由淋巴系统吸收,通过胸导管进入血液中。

综上所述,通过研究肠道吸收和排泄活动产物和稳定性,运用代谢产物的药代动力学确定最有利时机控制哺乳动物健康或疾病成为可能。

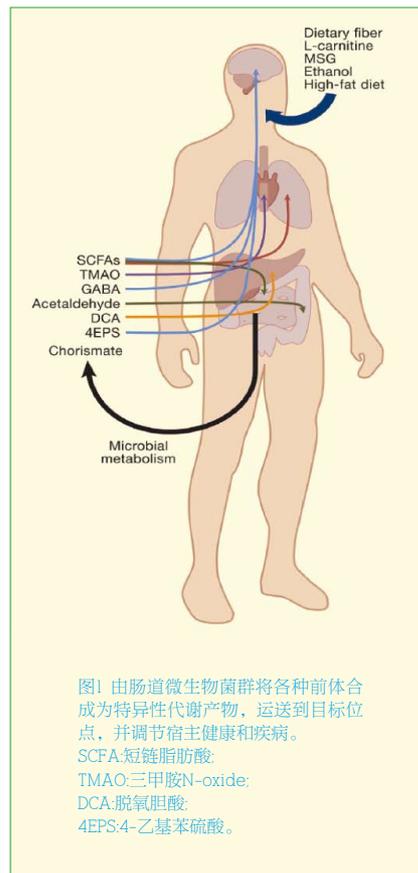
可调节疾病的特异性微生物代谢产物

微生物组在宿主健康和疾病中扮演重要角色。有益和有害的微生物组之间平衡的变化导致机体的病理发生和代谢疾病,包括肥胖,结肠癌,炎症性肠病等。宿主和微生物相互作用调节其免疫反应,并可能通过特异性代谢产物来作用。肠道微生物菌群产生许多激素被称为“一大内分泌器官”,产生无

数次生代谢产物。其中的一些代谢产物对哺乳动物宿主有积极的影响,如SCFAs(主要是丁酸、乙酸和抗生素)。虽然很多条件下宿主健康与其相关的微生物失调密切相关,但特异微生物的作用机制、微生物群落和如何诱发疾病的机制仍然不为人所知。特异性代谢产物可能与生理健康和疾病状态相关(图1)。

微生物分离出的特异代谢产物

用化学信号代表宿主和相关的微生物菌群间的分子信号是人类微生物的新领域。微生物菌群产生的生物活性分子可能对人类特定的微生物群落的建立有帮助。这些分子通过体外的纯培养或者共培养物对其生物特性进行研究,现在如何直接从人类或动物身上研究和开发这些天然产物的需求迫切。



研究表明可以用一个统一的框架来研究现存的天然产物。

由枯草芽孢杆菌产生的群体感应系统的五肽、感受态和孢子形成因子(CSF)，帮助维持肠道内环境的稳态，保护由氧化所致的上皮细胞损伤和由有机阳离子转运载体-2导致的上皮屏障功能障碍。因此，CSF诱导休克蛋白27的表达和人类结肠上皮细胞培养物如p38 MAP激酶和蛋白激酶B(Akt)的合成途径。同样，称为感受态的细菌肽信息素在人性链球菌共培养物实验中，刺激产生的肽调节吸收环境DNA并防止口腔共栖菌丝形成白色念珠菌。其他信号分子如高丝氨酸内酯可以介导铜绿假单胞菌、白念珠菌和共

生的肺部囊性纤维化(CF)的微生物菌群之间的相互作用。与CF相关的烟曲霉铜绿假单胞菌吩嗪的生物转化对烟曲霉菌中铁载体细胞的生长和产量有影响。因此，群体感应分子可能对微生物群的状态有决定性作用，并使其具有活性。

虽然群体感应分子已经在很大程度上探究了宿主和微生物之间或微生物和微生物之间的相互作用，但是核糖体、非核糖体合成的肽类和人体菌群的特异代谢产物的聚酮化合物还没有广泛的研究。编码这些特异性代谢产物的生物合成途径广泛存在于微生物群的基因组中，包括在人体肠道中的细菌。微生物菌株的特异性代谢产物的作用在鉴定中，包括通过链球菌变异菌产生的非核糖肽和聚酮肽混合物介导白色念珠菌从酵母到菌丝进行转换。结肠中的大肠杆菌pks基因位点colibactin（一个假定的非核糖肽-聚酮基

