

让肠道告诉你...

都润肠讯[📡]

都润肠道健康研究中心主办

抗生素的应用及对正常菌群的影响

来自人类微生物菌群的小分子

24

第二十四期

dorun

Int'l Bio Tech Net

contents



03

基础理论:

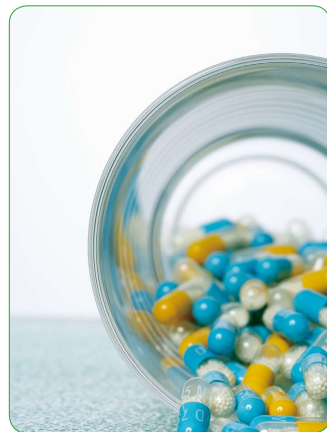
抗生素的应用及对正常菌群的影响



08

研究进展:

来自人类微生物菌群的小分子



14

热点透视:

中国抗生素新危机

基础理论

抗生素的应用及对正常菌群的影响

抗生素作为药物在全球范围大量应用已有70多年。在很多国家，抗生素每年的用量超过1单位/公顷。2010年使用量最大的7个抗生素品种的消费量约为700亿支，即全世界成人和儿童人均消费十几支，而且抗生素消费量似乎每年都在增长。抗生素使用量的大小至少有一部分是基于健康专家及公众对抗生素的认知情况——普遍认为抗生素是十分安全的。一些轻微的、有限的问题如皮疹和药物反应，还有一些医生在功能性层面认为是严重但是很少有副作用，我们大多数情况下认为这些风险近乎于零，而不考虑其在药物使用中的影响。耐药性的代价是客观存在的，但是因为其主要是影响群体而不是接受药物治疗的个体，避免耐药性通常不会影响临床诊断。父母认为药物是安全有效的，会让生病的孩子接受药物治疗，而不是担心这一次具体的治疗过程会影响人的健康，医生也支持父母们的做法。

然

而本质上讲，这种绝对安全的观念是虚幻的。当用抗生素用于病人或动物不久，农民发现在家畜饮水或食物中添加低剂量的抗生素会提高动物的生产性能，越早使用体现越明显。这一发现提供了一个线索，即抗生素影响机体代谢过程。抗生素因为其促生长效果得到广泛地应用，因此增加了农民的收益。但是这个持续了几十年、世界范围的“试验”在人类健康方面给了我们什么呢？给孩子们们在早期使用抗生素来治疗严重（不常见）或轻微（常见）传染病，这是否会影响他们生长发育过程中的一个关键时期？这种可能性是存在的。

近些年，科学家很多一致的研究结论揭示了这个问题。针对幼龄儿童的观察、临床及流行病学研究表明，发育期儿童接触抗生素与一系列疾病（包括肥胖症、1和2型糖尿

病、炎性肠疾病、腹部疾病、过敏及哮喘）患病风险的增加存在联系。试验模型证实了这种联系不仅是相关而且有因果关系。小鼠试验发现，通过使早期微生物组发育紊乱（通常引起菌群品种及多样性损失）导致代谢紊乱，进而影响肥胖、骨骼发育和免疫功能发育。

很多研究结果表明这种风险在幼龄儿童中更易出现。但是从儿童出生最初2年恰恰是人均抗生素使用量最多的时期。抗生素效用在人体是累积的是个新的观点，流行病学和试验数据都支持这个观点。有一种假说——抗生素的使用会导致物种灭绝，特别是对数量较少的类群，而这些类群都具有重要的代谢功能。尽管不是所有病人或整个治疗过程都会发生这个情况，这个问题对单一功能的类群相当重要。因为每个人都是从母体遗传得到微生物组，另外有个假说是影响微生物

组环境因素（包括接触抗生素、食物）存在世代间的累积效应。因为这些都很有意义，所以我们需要认真地评估这些假说。

抗生素对健康保健至关重要。很难想象当需要使用抗生素时却没有其保护作用的最佳健康状态是什么样的。然而，从业人员在制定治疗方案时却没有充分考量抗生素使用的生物学代价。对抗生素治疗是否完全无风险的认知差异也许会导致不同地方医生们使用抗生素概率的巨大差异。了解到治疗过程的生物学代价后就需要控制抗生素的使用量。我们必须清楚的了解真正的代价是什么，这包括特殊抗菌剂对微生物的功效和其对儿童发育的后续影响之间的差异。

