

让肠道告诉你...

都润肠讯[📶]

都润肠道健康研究中心主办

聚焦：免疫和微生物

宿主和微生物相互作用形成胃肠道环境 (I)

改变自己——抗生素对食用动物

微生物菌群的影响 (II)

16

第十六期



dorun
for the real health

contents



03

基础理论：

聚焦：免疫和微生物
宿主和微生物相互作用形成
胃肠道环境（I）



10

研究进展：

改变自我——抗生素对食用动
物微生物菌群的影响（II）



14

专家观点

基础理论

聚焦：免疫和微生物 宿主和微生物相互作用形成胃肠道环境（I）

目前，对处于健康和疾病状态下的动物机体肠道菌群复杂性的研究已经出现巨大的进步。这些研究表明，与其将微生物群看作是一个个独立个体的混合物，不如将其看作是一个相互依赖的微生物网络。微生物和宿主之间相互作用形成的这一网络和胃肠道环境是目前研究热点。本文综述了微生物的代谢过程如何控制共生菌群组成、病原菌入侵、免疫激活和肠道屏障功能等新概念，这些因素对于维持机体肠道稳态和避免过度炎症至关重要，对这一机制更好的理解有助于我们揭示许多疾病的发病机制并进行干预治疗。

微生物群：一个相互依赖的网络系统

在脊椎动物肠道内微生物群落主要由细菌、病毒、古细菌和真菌组成。在人类的肠道里栖息着 10^{14} 个细菌细胞和可能大量独立的菌株。从这一生态系统广义的角度来看，这种微生物群落中包含超过宿主100倍的基因数量和超过宿主10倍的细胞数量。胃肠道菌群与宿主为共生关系，它对于肠道微血管的发育、代谢和宿主免疫系统多个组成部分的发育至关重要。这些共生关系中特定的微生物源因子很可能在多种疾病的调控上起到了重要作用，这也是目前大量研究的课题。微生物和宿主之间共生关系已经进化到从多样化的微生物中获取最大收益，例如病原菌的耐受性、代谢和免疫系统的发育，同时最大程度地减少有害影响，包括某些菌种过量表达造成的不平衡、菌群易位和炎症反应。为维持宿主胃肠道稳态，微生物

菌群和上皮细胞表面之间的接触必须被限制并严格控制。这是通过各种机制实现的，包括宿主的粘膜层、抗菌蛋白、IgA和共生代谢产物。

人类微生物组计划庞大的基因组数据对于了解微生物的组成、结构和菌群组成提供了前所未有的认识。下一步就是利用这个信息来获得更好地微生物在健康和疾病的功能的了解。近期工作的主题是我们开始了解微生物与宿主的相互作用机理。最近的研究发现，目前的理解仍存在偏差。本文讨论了共生微生物如何确定它们自己肠道生态系统的组成，并作为一个相互依存的网络系统运作，而不仅仅是大量聚集的独立个体。我们研究了微生物菌群对入侵病原体的强烈抵抗过程中，这些相互作用如何体现，包括与宿主的免疫系统之间的信息交流。最后，强调了微生物在形成肠上皮屏障功能方面的潜力，并探讨这可能用于疾病治疗的重要意义。

共生菌群的建立和竞争

在人类和小鼠中，胃肠道稳态期间占据肠道的主要细菌类群是厚壁菌、放线菌、变形菌和拟杆菌。使用鸟枪宏基因组测序和16S rRNA基因序列的研究表明，微生物作为一个相互依存的网络，菌群中的每一个成员都必须有其生态位点。基于任何菌种的生态位可以从解剖学（粘膜屏障）或代谢过程中体现出来（从其他微生物、饮食或黏膜获取营养）。动物出生后微生物在肠道内的定植立即开始，而后随着肠道与环境的接触进行生态演替。看起来菌群中的大多数成员在宿主生长早期就开始了它们长期的定植。

在生命的早期，许多宿主因素影响微生物的组成，包括饮食、卫生、环境接触、抗生素的使用和哺乳情况。然而量化这些相对重要的因素颇有挑战性。最近的研究已经阐明一些参与构建微生物群落组成的微生物