因毒性）的生物合成通过衰老细胞的增加加速了肿瘤的生长。这些衰老细胞表达更多生长因子导致非感染细胞扩散和结肠肿瘤的恶化。

*burkholderic*酸、聚酮高度保守的生物合成基因簇在人类病原体鼻疽伯克霍尔德氏菌和类鼻疽杆菌中出现。这些病原体被认为是生物武器，因为它们可能会导致高死亡率，并含有丰富的专业编码代谢产物的生物合成途径。洋葱伯克霍尔德菌复合物(BCC)已被证明产生大量的次生代谢产物。当感染发生，痰中微生物的多样性减少。BCC的体外研究和其抗菌性能正在研究中，并发现了一种多烯类抗生素enacyclins，对CF病原体显示活性。

► 结论

随着宏基因组，宏转录组，代谢组学的发展，我们可以通过微生物的生理作用与初级代谢和次级代谢产物来解决人类健康和疾病中微生物组的不同，即最近新兴的微生物天然产物，也称为特异性代谢产物。虽然少量的代谢产物可以调节宿主生理，但是绝大多数人类的代谢产物(宏基因组测序)还没有研究。我们建议特异性代谢产物的识别，微生物和宿主的生物转化，运输，通过宏转录以及代谢组学结合宏基因组，将开辟对人体肠道菌群影响宿主健康和微生物群落的发展的新途径。随后的体内研究可能会进一步证实这些代谢产物，并提供其作用机制。最后，肠道微生物群和人类之间复杂的化学联系对于治疗免疫，代谢和神经系统疾病是革命性的进展。

研究进展

改变自己——抗生素对食用 动物微生物菌群的影响（I）



动物肠道菌群

对单细胞生物而言，寄主动物是其传播媒介。动物包括人类有超过 10^{14} 个细胞，其中只有10%是动物细胞，绝大多数是存在于胃肠道微生物细胞。这些微生物细胞包含在整个生命领域——细菌、古生菌和真核生物（厌氧真菌、酵母菌和原生动物）。一个健康肠道微生物群落其自身与宿主及环境其它非生物组成在同一个动态平衡之中。非生物组成是微生境中理化成分——养分、细菌病毒（噬菌体），宿主及微生物细胞产物、同渗重摩差异、可变黏度、低氧浓度、氧化还原电位和pH（5.5 -6.9）。在肠道中细菌是占主导地位的微生物种群，也是本文讨论的焦点。

肠道共生菌是宿主动物协同合作的伙伴，择优而得、利于宿主自身生存适应性特性。它们具备以下性，使之在复杂的肠道环境中生存下来。这些特性对识别和研究微生

物是有用的，很可能是消化道微生物学的重要参与者。

- 1、厌氧生长；
- 2、存在于正常成熟个体内；
- 3、可在消化道特定区域定植；
- 4、进入幼龄动物体内后可形成其小生境；
- 5、能在正常成熟个体的顶级群落中保持稳定的数量水平；
- 6、可能在其定植区域与粘膜上皮有紧密关联。

鸟类和哺乳类动物胃肠道固有细菌有助于宿主动物的健康。总而言之，这是一种互利共生的关系，当微生物菌群平衡被打破或被消灭时，宿主健康会受影响。通过无菌或

完全无菌动物与普通动物间的比较研究、使用抗生素动物和不使用抗生素动物间的、正发育的婴儿与成年人间的比较研究揭示出肠道菌群对宿主生理、代谢活动、营养、免疫及对病原体的重要性。

胃肠道微生物菌群对宿主健康的贡献：

1、直接影响肠道健康、功效和代谢产物：微生物相关特性，产生丁酸盐，降低粘蛋白，影响肠道基因表达，影响肠道形态学。

2、促进先天免疫和适应性免疫系统成熟并发挥功效。

3、影响宿主生理机能与营养：产生宿主可利用的短链脂肪酸，参与胆汁酸代谢，为反刍动物提供微生物蛋白。

4、日粮养分生物学转化：植物多糖代谢；消除日粮有害成分，如草酸和含羞草素。

5、构成防御微生物病原菌的第一防线。

6、影响宿主末梢组织：通过化学、免疫

信号传导影响肺和中枢神经系统。

肠道微生物生境分为垂直型和水平型。这些区间生理机能的差异取决于不同的菌群。动物盲肠、大肠和排泄物中菌群主要由厚壁菌、拟杆菌和变形菌组成，厚壁菌在猪鸡小肠中占主导地位。宿主动物在消化道近端开始进行物理化学消化，在小肠吸收食物中的营养物质。大肠中的微生物降解复杂分