我们不能使用广谱抗生素地毯式的对微生物进行“轰炸”，而是需要更多类似激光一样精确针对特定病原菌的方法来研发药物，最小程度破坏机体必需的共生菌群，保

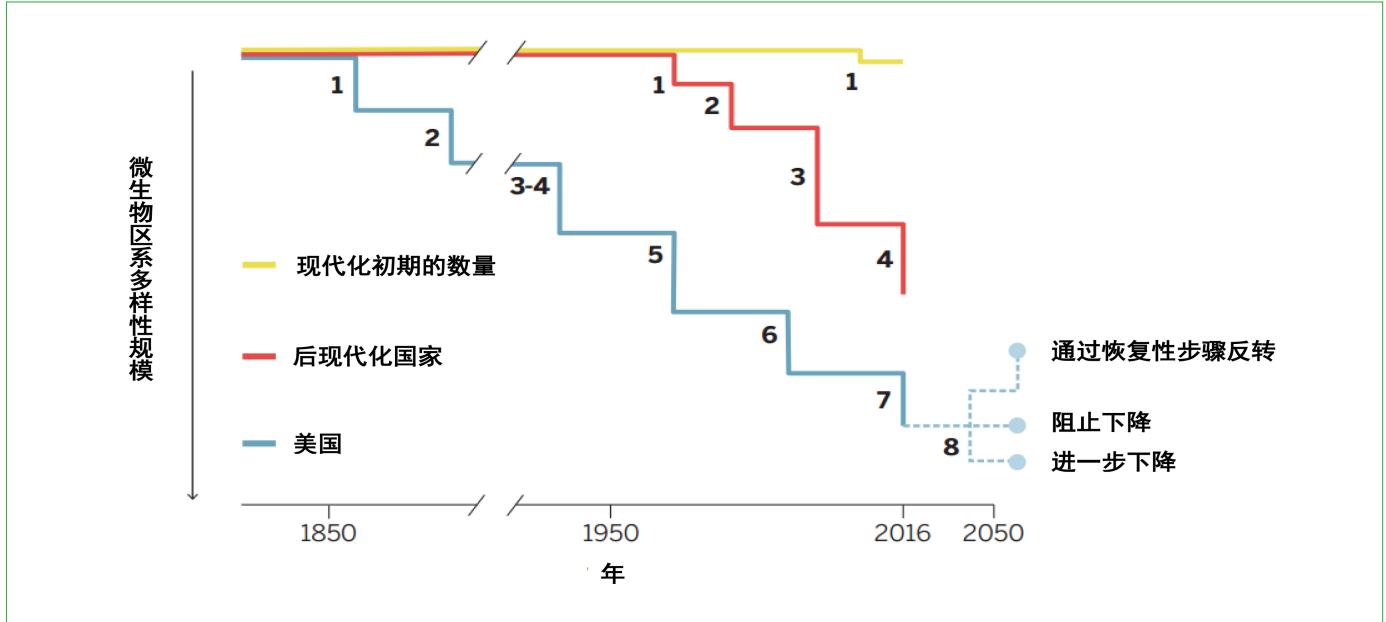
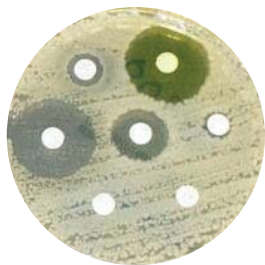


图1, 不同种群微生物区系变化模型

微生物区系多样性的减少在美国早期倡导健康卫生时期就发生了，包括饮用水的过滤和氯化处理，也包括早期抗生素的应用。这个规模是任意选取的，其反映是品种、菌株损失的总量。数字代表从最早期到微生物区系和菌株损失的世代，表明了多样性损失是持续的且有累积效应。每条线表示每个世代内的平均数，其中存在个体的变异，这是基于其初始数量、接触程度和时间。在后现代化的国家，多样性的损失出现的较晚，这反映了发展中国家近些年现代化进程加速对人类微生物区系生物多样性损失的影响。图中所示三条发展轨迹是未来发达国家将出现的。