因素和机制（图1A）。小肠各段及宿主生长早期氧气水平的差异也是决定细菌组成的主要因素，如相对的氧气浓度影响好氧、兼性厌氧和专性厌氧的菌种的生长定植。由于较高氧气水平的存在，最先定植在肠道中的细菌是好氧菌或者兼性厌氧菌（肠杆菌、肠球菌、葡萄球菌）。这些细菌的生长迅速消耗氧气并释放代谢产物，使肠道更适合厌氧菌如双歧杆菌，梭状芽孢杆菌，拟杆菌等生长。因此，随着初始菌群复杂性的增加，需氧菌和兼性厌氧菌的种群数量变化呈负相关。在基于不同营养需求的共生菌群的建立中，饮食、宿主因素如粘膜和微生物源代谢产物都起到潜在重要作用。例如，肠道内高浓度的短链碳水化合物和氨基酸有利于那些可以利用这些分子的细菌生长，包括变形杆菌和乳杆菌。在结肠，大多可供细菌利用的营养来源于饮食中难消化的或抗性碳水化合物

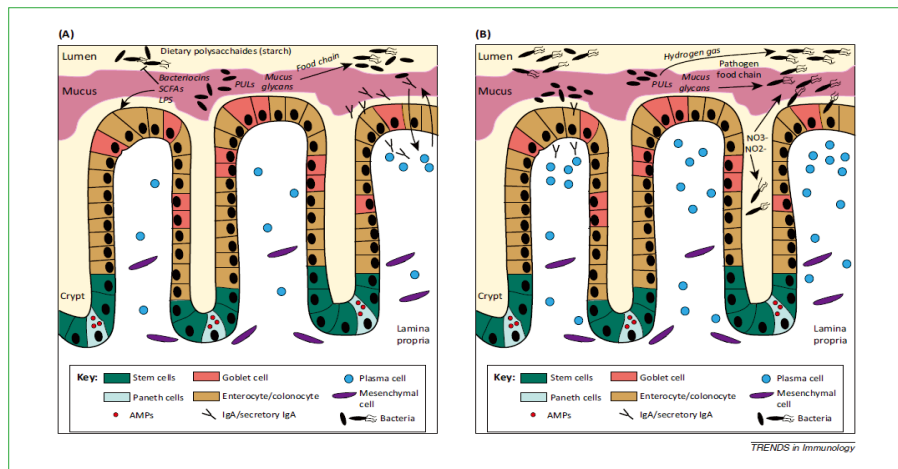
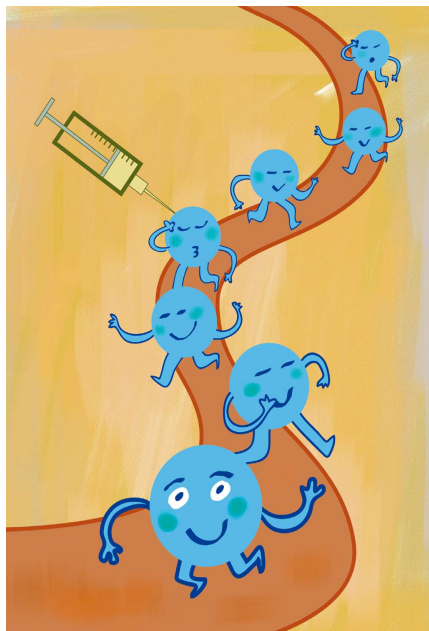