子（如植物细胞壁）释放、发酵为小分子。后肠发酵的动物（包括猪）从盲肠和近端结肠中的短链发酵微生物产物中获得10-30%维持能量需要。基于人类大肠菌群，拟杆菌主导编码降解复杂植物性分子这一机制。尽管实际操作中可用排泄物样品描述肠道细菌的活动，但必须要注意排泄物是前段肠道组成的派生产物，对于数量众多的下游消化道

区段来说存在偏差。研究临近粘膜表面上皮或其上的微环境很重要且有挑战性，而粘膜表面上皮是微生物与宿主细胞间存在紧密联系的地方。

美国畜牧业抗生素现状

抗生素已成为维持动物健康、提高生产性能的重要工具。美国食品药品监督管理局制定了抗生素合理使用指南。抗生素已证实存在于鸡、火鸡、猪和肉牛上可作为食物添加剂用于急性治疗、预防性治疗、提高生产性能。急性治疗指在限定时间内为动物诊断疾病。预防性治疗指在日常管理中给健康动物饲喂抗生素以防止疾病的蔓延与传播。例如，治疗运输应激导致的航运发热呼吸道疾病，有临床症状的牛注射抗生素（急性治疗），而相邻动物虽没有出现症状，其日粮中也添加广谱抗生素。



美国农用抗生素的规定

法律约束和自愿限用或禁用抗生素类生长促进剂，这其中的重点关注是促生长抗生素的广泛使用能否产生可蔓延到人上的耐药性传染源。世界卫生组织已明确了抗生素的医学重要性，而且对于保护其作用功效受到广泛关注。美国食品药品监督管理局（FDA）兽医中心近期回顾若干重要报道和科学文献，这些资料记录了使用抗生素对肠道耐药菌株及人与牲畜耐药菌交替的影响。研究分析促成医用抗生素在肉食动物上的正确使用。预防和治疗用药的正确谨慎使用需要兽医监管。为了促生长而使用医用价值高的抗生素则是不正确的，不建议这么做。医用价值低的抗生素不在FDA的指南中（如喹啉和某些离子载体类），据此推测这类抗生素可用于促生长。FDA文件现在包括使用建议，这些使用建议是否或何时成为法律法规目前还是未知。

抗生素在农业领域的第三个应用是提高生产性能，即改善饲料效率。给动物饲喂含有低于治疗量浓度的抗生素日粮，即亚临床剂量。例如，金霉素在生长猪上的允许使用量是10-50克/吨配合饲料，比治疗肠道疾病的剂量少8-40倍。与抗生素治疗功效不同，为了促生长而使用抗生素没有时间限制。然而实际应用中成年动物抗生素的促生长效益在下降，所以为了生长性能而使用含抗生素日粮现在不常见。很重要的一点，在动物上市前所有的抗生素都有停药期以消除畜产品中的药物残留。

促生长抗生素在畜禽上的应用历史

由于在二战期间为了控制人类的感染，抗生素的产量大幅增加，抗生素在畜禽上使用显现出很大经济性。20世纪40年代中后期，



不同的研究试验室评价了抗生素在肉食动物上的应用效果。其中最早一例应用是在20世纪40年代中期使用青霉素治疗牛乳房炎。

随着谷物日粮中抗生素应用研究的开展，抗生素在饲料中的营养价值有所增强。饲料中植物来源的组分对减少较贵的、动物来源蛋白添加剂的使用很重要。然而，谷物日粮缺乏B族必需维生素和蛋氨酸。立达试验室的Jukes和colleagues发现，通过金色链霉菌大规模生产金霉素所回收的培养生物量和终产

物与动物肝脏提取物具有同样效果——可提高B₁₂缺乏鸡只的生长速度。报道表明，链霉素和磺胺噻唑可提高仔鸡生长效率；金霉素和青霉素对鸡猪均有促生长效果。

抗生素可提高饲料效率的经济效益，这就促使大量以此为目标的专利应用的产生。值得关注的应用包括——金霉素、青霉素、土霉素、卡那霉素、螺旋霉素、四环素、磺胺类药物、青霉素合剂、喹啉二氧化碳（卡巴氧、美加斯，辉瑞公司）。离子载体类抗生素发现可提高前肠动物的饲料效率，礼来公司获得了莫能菌素、猎神霉素和尼日利亚菌素的专利。农用抗生素专利信息的一个很有价值的来源是欧洲专利网。

