

让肠道告诉你...

# 都润肠讯

都润肠道健康研究中心主办

27

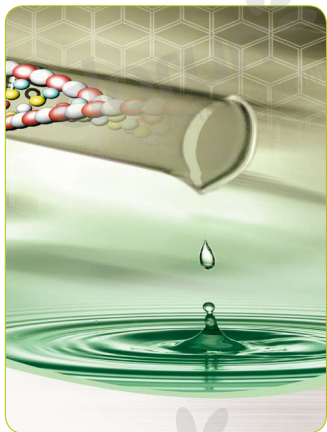
第二十七期

## 肠道菌群和宿主健康 (I) —— 菌群组成和饮食调节

抗生素的使用对肠道微生物菌群影响的研究进展

dorun  
for the real health

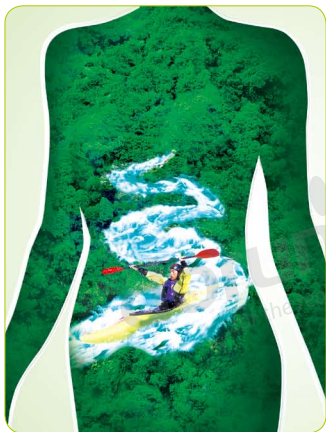
# contents



03

基础理论:

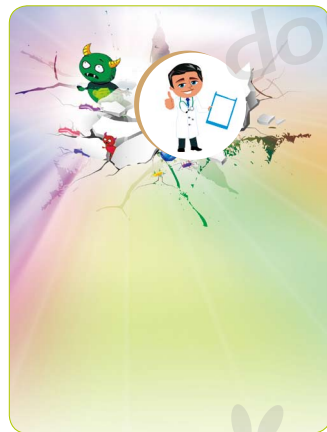
肠道菌群和宿主健康 (1)  
——菌群组成和饮食调节



10

研究进展:

抗生素的使用对肠道微生物菌群  
影响的研究进展



14

专家观点:

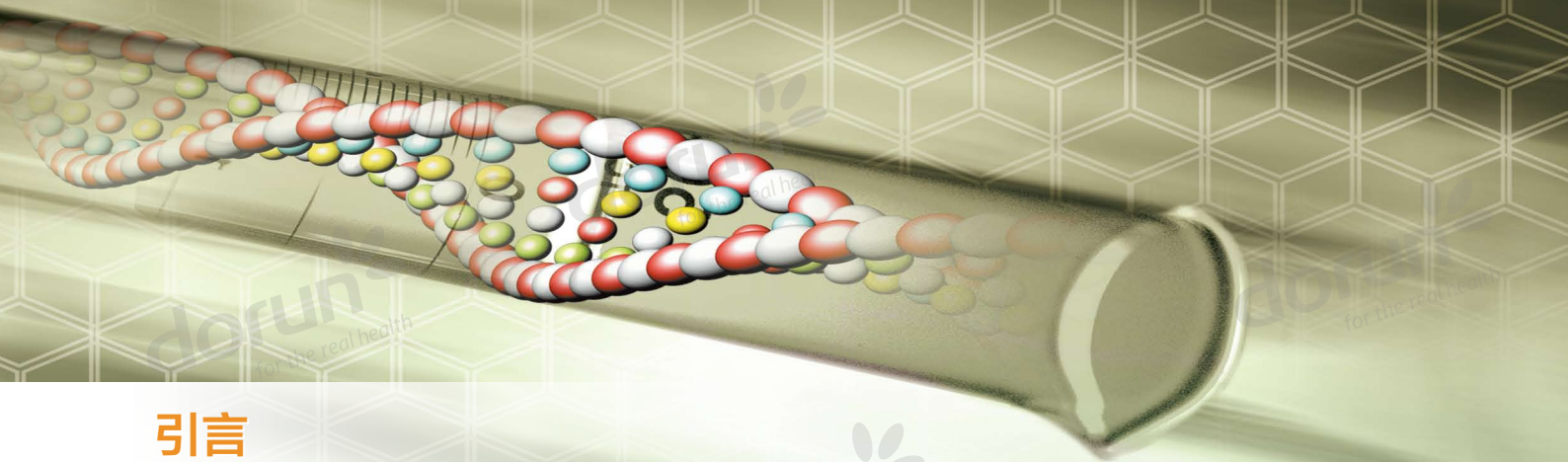
# 基础理论

## 肠道菌群和宿主健康（I）

### ——菌群组成和饮食调节

#### 摘要

在过去的10 - 15年，我们对人体肠道菌群的组成和功能的认识呈指数增长。很大程度是由于新的“组学”技术的发展有利于对微生物群落的遗传和代谢谱进行大规模的分析，从而揭示它对机体的影响并为新的治疗方法提供参考。肠道菌群像一个免疫系统——与宿主协同工作，促进健康，但有时可能引发疾病。本文对肠道菌群领域现有的知识进行总结和更新，以及菌群对宿主健康的潜在影响进行评估，考察最新和最相关的证据，涉及抗生素、益生菌、益生元，多酚以及粪便微生物移植。



## 引言

肠道微生物菌群由一组细胞组成的，是宿主基因的100倍以上，相当于免疫系统。这些菌群是宿主特异的，包含遗传成分，可通过饮食、手术或抗生素发生改变，之前人类微生物是一个被忽视的系统，但它对人类的生物学及其发展做出了重大贡献。此外，有证据表明人类与微生物菌群是共同进化的。



# 在

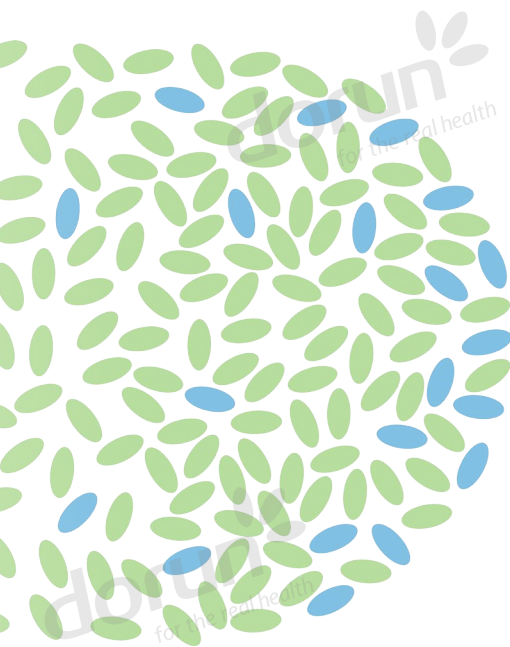
过去的十年中，由于下一代测序技术高分辨率观测研究和代谢组谱技术的使用，证明肠道菌群与促进健康以及不同胃肠道疾病和非胃肠道疾病的发生或维持有关。当我们进入后基因组时代，我们需要摆脱简单的观察来确定菌属与健康的相关性，集中力量和资源在因果关系上。后基因组时代基于对微生物菌群如何与宿主的生理相互作用更好地了解，开始提供新的治疗靶点。最终，我们的目标是将个人的微生物菌群整合到个性化保健中，通过对于作用机制的理解，以便更有针对性、有效地治疗个人疾病。在更完整的理解疾病的过程中，能够更准确地将不同的疾病状态分层并确定肠道菌群是否是一个潜在的治疗靶点，从而可以通过调节肠道菌群治疗某种特定疾病。

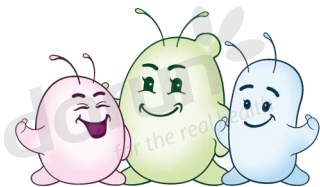
本文综述了目前在胃肠道疾病和代谢紊

乱中肠道菌群的最新进展，并对如何影响临床实践进行了深入的了解。就调节肠道菌群的不同方式预防和治疗的证据，如益生菌，益生元，抗生素和粪便菌群移植（FMT）进行综述。

## 目前对肠道菌群的认识

在过去的十年里，一些大规模的项目（如人类微生物组计划）研究了体内各种生态位的微生物菌群，包括皮肤和口腔，阴道和鼻腔。虽然其中一些是相对比较容易接近的，胃肠道对于采样以及描述而言仍然是一个具有挑战性的环境。目前大部分研究集中在肠道菌群，因为这里分布着最大密度的许多细菌，大部分数据来自粪便样品，少数来自粘膜活检。虽然获得新鲜粪便样本是比较容易的，但获得的信息并不代表完整的肠道内环境。从一些有限的研究我们知道，小肠