抗生素对健康保健至关重要。从业人员在制定治疗方案时却没有充分考量抗生素使用的生物学代价。了解到治疗过程的生物学代价后就需要控制抗生素的使用量。我们必须清楚的了解真正的代价是什么，这包括特殊抗菌剂对微生物的功效和其对儿童发育的后续影响之间的差异。

持健康（和发育过程中）微生物菌群结构和功能。基于我们对微生物基因和基因组大量并不断完善知识，更深入的研究应该以研发真正窄谱抗菌剂为目的，抗菌剂针对某一特定病原菌更为理想。这就需要新的诊断方法能够精确并经济的区分特定细菌间的细菌和病毒感染，并能分辨出定植菌和感染菌。宿主的专一性，不同的个体需要更加个性化的方法进行抗菌治疗。缩短疗程是另一个需要更多研究的方法，这就需要在抗菌和附带

损害之间进行复杂的权衡。

经常会有这样的例子，儿童必须要用抗生素进行治疗，但症状却得到缓解。我们应该将每个孩子的粪便样本保存下来，这样我们用治疗前的菌群来找出每个抗菌过程？或者通过研究使用抗生素前后的菌群，我们能够确定这个孩子体内一些关键有机物并进行替代，进而以具有良好特性的标准菌株作为处方药来使用，这是不是今后益生菌应用管理的适当方式？

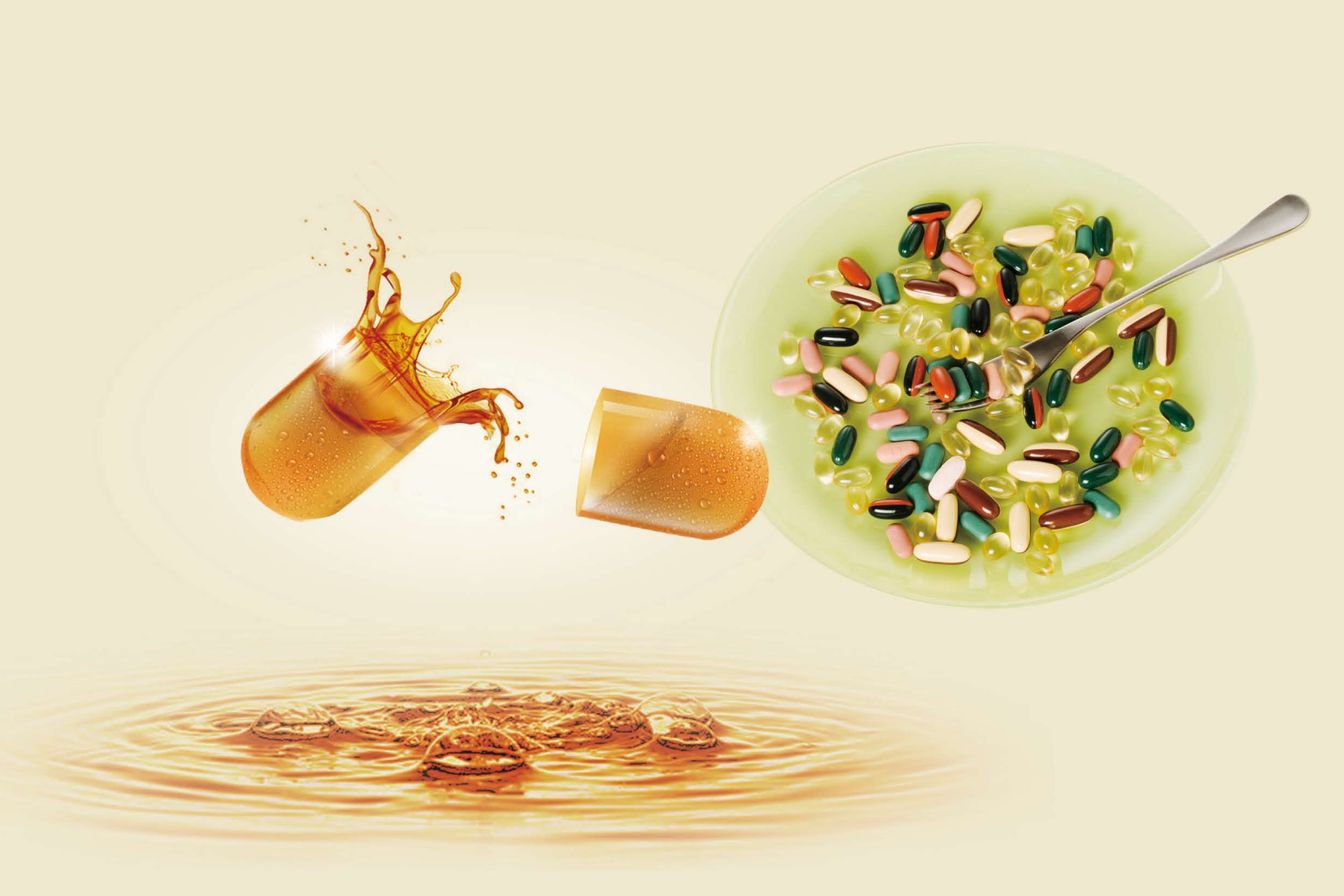
我们还了解到一些药物以我们未期待的方式影响微生物组。例如，广泛用于治疗II型糖尿病的二甲双胍对微生物数量有重要的影响。二甲双胍会影响短链脂肪酸代谢，决定了药物的效果，而不是直接影响组织，这可能是二甲双胍抗菌效果的体现。然而，因为抗生素在全球儿童上的实际应用及抗生素的使用效果，特别是针对细菌有很强的选择并能形成菌群结构，所以没有一种药物像抗生素这样重要。在生命后期，抗生素可能会