图1. 菌群维持上皮屏障平衡和失调

(A)微生物在代谢过程中控制失调的上皮屏障。上皮屏障的组成是由位于肠隐窝的干细胞控制，产生四种类型的细胞：潘氏细胞（只有小肠）分泌抗菌因子（AMPs抗菌肽）；杯状细胞分泌糖基化蛋白生成保护粘液层；产生代谢激素的神经内分泌细胞和最丰富的细胞类型，吸收细胞。粘膜层覆盖在肠腔上皮表面。稳态期间，共生微生物通过膳食多糖如短链脂肪酸（SCFAs）和表达的微生物分子配体（如脂多糖（LPS））发酵代谢产物的生产对肠屏障细胞发挥作用。他们还通过分泌短链脂肪酸（改变pH和毒力因子的表达）和细菌素控制任何潜在的病原体和病原生物。某些共生微生物具有多糖利用位点（PULs），能够酶解从粘液获取的葡聚糖。这些多糖还可以作为能量来源，通过“食物链”依次地被其他共生菌利用。IgA是固有层中浆细胞和跨越上皮细胞通过胞吞产生的分泌型IgA。IgA诱导后结合共生菌，宿主和共生者在稳态期间创造一个相互反馈的循环。IgA也阻止病原菌的定植和病原生物体的过度生长。(B)当失调时，共生微生物群落变得不平衡，病原生物的极度扩散和病原菌的定植和入侵成为可能。侵袭性鞭毛病原体（如沙门氏菌属），通过以下几种机制逃避共生抗力并获得生长优势，包括利用细菌发酵产物（氢气）和粘膜降解（聚糖）来产生能量。这可能会被称为“病原体食物链”。共生的大肠杆菌通过利用在炎症过程中上皮细胞释放的作为终端电子受体促进无氧呼吸的硝酸根和亚硝酸根离子快速生长。微生物的过度生长与上皮入侵的病原体能诱导增加的免疫细胞在上皮屏障聚集生长（包括分泌IgA的浆细胞）。失调期间，IgA调控的相互机制很大程度上是未知的；然而，IgA生成或者功能缺陷型可能导致肠道功能失调。

物以及宿主粘膜层复杂的碳水化合物。拟杆菌表达的酶类在多糖利用位点集中起来，共同作用于复杂碳水化合物的分解，并以此为能量来源。厚壁菌也擅长于多糖发酵。这些活动有利于这些门类的细菌在结肠定植。共生的微生物已经进化到可以有效利用多种来源的糖类（多糖），包括饮食和粘膜层。饮食中的糖类经过微生物发酵产生短链脂肪酸（SCFA）等代谢产物。饮食中糖的波动和微生物对多糖的选择性偏好无疑会通过物种竞争创造一个多变的、不同种类构成的微生物区系。例如，改变膳食纤维含量24小时后观察微生物菌群变化，更多的抗性植物淀粉的消耗导致厚壁菌门数量的增加，如直肠真杆菌、布氏瘤胃球菌和罗氏菌属。类似的情况也出现在欧洲和非洲儿童的联合研究中，当他们摄食高纤维食物后，可消耗多糖的拟杆菌明显增加。总的来说，影响微生物群落

组成的主要因素是宿主相关的因素。当无菌小鼠体内移植入其他物种的菌群，它们选择一个更相似于小鼠肠道菌群的组成，而不是供体物种的菌群。



在哺乳期间，共生菌之间对可用营养物质的争夺就开始，这提供了低聚糖的主要来源，导致早期大量的双歧杆菌增殖。最近在小鼠上的一项研究表明，这种在生命早期对乳寡糖的竞争对微生物的组成具有长期影响，并潜在影响成年期葡聚糖硫酸钠（DSS）诱导的结肠炎的易感性。然而，其保护个体的特性或功能没有被发现。共生微生物也可以通过“食物链”互惠互利，其中某些物种可能依赖于其他部分降解物或代谢产物。例如，最近的研究表明，多形拟杆菌和直肠真杆菌共同移植到无菌小鼠，产生的一组多糖降解产物本质上不同于经历单一定植的小鼠产生的。这表明这两种细菌通过食物链机制相互代谢作用。事实上，多形拟杆菌是主要的短链脂肪酸乙酯的生产者，可由厚壁菌门的另一名成员普拉梭菌作为主要的碳源被消耗。此外，多形拟杆菌表达多糖利

用位点酶，可以利用某些来自粘膜但缺乏途径来利用它们的多聚糖，如海藻糖，让其他未知的共生菌从这个营养源获取养分。有趣的是，最近已表明拟杆菌的成员可以包裹这些酶到细菌膜外囊泡，用来分解多糖供远离产生位点的其他细菌生长。