## 肠精灵

肠道菌群就像一个免疫系统，与宿主协同工作、促进机体健康。这些菌群是宿主特异的，是宿主与微生物长期共同进化的结果。

含有非常不同的细菌丰度和组成，与结肠相比有更大的动态变化。结肠菌群主要是高效降解复杂的难以消化的碳水化合物，而小肠菌群是利用相对较小的碳水化合物快速消化和转化，快速利用总体养分。虽然粪便不是胃肠道的理想替代物，但通过研究总结出肠道内菌群多样性的概况。大多数数据来自北美和欧洲，亚洲、非洲或南美数据相对较少。

### 关于肠道菌群我们了解多少？

考虑到上述限制，胃肠道厚壁菌门和拟杆菌占主导位置。但至少包含10个不同门的菌群发挥重要的功能。我们研究肠道菌群时也以细菌为中心；只有极少数的论文研究病毒成分（或病毒）和真核微生物（原生动植物和真菌）。以相对大样本的个体（如100以上）进行肠道菌群分析可以看出，厚壁菌门与拟杆菌门的比例并不是在所有的个体都一

样。然而，已有证据表明，单一菌种（如属于厚壁菌门的普拉梭菌）的消失与炎症性肠病（IBD）相关。但关于此菌种在IBD中的作用仍有争议。肠道微生物菌群对宿主的作用仍有争议。肠道微生物菌群对宿主的正常功能和发育是至关重要的，但现在不确定哪些是关键菌种，以及微生物菌群的功能是否比群落中的单个成员更重要。一些情况下，同一菌种中菌株的差异可以用来区分病原菌和益生菌，例如，大肠杆菌与IBD相关，而结直肠癌（CRC）78大肠杆菌菌株用来做为一种益生菌。

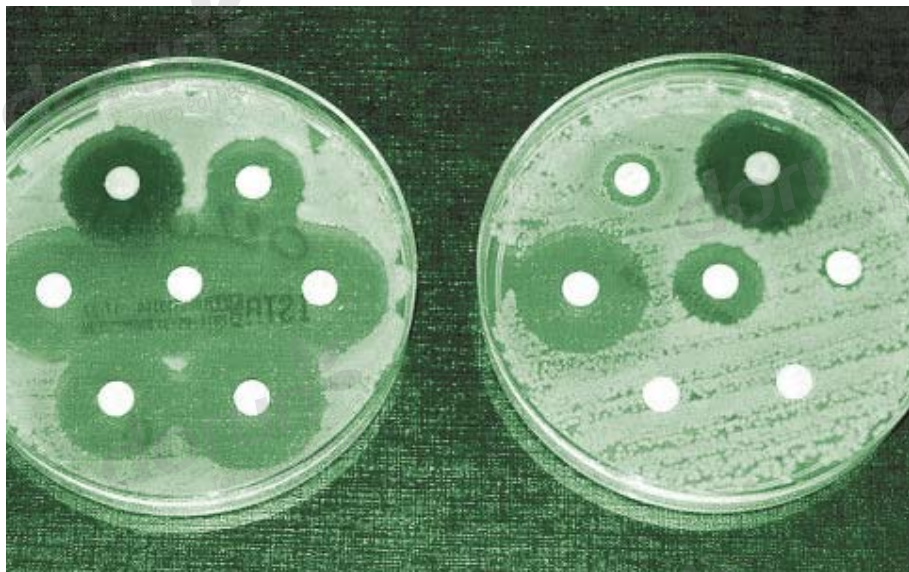
事实上，肠道菌群的大多数细菌基本属于5大菌门。在一些个体的肠道中大约有160种，其中的极少数在不相关的个体之间共存。与此相反，在每个人的胃肠道中都可以发现这些菌种的功能，功能比菌种更重要。肠道菌群的差异可能是重要的，因为这些可能导致其有效功能出现差别。例如，合成短