导致代谢疾病、肿瘤疾病以及产生耐药菌的风险。

抗生素的其它两个效应是生态菌群和未来个人健康的代价，这两方面都由抗生素过量使用所导致。首先，我们必须控制这些滥用行为，但是缓和行为只会稳定局势而不能扭转可能已逐步与社会经济发展不利的状况。最终，我们可能需要恢复生物多样性，生物多样性的缺失是多个世代使用抗生素所产生的结果。我们的目标应该是恢复原状，使用益生菌或同时使用益生元素来替代已经缺失和（或）灭绝的能调控关键发育途径物种和菌株。这一有关人类健康重要的科学前沿问题还需要更深入地研究。

注：上述内容参考自“Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome” Science, April 2016, 352(6285)







两大不同领域的融合使人有兴致研究从人类微生物组中发现小分子物质的功能。首先，基因组学指导天然产物的使用促使人类微生物基因组中多种生物合成基因簇的意外发现。其次，微生物研究界正在从“那是谁？”到“它们在做什么？”的转变，强调在分子机制水平理解微生物与宿主之间的相互作用。这个融合已经引发了对微生物与宿主及微生物之间相互作用介质的共同关注，其中包括微生物来源的小分子。

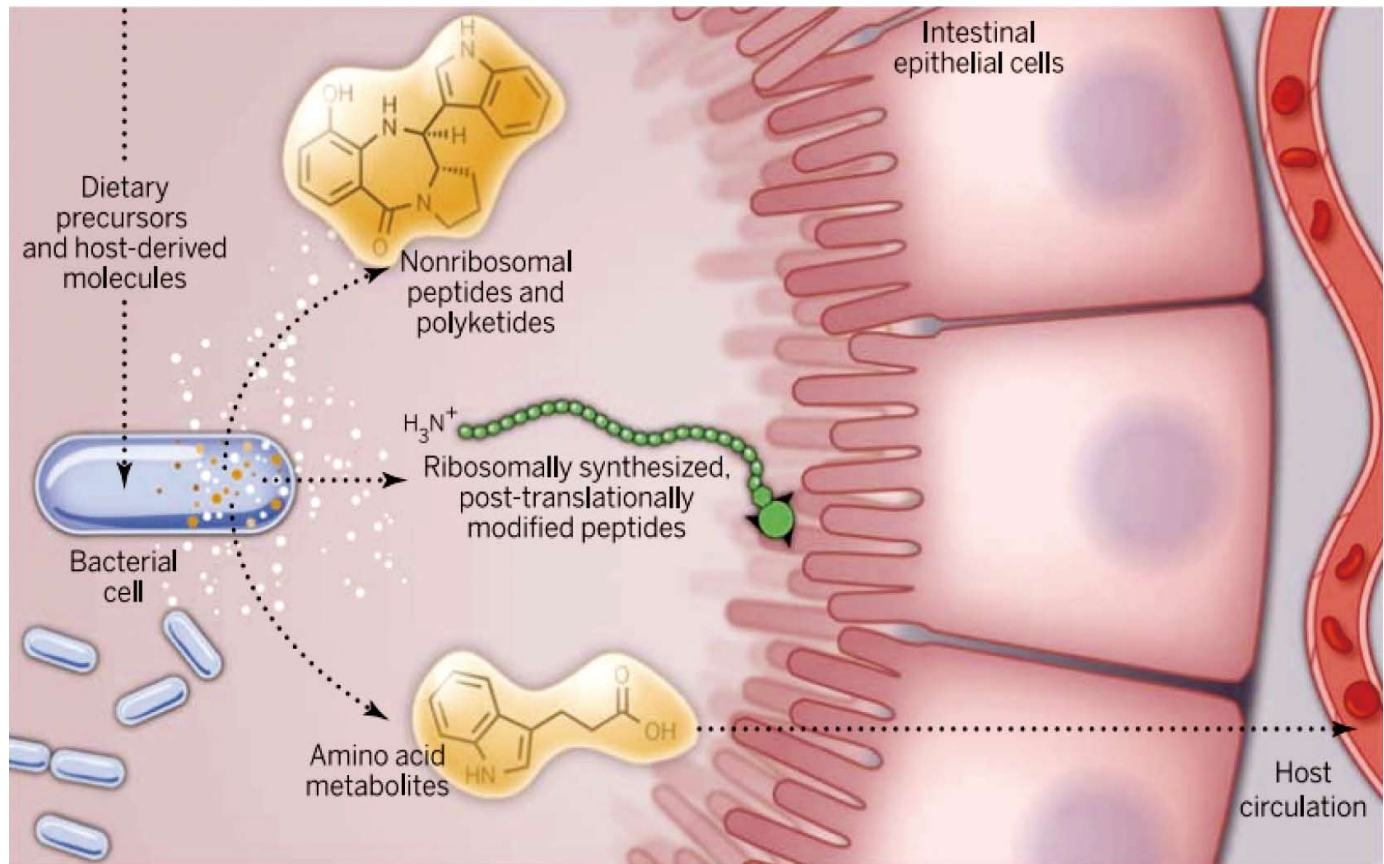
研究进展

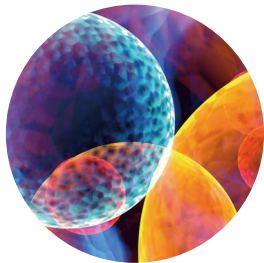
来自人类
微生物菌群的小分子



许多小分子被认为是由人类微生物菌群产生的。微生物来源的核糖体合成，翻译后修饰肽（RiPPs）包括广泛分布的羊毛硫抗生素和小菌素；这些分子有窄谱的活力是近缘物种之间相互作用的假定介质。另一个值得注意的是RiPPs，是大肠杆菌耐热肠毒素，一个鸟苷酸环化酶2C激动剂，从最近批准的胃肠动力药物利那洛肽中获得。少量氨基酸代谢产物是由微生物合成的，但它们在差异较大个体之间以非常高的水平产生的（例如，硫酸吲哚酚在10至200毫克/天）。肠道细菌将普通的膳食氨基酸转化成不同的终产品，如色氨酸硫酸吲哚酚，吲哚丙酸和色胺，这表明，同样饮食人类的不同肠道定殖菌会有不同的肠道代谢谱。微生物产生的寡糖不同于其他天然产品，因为它们