虽然任何食物的成分都可影响细菌的组成，但仅仅将饮食作为菌群多样性或其个体之间变异形成的主要原因，未免过于简单化。其他宿主遗传因素（尚未确定）和免疫因素同样在菌群建立过程中起作用（即靠近上皮屏障/粘膜免疫系统竞争有效作用位点）。存在于食糜（肠腔）的微生物和穿过肠道的微生物（即，乳酸杆菌和肠球菌）以及存在于粘膜层内侧与宿主粘膜密切接触的屏障相关微生物（即毛螺旋菌科和瘤胃菌科）有重要的功能区别。可以推测，这两类微生物种群在调节肠道屏障功能方面发挥不同的作用。关于屏障生存

竞争最近的证据是由Lee等人使用结肠最丰富的共生菌属之一的拟杆菌属来证明共生菌群存在定植饱和和位点。在无菌小鼠中，拟杆菌属达到一个特定的饱和水平时会抑制同一种细菌的增殖。然而，其他细菌物种可以有效地定植在这些同种小鼠中。这项研究表明，一个有限的和非动态的栖息地适用于任何指定的拟杆菌属。重要的是，这种饱和现象并不普遍，如大肠杆菌就没有表现。这一效应依赖于一个被称为共生定植因子（CCFS）的新的拟杆菌基因簇，它们从饮食中的糖或宿主粘膜多聚糖获取多糖，并在宿主上皮细胞紧密连接中表达。反过来，这些基因允许在上皮屏障定植并且通过隔离定植因子的营养源抵抗微生物的干扰，如抗生素和致病性感染。这份报告假设所有细菌和宿主之间的相互作用是必然动态的，显然是非同寻常的理念且有悖常理的。

最近的一项以人类作为受试者的研究，

试图从实验观察到的共生竞争的角度看，发现人类有三种菌型存在。一型是定义为微生物的一种特征组分，类似于在其他的个体中基于现存的相对丰富的某些可检测物种组成的群体。基于39个人的粪便样品的研究，作者认为，依据微生物属分类情况，健康人的微生物菌群可以分为三个亚型，特别是高丰度的拟杆菌，普氏菌属或瘤胃球菌属。但这对于任何特定地区的人机体微生物来说都是不明确的。然而，人类微生物组计划使用一个更大的、更全面的数据集（在242名健康成年人15 - 18个身体部位取样达三次，来自16S rRNA基因和超过3.5 TB的宏基因组序列产生的5177微生物遗传图谱）表明，肠道微生物可能存在多个不同个体的连续同一体而不是三个不同的亚群。

微生物的组成是多样的，可变的。在生命的早期通过环境因素和共生互动决定的生态

演替过程和不同的宿主因素产生的。在微生物选择主要的影响因素是由宿主通过局部的微环境、营养的建立，以及病原菌和共生菌的免疫反应决定的。另外，研究通过评估随着时间推移同一个体肠道微生物的组成，对我们进一步理解菌群的正常变化对疾病的影响是有用的。

对病原菌的共生抑制

微生物群其中一个主要的功能是阻止病原菌（如沙门氏菌、志贺氏菌）的入侵和刺激特异性共生菌（如大肠杆菌）过量表达引起炎症反应。一些固有微生物群的细菌（称为病理微生物），在遗传性易感宿主或菌群已遭到破坏的宿主（如通过抗生素）会有潜在的炎症反应。这些病理微生物过度生长可导致病理性免疫反应，而不是肠上皮入侵或全身扩散。例如，经抗生素治疗的小鼠，肠道菌群数量减少，固有大肠杆菌扩张并通过激活炎性体诱导

产生病理性炎症。目前固有共生菌群和外源性病原菌之间精确的分子学差异尚未阐明。由于个体之间的微生物群和病原菌携带状态的多样性，在纯粹的共生菌和纯粹的病原体之间可能存在一个病理微生物谱。