链脂肪酸（SCFAs）的能力在所有人类中发现，但其合成数量却不同。

## 饮食调节肠道微生物菌群

### 肠道微生物的代谢活性

碳水化合物发酵是人体肠道微生物的核心活动，促使结肠能量和碳源的再利用。肠道细菌中占支配地位的菌群，包括短链脂肪酸的产生菌和专门发酵寡糖的菌种（如双歧杆菌）协作，在初步降解复杂的植物多糖中起着关键的作用。释放的SCFAs和气体被其他更多的细菌（如还原性产酸菌、硫酸盐还原菌和产甲烷菌）用做碳源和能源。复杂难消化的膳食碳水化合物有效转化成SCFA供肠道共生微生物菌群和宿主使用，我们日常需要能量的10%来自结肠发酵。丁酸和丙酸可以调节肠道生理和免疫功能，而乙酸是脂肪合成和糖异生作用的底物。最近，这些代谢物的关键作用已在



调节免疫功能中确定，可以调节免疫反应、口服耐受性和炎症的消退，并调节脂肪组织（在肥胖中是主要的炎性器官）的炎症输出。在结肠中，这种碳水化合物的发酵大多发生在结肠近端。随着食糜向后肠移动，碳水化合物耗

尽，肠道菌群转向其他底物，特别是蛋白质或氨基酸。氨基酸发酵除了分解有益的短链脂肪酸，还产生一系列潜在的有害化合物。其中一些可能在肠道疾病（如结肠癌或IBD）中发挥作用。在动物模型和体外研究表明，化合物如

氨、酚、甲酚、某些胺类和硫化氢，在肠漏的发生或发展、炎症、DNA损伤以及癌症的进展中起着重要的作用。相反，膳食纤维或植物性食物的摄入可以控制这类情况，突出了肠道微生物发酵碳水化合物的重要性，为碳水化合物发酵是肠道菌群的一个核心活动及功能性食品的合理设计提供科学依据。该功能性食品旨在改善肠道健康，并通过跨界通信轴，如肠-肝轴、肠-脑轴和肠-脑-皮肤轴，影响宿主生理相关的微生物菌群活动。

### 肠道健康的三个调节因子:益生菌、益生元和多酚

在调节肠道菌群的组成或代谢/免疫学活性的策略中，益生菌、益生元和多酚被认为是最佳途径。

不同益生菌菌株作用于动物模型中的一系列数据可能会出现不同结果。这可能部分由于试验设计不佳和菌株选择不当导致的。对益生菌的本质缺乏理解也是导致这种现象的原因，有生物活性的一类产品是否适合于

传统的功效评估，而且益生特性具有菌株特异性，很少有益生菌菌株按特定作用机制筛选出来。也存在少数例外，Jones等人筛选胆盐水解乳酸杆菌，研究其对降低总胆固醇血症个体胆固醇水平的能力，随机双盲试验表明，摄入这种菌株显著降低总胆固醇和低密度脂蛋白（LDL）-胆固醇。此外，他们提出一个潜在机制，涉及到通过细胞核受体法尼醇X受体（FXR）从而减少脂肪从小肠吸收。



益生元作为一种特定的膳食纤维，当其发酵时，肠道内微生物组成发生显著的变化，通常认为有益细菌的相对丰度会增加，如双歧杆菌或某些丁酸产生菌。尽管从动物试验研究在预防或治疗许多疾病（如IBD、IBS、结肠癌、肥胖、II型糖尿病（T2DM）和心血管疾病）中显示出疗效，且有令人信服、可重复的结果，但数据仍然是有争议的。益生元在动物试验中是有效的：通常为饮食的10%。随着我们对肠道微生态了解的更深入，益生元作为一种主要的糖分解和微生物群落发酵底物已经进入肠道菌群的基础结构这个观点越来越清晰，通过与宿主消化系统协同配合，可以从原本随着粪便排出的复杂植物多糖中获取能量和碳。

多酚是一类多种植物的次生代谢产物，常与水果和蔬菜的颜色、味道以及防御机制有关。长期以来，它们一直被认为是最有可能存在于全植物食品中，影响动物生理过

程，预防慢性饮食疾病的一类化合物。肠道菌群在将膳食多酚转化为可吸收的生物活性物质方面起着至关重要的作用，预计作用于到达结肠的膳食多酚达95%。近年来的研究表明，多酚提取物，尤其是去醇化红酒多酚