是细胞相关的（不易扩散的），有更多生物合成基因位点存在。





小分子介导微生物与宿主和微生物与微生物之间的相互作用。人类微生物菌群中的共生生物产生许多具有同样多样化目标的不同小分子，可以加剧或调节宿主的免疫反应和其他生理功能。

杆菌多糖的例子表明寡糖可能不是简单地发挥结构的作用或介导粘附；相反，它们可以参与在高度特异性的配体-受体相互作用中产生免疫调节。同样，糖脂 α -半乳糖和分枝菌酸可以在免疫信号中发挥作用。最突出的微生物源性萜类化合物是在宿主胆汁中的胆酸和鹅脱氧胆酸的微生物转化产物。这些次级胆汁酸在肠道中可以达到高浓度（mM），且在个体之间的组成有很大不同。几种典型的病原体毒力因子是来自非核糖肽（NRPS）和聚酮化合物（PKS），但很少有人知道NRPs和PKS来自共生菌群。最近一项研究确定了来自人类微生物菌群中已测序基因组上的14000个生物合成基因簇。其中3118个存在于美国国立卫生研究院人类微生物组项目的752个元基因组序列样本中的一个或多个。超过10%的机体起源部位样品的基因簇几乎都是未知的，提示了我们下一

步的研究应该识别它们所编码的分子并研究它们的生物活性。

展望

面对这个领域有两个重要挑战。首先是要对小分子进行区分。在成千上万微生物产生的分子中，要辨别哪些在某一生理浓度表现出关键表型。其次，要分辨哪些实验系统适用于测试复杂环境中的一个单独分子的活性？应对这些挑战将需要开发新的计算和实验技术，来识别生物合成基因和预测结构及其生物活性目标的能力，以及模拟无菌小鼠体内定殖的菌群系统，这个系统与仅由生物合成基因簇存在或不存在的系统是不同的。

注：上述内容参考自“Small molecules from the human microbiota” Science, July 2015, 349(6246)



热点透视

中国抗生素新危机

耐药性致病菌的出现，已经成为了全球性的公共卫生危机。在中国，一个新的危机正在浮出水面：抗生素污染了食品和饮用水。此前人们已经在居民家里的自来水中检测到了抗生素，城市用水也出现了多种类型的抗生素残留，包括氟喹诺酮类药物（广谱抗生素，一般只用来治疗严重的细菌感染）。抗生素残留也存在于人们的食物中，包括猪肉、水产品、蔬菜和牛奶。举例来说，上海FDA发现7.7%的水产品因为抗生素残留不适合人类食用。蔬菜样本也检出了抗生素，特别是使用粪肥的作物。另有研究表明，来自我国十个省份的原料奶样本中，47%抗生素残留呈阳性。



现新抗生素危机主要有三个原因。

首先，我国的抗生素产量和消耗量都是最大的，每年抗生素用量达到约210,000吨。抗生素被滥用并排放到环境中，污染了作物生长的土壤和提供饮用水的地

下水、河流（比如长江）。

第二，农业和畜牧业的抗生素残留，是食品中出现抗生素的一个重要原因。我国大约97,000吨的抗生素（占抗生素总量的46%）用在畜牧业，旨在预防疾病和提高产量。这

种抗生素滥用除了导致肉类污染，还使每年29,000到87,000吨抗生素出现在牲畜粪便中。这些粪便被用作农作物的肥料，结果这些农产品也被抗生素污染。第三，目前对于抗生素的生产、使用和丢弃还缺乏有效监管。举例来说，之前有抗生素生产大厂被发现秘密排放含有抗生素的污水，使附近河流的抗生素浓度比未污染河流高一万倍。

虽然目前这一危机还处于早期阶段，但亟需人们采取有效措施加以控制。控制抗生素污染的源头很重要，比如说可以禁止畜牧业中的非治疗性抗生素使用，以及任意排放含有抗生素的污水。我国需要提高规章制度的执行力度，建立更有效的系统监控和评估食品药品的安全性和副作用，增强禽兽疫苗接种以减少动物饲料中的抗生素使用。

注：上述内容参考自“Antibiotics crisis in China” Science, June 2015, 348(6239)



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