然而，共生菌群在处理病理微生物和病原菌引起的炎症时具有相似的机制。这些机制包括竞争有限的养分和上皮粘附位点，同时伴随着抗菌因子的产生，如特定的短链脂肪酸和细菌素。特定的共生细菌（包括梭菌属的成员）产生短链脂肪酸，能改变局部肠道的pH值，从而预防小鼠肠道病原菌的生长。Fukuda等人最近的研究表明，在小鼠体内，双歧杆菌的代谢产物醋酸能有效地抑制肠出血性大肠杆菌O157:H7的生长和志贺毒素易位到血液诱发的致命性伤害。丁酸盐，另一种重要的由碳水化合物发酵产生的短链脂肪酸，能抑制体外培养的沙门氏菌毒

力因子的表达，包括位于沙门氏菌毒力岛1（SPI1）的基因。细菌素是一系列专门抑制相同或密切相关的不同菌株细菌菌种的细菌毒素。例如，在厌氧液体培养中，共生的大肠杆菌产生的细菌素可抑制致病性大肠杆菌O157:H7菌株的生长。

在保持内源微生物群落的稳定性方面，对营养物质的竞争也很重要。例如，体外实验证明，共生的大肠杆菌与人类致病性大肠杆菌菌株在关键碳水化合物代谢方面存在竞争关系。此外，柠檬酸杆菌，一种模拟人类粘附和消除细菌致病性的小鼠大肠杆菌，单个定植在无菌小鼠体内时不能被消除，但最终会在普通饲养的小鼠肠道的竞争中失败并排出体外。Kamada等人怀疑这一机制可能控制着共生抑制。他们发现柠檬酸杆菌最初正调节毒力因子（Lee基因簇）是正常小鼠生长所需，无菌小鼠则不需要。这些毒力因子

使其附着在那些碳水化合物分子上并生长，类似于共生菌群。然而，最终这些病原体在这些碳水化合物利用的竞争中被迫被微生物击败，并被从肠道排出。

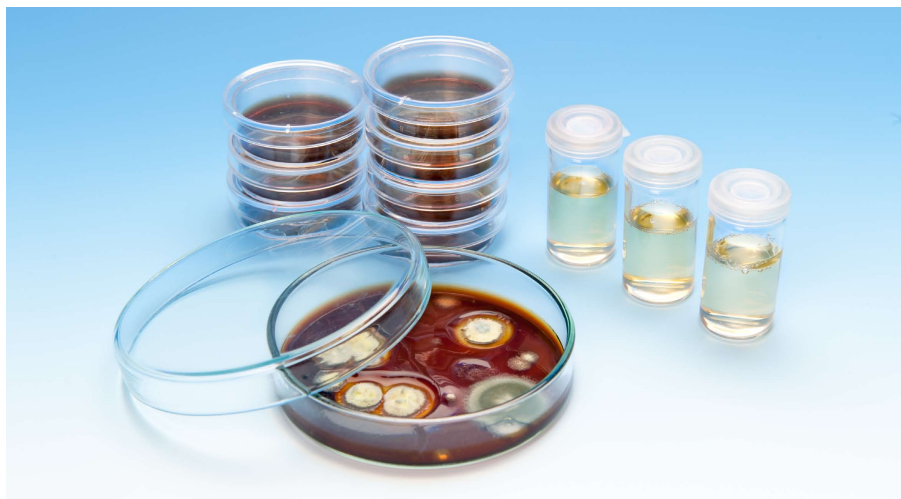
关于健康最有力的证据是平衡微生物菌群控制病原体的入侵。通过给小鼠或人类抗生素治疗，导致三类已知的肠道病原菌：沙门氏菌、难辨梭状芽孢杆菌和耐万古霉素肠球菌（VRE）增殖并定植进而破坏这种平衡。通常在肠道完整、微生物菌群平衡条件下，这些病原菌很难在肠道定植。有趣的是，类似的概念出现在某些易感宿主的固有共生菌。Ayers等人最近证明小鼠含有多重耐药内源性大肠杆菌。随着广谱抗生素对微生物的破坏，这种大肠杆菌迅速扩张。作者表明，如果上皮细胞屏障被破坏，这种扩张在共生的情况下存在系统传播和感染性休克的风险。其它研究表明，在共生细菌导致小

鼠溃疡性结肠炎模型中，已经观察到病理微生物增殖并引起慢性肠道炎性疾病，包括多形拟杆菌、肺炎克雷伯氏杆菌和奇异变形杆菌。有趣的是，这些研究没有观察到固有的大肠杆菌具有多重耐药性或引起炎症。