提取物和可可来源的黄烷醇，可以通过增加双歧杆菌和乳酸杆菌的相对丰度，调节肠道菌群向更保健的方向发展，包括调节肠道微生物群落结构和功能，促进肠道微生物菌群及其宿主的健康。



## 研究进展

# 抗生素的使用对肠道微生物菌群影响的研究进展

**摘要：** 抗生素的使用对于动物机体的健康至关重要，它们对胃肠道(GIT)细菌的功效以及治疗后续影响的研究对于指导抗生素理性使用具有指导意义。现在的研究采用先进技术分析抗生素使用与动物菌群和健康之间的关系，本研究重点探讨了动态条件下，抗生素与肠道菌群和粘膜之间相互作用的关系。

**关键词：** 抗生素；肠道微生物群；宏基因组；代谢组学



## 胃

肠道微生物菌群(GIT)对不同抗生素的反应不同,代谢途径也不同,某些抗生素可能影响微生物菌群的丰度、多样性和细菌的菌群。最近运用OMICS的方法对由抗生素导致菌群变化引发的代谢变化进行研究。进一步表明,抗生素干预后特定的细菌菌群(如肠球菌属等)大量繁殖,这与生物体生存需求和定殖机制相关。研究还概述了由 $\beta$ -内酰胺类抗生素干预后对代谢功能的影响。合成糖代谢、乙酰基供体的产生、结肠上皮组织的合成和降解是变化最大的。抗生素干预对动物机体健康和疾病的影响依然是未来研究探索的方向。

## 研究背景

胃肠道中(GIT)细菌数量庞大,具有自身新陈代谢的能力。现在的研究采用先进的技术分析动物菌群和健康之间的关系。其次,

日粮营养和抗生素等外部因素会对动物机体产生巨大的影响。

使用抗生素治疗细菌感染的剂量大幅增加导致抗药性细菌的出现。抗生素在肠道和宿主之间起着关键作用，这种作用也可以被调节。有报道称微生物变化与抗生素相关联。最近的结果证明，抗生素影响肠道微生物的能量代谢及其宿主产生的代谢分子(如胆汁酸和固醇)或完全由细菌产生的如神经发育所必需的维生素。在此，我们通过对抗生素处理后特定细菌谱系和代谢活动的研究对之前的研究数据进行深入的探讨。

## β-内酰胺类抗生素与宿主代谢

针对抗生素治疗对肠道微生物菌群影响的研究主要集中在监测菌种转移和分析菌群组成变化导致的元基因组数据的差异。肠道微生物代谢和宿主反应之间的联系，以及这

些变化对应的功能序列的研究相对较少。特定的细菌生长在肠道菌群组成和代谢中的作用仍有待建立。此研究探索了动态条件下抗生素与肠道菌群和粘膜之间的相互作用。

β-内酰胺类抗生素 (Beta-lactam antibiotic) 是指化学结构中具有β-内酰胺环的一大类抗生素，其中包括青霉素及其衍生物、头孢菌素、单酰胺环类、碳青霉烯类和青霉烯类酶抑制剂等。它是现有的抗生素中使用最广泛的一类，此类抗生素具有杀菌活性强、毒性低、适应症广及临床疗效好的优点。化学结构特别是侧链的改变形成了许多不同抗菌谱和抗菌作用以及各种临床药理学特性的抗生素。研究表明，使用β-内酰胺类药物进行治疗（包括氨苄西林、舒巴坦、头孢唑啉）对肠道末端微生物群落有较大影响，其中只有12.5%试验中确定的活性细菌谱系在限定阶段被显著影响。

所观察到菌群生长繁殖在粘蛋白粘附，



合成和降解过程中起到作用。实验表明，β-内酰胺类药物治疗期间肠上皮细胞的组成对于调节细菌群落的组成起到主要影响。这与以往甲硝唑的治疗结果是一致的，报告中大鼠肠粘液层的厚度增加约2倍，还需要进一步研究来确定β-内酰胺在结肠黏膜细菌大量繁殖中的诱导作用。这项研究用以确定抗生素干扰的时间跨度。研究表明，关键代谢产物如乙酰磷酸和乙酰CoA，由于它们参与主要的细胞功能，也是β-内酰胺治疗过程中最可变的因子。