抗生素促生长效果

家畜日粮中添加促生长效果的抗生素很快得到广泛应用，制药企业收获了稳定的经



济回报，养殖企业节约了生产成本。尽管获得了效益，但是促生长的确切机制还是难以捉摸。抗生素通过调节动物肠道微生物发挥促生长功效的可能作用机制包括以下几个，1) 降低具有抑制生长作用的微生物代谢物；2) 减少微生物与宿主的营养竞争；3) 抑制亚临床感染；4) 增强营养物质在变薄肠道的吸收。关于抗生素促生长作用对动物肠道功能和肠道菌群影响的研究已有报道。这些报道证实了上述前三点作用机制。

早期一些关于抗生素促生长效应的研究

包括动物受病因不明的呼吸道和消化道疾病影响。因此，这些研究认为抗生素的效用可能是抑制亚临床感染，并且在现阶段最适合管理条件下也是如此。对初生或断奶食用动物来说，亚临床感染在免疫、代谢方面会产生昂贵代价。离子载体盐霉素对家禽的生长促进效用很可能是因为抑制了肠道中产气荚膜梭菌的亚临床感染。产气荚膜梭菌菌株会导致家禽坏死性肠炎。

降低抑制动物生长的微生物代谢，减少菌群与宿主养分竞争是抗生素促生长另一机制，支持这一机制的依据来自离子载体类抗生素体内、外实验研究。离子载体类抗生素用于治疗家禽球虫病，还可提高反刍动物生产性能。肉牛饲喂离子载体类抗生素，如莫能菌素，拉沙里菌素和来洛霉素，饲料效率可提高10%。离子载体类禁用（但不仅限于某些革兰氏阳性品种（厚壁菌门），其聚

集于敏感细菌的细胞质膜中，消除离子梯度、解偶联ATP水解。宏观上，莫能菌素和其他离子载体影响参与瘤胃代谢的关键细菌数量，特别通过改变甲烷、醋酸盐产物向丙酸盐的还原当量来提高动物能量利用率。离子载体影响乳酸的产生，可降低酸中毒的损害；可抑制氨基酸发酵菌（破坏宿主动物日粮中的氮源）；发酵化学计量学、乳酸抑制作用、反刍动物蛋白流的共同作用可解释离子载体促生长效果。

另外一个促生长机制是抗生素抑制参与胆汁酸代谢的菌群。胆汁酸（类固醇）是宿主脂类代谢所必需的，可被许多后肠细菌化学改性。鸡回肠匀浆中胆汁酸降解作用受促生长抗生素影响而降低。近期研究发现，胆汁酸参与内分泌和代谢信号。肠道菌群对胆酸盐改变是否影响这些活动目前还不明确。

抗生素促生长效果在无菌家禽和猪上未

被发现，动物养殖环境差的情况下效果更为明显。很多抗生素品种都有促生长功效。尽管研究多表明抗生素更多直接作用于菌群数量，但是其对宿主组织的影响也是值得研究的。Niewold提出一个非抗生素、抗炎促生长

机制，即促生长抗生素在炎症细胞处积聚，直接抑制宿主炎症损伤反应。磺胺类、红霉素类药物对宿主组织和器官间接的影响，大环内酯类、林可霉素类、青霉素类和四环素类对免疫系统的影响均有报道。





专家观点：

日粮营养素，既是机体的营养素，也是肠道微生物的营养素；肠道中栖息着数量庞大复杂多样的微生物，肠道微生物是营养素肠道代谢的重要部位。营养素的高效利用是肠道健康和机体整体健康的保障。因此，肠道微生物的营养代谢不仅关乎营养素的高效利用，还影响机体健康。

肠道微生物对不同氨基酸等营养素的代谢及利用的需求都有所不同；不同肠道部位的微生物对氨基酸等营养素的代谢特点不同。因此，机体对营养素的需求依赖于肠道微生物；机体的饮食习惯依赖于肠道微生物对营养素的需求。

—— 朱伟云 南京农业大学消化道微生物实验室
江苏省消化道营养与动物健康重点实验室

肠精灵[®]

守护肠道健康

肠精灵[®] 家族



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



同源筛分

Homologous
screening



合生发酵

Synbiotic
fermentation

更多信息请致电 400-652-6899 或登录 www.dorunbio.com

dorun
for the real health

都润 只为真健康

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