肠道的微生物菌群利用多种机制（包括分泌可溶性因子和竞争营养）抵抗各种条件

致病菌入侵和病理微生物的增殖。然而，一些病原体已经进化出一些机制来破坏机体，以便在宿主体内定植。

注：上述内容参考自“Host – microbe interactions shaping the gastrointestinal environment” Trends in Immunology



研究进展

改变自我——抗生素对食用动物微生物菌群的影响（II）

食用动物中抗生素的耐药性

抗生素对食用动物肠道菌群的显著影响已成为驱动抗生素耐药菌及其亚种进化的一种可选动力，这一点已得到论证。然而，抗生素耐药性并不是起源于农业生产中抗生素的应用。抗生素耐药性是一种古老的细菌特性，在人类农业发展开始前数千年其就存在于土壤细菌中（土壤中耐药基因组）和参与相关活动的质粒中。Aminov 和 Mackie通过系统发育分析推断，自然产生的抗生素——红霉素、万古霉素和某些青霉素及四环素有多样抗菌谱系。环境细菌是抗生素耐药基因最近的祖源，该耐药基因在兽医及人临床上

被发现，在食用动物上普遍存在。

动物饲喂抗生素后，耐药菌很快会出现；这与人临床分离的耐药菌相似。1951年就有研究报道，饲喂火鸡链霉素，产生耐受该抗生素的大肠杆菌。给鸡只饲喂金霉素不久就发现，鸡只携带耐受金霉素的粪肠球菌菌株。

饲喂抗生素的动物体内或其周边环境耐药菌的多样性和普遍性也增加了。H.W.Smith估计饲喂抗生素18年后，英国猪群中多数大肠杆菌都成为四环素耐受菌。耐受四环素的乳酸杆菌和肠球菌在饲喂该抗生素的猪体内也出现了。Tadesse研究团队对

1962–2002年间从人、牛、鸡和猪上分离的大肠杆菌进行回顾性研究分析，结果发现试验所涉及15种药物，其中11种耐药性显著增加；所耐受药物包括氨基青霉素、四环素、卡那霉素和磺胺类药物。动物体内大肠杆菌对庆大霉素、卡那霉素及甲氧苄啶、磺胺甲恶唑耐受性增加，这比人体内大肠杆菌更普遍。

最近荷兰有关农田土壤的分析表明，前抗生素时期（1940年代）到2010年耐药基因水平是上升的。早于抗生素应用之前所收集培养物中的人肠杆菌包含缺乏耐药基因的接合质粒，现在普遍存在的耐药基因发生转移这一迹象未发生演变。

抗生素与动物肠道菌群的演变

抗生素对细菌数量或菌落的影响与抗生素的浓度有关。动物使用的抗生素治疗剂量是确定的，并要达到抑制目标细菌所需的浓度。然而，亚抑菌浓度抗生素经常在实际中使用。有目的或无意地使用亚抑菌浓度抗生素是基于该抗生素能否穿过生物膜或渗透入小生境。哪种共生菌、有多少细菌能耐亚抑菌浓度抗生素，这点还不明确。这是由于肠道远端小生境取样和低含量组分的检测从技术角度看很有挑战。不过，任何剂量的抗生素都有可能在内体特定区域形成亚抑菌浓度。事实上，著名的微生物学家H.W.Smith很早就有个重要发现，他比较抗生素治疗疾病与抗生素促生长应用后发现——用抗生素治疗临床疾病或是把抗生素用作添加剂，这两者所导致的耐药菌株产生没有本质不同；用作临床治疗的抗生素强度大但时间短，用作饲料添加剂的抗生素强度小但持续时间长。抗生素变革带来了抗生素耐

药性的演变。

抗生素耐受基因的系统发育分析和细菌基因组分析都表明，基因水平转移是宿主（特别是肠道）相关细菌广泛传播和耐药基因快速分布的基础。抗生素亚抑菌浓度被证实诱导抗生素耐受基因的转移，例如植物乳杆菌中红霉素、多形拟杆菌中四环素的转移。