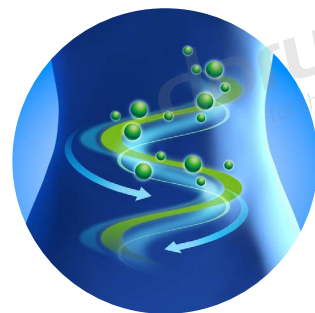
## 肠道微生物菌群的变化及其机理

最近的研究显示,在使用 $\beta$ -内酰胺类(氨苄西林、头孢唑啉)抗生素治疗过程中,动物的肠道菌群发生变化。其中厚壁菌群快速生长、繁殖。而厚壁菌门中肠球菌的数量急剧上升是在用药的第三天(占菌群总数的14.6%)。肠球菌能产生酪胺,这种代谢产物与酪氨酸代谢有关,可以增强细菌与肠道的粘附性。虽然准确的酪胺水平还没有报道,用质谱(MS)来初步定性确认一个或几个的组成可以实现。实验表明用 $\beta$ -内酰胺疗法,*E. durans*细菌可能在结肠中生存并合成酪胺,这是其在肠道生长繁殖的机制,并以此提高结肠粘膜粘附。此外,在抗生素治疗初期,细菌的增殖与壁厚菌门的增加相关联,但由于代表菌群的相关序列还没有确定,细菌的物理性质也仍然未知。厚壁

菌门中还有一些细菌如*Blautia*等在无抗生素条件下是最活跃的。抗生素治疗结束后,*Faecalibacterium*和瘤胃球菌属的细菌数量占优。

### 小结:

现在的研究一般以一种抗生素作为目标进行研究,我们需要对其他抗生素进行分析,以正确地建立细菌繁殖、生化变化以及使用多种抗生素之间的联系。探索胃肠道中哪些抗生素在维持治疗细菌感染疗效的条件下产生的副作用最少。未来的工作应研究抗生素治疗期间引起肠道上皮菌群的变化以及抗生素的作用方式影响到的重要官能团,创建一个微生物多样性的数据库,并创建菌种的功能数据库。这些对策将有助于认识动物肠道中微生态架构,从而为后续的系统研究和模型建立奠定基础。



抗生素影响肠道微生物的能量代谢及其宿主代谢,如 $\beta$ -内酰胺类抗生素影响肠道菌群变化,厚壁菌群快速生长、繁殖。



## 专家观点

### 提高动物抗病力的关键营养技术：

#### 1. 科学设计饲料配方：

建立抗病营养需求参数、优化营养源与营养水平、设计全价饲料与全局饲料。

#### 2. 科学利用抗病饲料添加剂：

a 营养性添加剂：有机盐、维生素、氨基酸、多肽；

b 微生态添加剂：活菌制剂、低聚糖、有机酸、酶制剂；

c 生物添加剂：免疫调节剂、抗菌肽、活性多肽、植物提取物；

d 抗病营养需要量——能蛋平衡：低能下，高蛋白效果不佳。

营养问题不仅仅是营养素及其水平的问题，营养素平衡不能代表营养内涵的全部，营养来源比营养水平更重要。

—— 吴德教授 四川农业大学副校长 动物营养研究所所长

dorun  
for the real health

dorun  
for the real health

# 肠精灵®

守护肠道健康

dorun  
for the real health

dorun  
for the real health

## 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

dorun  
for the real health

更多信息请致电 400-652-6899 或登录 [www.dorunbio.com](http://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](http://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303(100081)  
电话：010-62159219 62159129 传真：010-62158831

## Beijing Dorun Science & Technology Co., Ltd

Add.:No. 303 Feed affiliated building in Chinese Academy of Agricultural Sciences,  
12 ZhongGuanCun South Avenue, Haidian District, Beijing(100081)  
Tel: 010-62159219 62159129 Fax:010-62158831