基因水平转移不仅限于细菌菌株间的交换。抗生素耐受因子的属间转移在火鸡和猪上已得到试验证明。研究发现，从鸡上获取不同属革兰氏阳性菌的几种菌携带I类整合子，传统认为该整合子是革兰氏阴性肠杆菌耐药性相关的遗传因子。肠道细菌基因在不同种类菌种间水平转移存在障碍的假说似乎已被消除或降低。这可能归因于紧密相邻的多种细菌密度高，包括互生代谢增效剂间的交换。

基因水平转移的其他介质是噬菌体和基因转移介质。猪和小鼠上宏基因组学研究结

果表明某些口服抗生素会增加肠道噬菌体活动。氨苄青霉素、青霉素、环丙沙星和卡巴氧均可以调节噬菌体活动，包括抗生素耐受基因的转移。研究表明，链球菌中 β -内酰胺可使细胞壁变得脆弱，外源噬菌体溶菌作用增加。环丙沙星诱导梭状芽孢杆菌的原噬菌体，卡巴氧诱导大肠杆菌、鼠伤寒沙门氏菌的原噬菌体，还可诱导猪痢疾螺旋体的类噬菌体的基因转移介质。

前噬菌体和基因转移介质诱导的一个不良结果是基因转移，这会促进抗生素耐受基因的转移和噬菌体的演变。

除了基因转移的即时效应，抗生素亚抑菌浓度对细菌数量的进化有影响。这是由于增加突变率和有益突变的非致命、选择性压力。这一结果可看作是细菌种群的多样性和对多种药物耐受的选择，均得到绿脓杆菌试验的确定。

另外，大多数未作研究的细菌亚种水平上的多样性似乎存在于肠道菌群中，高通量

的DNA测序技术检测不到。

亚种多样性在基因转移过程中得到加强，这使得细菌能够适应其生存环境并侵入环境。肠道细菌从共生菌到病原菌都表现出亚种的差异延伸至抗生素耐受性这一方面，抗生素耐受基因重组（镶嵌现象）的演变也有助于肠道亚种多样性。

抗生素耐药性的持续作用

抗生素耐受菌存在并稳定持续存在环境中，包括动物肠道生态系统。甚至减少抗生素使用的农场中动物不断出现耐药基因。对于耐药性的持续作用有多种解释。其中包括细菌亚种多样性，健康基因群的共同选择，亚抑菌抗生素浓度对基因水平转移的刺激作用。共生细菌耐药性的持续为动物细菌性病原体 and 来自动物通过食物传播人上的病原体产生一个储备，以便在选择性压力下获得耐药基因。此外，农场动物上的耐药菌传播到

环境中。环境为细菌提供了一个由不同来源转变为农场、人体混合来源。耐药基因在环境中的持续和传播使得决定抗生素耐受性传播方向所作的努力变得复杂。

抗生素对肠道菌群的间接影响

健康的菌群对宿主健康相当重要，抗生素的使用影响菌群的贡献。抗生素对共生生物的破坏会移除保护屏障，使得宿主中病原菌特别是摄入的病原菌容易定植。广为人知的受抗生素破坏的定植抗力的例子是头孢菌素诱发的艰难梭菌感染和针对沙门氏菌的链霉素诱导鼠类模型。慢性艰难梭菌感染会影响健康研究对象排泄物中结肠菌群数量。尽管毛螺菌科可能起到重要作用，人的对抗生素敏感、与艰难梭菌拮抗的共生菌尚未被鉴定。鼠肠道菌群与人类艰难梭菌不同，会被链霉素针对性破坏以便创建一个血清型鼠伤寒沙门氏菌感染模型。在这个模型中，挥

发性脂肪酸达到盲肠pH值时，可认定其能够抑制沙门氏菌。无论这些起保护作用的物种引起定植抗力的作用机制都未得到充分研究。一般来说，直接效果（微生物间通过化学、分子手段对生境或生态位竞争）、间接效果（宿主免疫抑制或免疫反应）或两者结合都会涉及到。

除了肠道菌群失衡外，抗生素亚抑菌浓度引发多种针对菌群自身的非预期效果，这些效果要优于耐药基因转移和演变。这些效果至少在形态学上的作用得到肯定，而且数年之后更是得到确认。基因表达试验揭示了大多数抗生素（包括利福平、红霉素和四环素）在亚抑菌浓度水平可调控细菌的基因表达。此外，毒力基因是他们中的一员，在病原菌中通常可发现可由抗生素亚抑菌浓度正向调节。四环素和喹诺酮在血清型鼠伤寒沙门氏菌上，托普霉素和四环素在铜绿假单胞菌上的试验研究都表明了这一点。

抗生素应用的新阶段

农场管理措施促进了抗生素在农用牲畜上的应用。对抗生素间接影响的关注，特别是环境中抗生素耐受基因的进化、传播和持久性逐年增加。很多国家食用动物上限制以促进生长为目的而使用抗生素，美国也建议这样做。合理使用抗生素包括兽医和医师要了解其间接影响及其使用的效益分析。抗生素的替代需要更多的科学实验以应对传染性细菌疾病。农业领域和人类健康领域抗生素有效替代物的研发应用这一国家战略应被加强。

微生物水平上抗生素促生长机理的研究进展很少，特别是后肠发酵的动物。这可能是由于肠道菌群的复杂性和动物生产性能测定的局限性以及动态肠道菌群的影响。总DNA、RNA、蛋白、代谢物和细菌组学分析技术的应用将可在肠道局部范围“观测”菌群的活动。例如，高通量分析多种抗生素对人类排泄物中微生物的影响显示受损细胞数量增加，

活性细胞数量不变，表明在大肠中微生物派生的小分子和细胞的周转量是相对增加的。厚壁菌门比其他细菌更易受抗生素影响，这表明大肠细菌的食物链中多糖的初级发酵（拟杆菌）仍发挥功效。除了抗生素对细菌内部营养素交换的潜在影响外，原噬菌体的抗生素诱导直接作用于微生物养分循环，这也需要进一步的研究。肠道微生态及抗生素促生长机制的深入了解会有效引导选择的出现。其他领域在这一问题上出现的一些讨论及提供的数据也许会进一步印证这些观点。

也许理解和控制肠道菌群生态学以改善食用动物健康的最大限制是我们对这些重要参与者及其贡献方面的知识太有限了。但是这些年我们掌握了多少相关知识呢！传统基于培养基的分离和特定肠道菌的特性研究技术为现代、大规模普查和功能分析提供了研究基础。通过检测动物和人类肠道中不同的、有待验证的可培养微生物类群，分子技术揭示了基于细

菌培养技术方法的空缺与局限。最近将细菌培养与分子技术的优点相结合研究显示，人类肠道中有174种新细菌种群。还需要运用细菌培养区分未知细菌和基因的功效。结合现代技术是强有力的对策，可弥补我们对于动物肠道菌群知识的空白；当我们在食用动物中开展抗生素的新应用时，更多、更深入的各学科研究方法将是必不可少的。

注：上述内容参考自 *Altered Egos: Antibiotic Effects on Food Animal Microbiomes*. *Annu. Rev. Microbiol.* 2014(68).





专家观点:

动物是与微生物的共生体，例如，一头猪体内有 10^{11-12} 真核细胞和 10^{12-13} 原核细胞，所以真正的动物营养应该是真核营养加原核营养。消化道微生物有500-1000种，基因组比人类基因高100倍，消化道微生物又称为被忽略的器官。目前动物营养研究存在三个黑箱子：宿主营养代谢调控机制及与遗传互作；微生物结构、代谢及与宿主的互作；营养结构及其组合效应。

饲料科技不但要重视营养水平，更要重视营养源；营养源差异的本质是化学结构及其被宿主和微生物利用程度；不少添加剂的作用与调节肠道微生物有关，开发微生物生态制剂必须立足微生态平衡；营养平衡的本质是科学解决宿主与微生物需求的问题；切忌以传统或人为观念来认识和处理营养问题。

—— 陈代文 四川农业大学副校长室

第三届动物免疫营养与健康养殖高峰论坛 南京

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

Symbiotic
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