

抗生素与肠道菌群关系研究进展

李子艳, 刘丽丽, 毛艳艳, 高柳滨

中国科学院上海药物研究所信息中心, 上海 201203

摘要 从抗生素与肠道菌群的关系出发,在抗生素角度,概述了抗生素对肠道菌群构成、肠道定植抗力、菌群类别及代谢活动的影响,综述了抗生素通过调节肠道菌群恢复肠-脑轴、肠-肝轴稳态,延缓非感染性疾病的研究进展。在肠道菌群角度,简述了肠道菌群在抗生素耐药基因储存传播、新型抗生素发现过程中的特别作用。

关键词 抗生素;肠道菌群;抗生素耐药基因;定植抗力;疾病

抗生素的发现和大规模生产与使用是人类医学史上的巨大进步,挽救了数以亿计的病人。除临床使用外,1950年美国食品药品监督管理局(FDA)还首次批准抗生素可作为饲料添加剂,抗生素因此被全面推广应用于动物养殖业,在预防和治疗动物传染性疾病、促进动物生长及提高饲料转化率等方面发挥了重要作用。人体肠道内定植有数量庞大的细菌、病毒、真核生物和古生菌等微生物,它们通过相互影响及与人体相互作用而组成一个复杂的微生态系统。在生理状态下,肠道菌群与机体保持动态平衡,对维持健康起着重要作用。来自于环境和临床的抗生素使用在杀灭和/或抑制细菌生长的同时给予细菌抗生素筛选压力而致耐药基因在各个微生物生态环境包括人体肠道菌群系统中广泛传播,导致菌群失衡,引发各种肠道内、外疾病。本文综述抗生素与肠道菌群关系研究进展,探索抗生素对肠道菌群的影响以及肠道菌群在细菌耐药、疾病治疗、新型抗生素发现中的作用。

1 抗生素对肠道菌群构成的影响

目前,抗生素滥用已成为引起肠道菌群失调的重要原因。抗生素对肠道菌群影响及影响的程度,主要取决于抗菌谱、给药途径、肠道内药物浓度等因素。如喹诺酮类对厌氧菌作用弱,无论静脉或口服给药,对肠道菌群影响均很小;氨基糖苷类口服给药时可引起肠道菌群改变,但肠道外给药时,由于主要通过尿液排出体外,肠道内浓度低,对肠道菌群影响小; β -内酰胺类抗生素经胆道排泄,肠内药物浓度高,对肠道菌群影响明显;克林霉素对厌氧菌作用强,主要通过胆汁排泄,所以对肠道菌群影响显著。

不同抗生素对肠道菌群构成的影响周期不同。基于高通量测序社区评估方法的初步研究表明,在使用广谱抗生素环丙沙星治疗后,健康成年人肠道中多达30%细菌的丰度受到影响,包括菌群的数量和种类,但用药后1个月受影响的肠道菌群会恢复^[1]。另有两个早期研究观察了阿莫西林和克林霉素对肠道菌群构成和多样性的短期影响^[2-3],且菌群多样性短期损伤并不影响肠道功能。近期,一项66名健康成人的随机安慰剂对照临床试验,公布了接受环丙沙星、克林霉素、阿莫西林、米诺环素或安慰剂标准疗程治疗后随访的研究数据,研究表明,用药1个月后,肠道菌群即恢复正常,仅克林霉素对肠道菌群的影响超过4个月。1年后,与安慰剂对照组相比,任何抗生素均对肠道菌群无显著性影响^[4]。除了短期效应外,有研究报道头孢菌素和克林霉素对肠道菌群组成可测量的长期变化(抗生素接触后1~2年)^[3,5]。

抗生素对不同人群肠道菌群的影响不同^[6]。对于新生儿,出生方式(顺产或剖腹产)、早产和早产儿抗生素的使用均会影响婴幼儿肠道菌群构成。此外,孕期或分娩期使用抗生素,其后代肠道菌群种类减少或改变。有研究表明,孕妇为预防产后B型链球菌感染服用抗生素,会对新生儿肠道菌群第一次定植产生影响,与正常新生儿相比,其双歧杆菌(*Bifidobacteria*)丰度明显减少,整体多样性下降^[7];对于儿童,流行病学研究表明,在生命早期使用抗生素,尤其是大环内酯类抗生素,会导致个体哮喘、肥胖以及代谢性疾病风险增加,因此大环内酯类抗生素应避免儿童使用^[8-9]。芬兰最近的一项142名儿童的研究支持了这一观点,即早期儿童抗生素使用通过改变肠道菌群构成影响临床表型^[10]。另外,健康个体(至

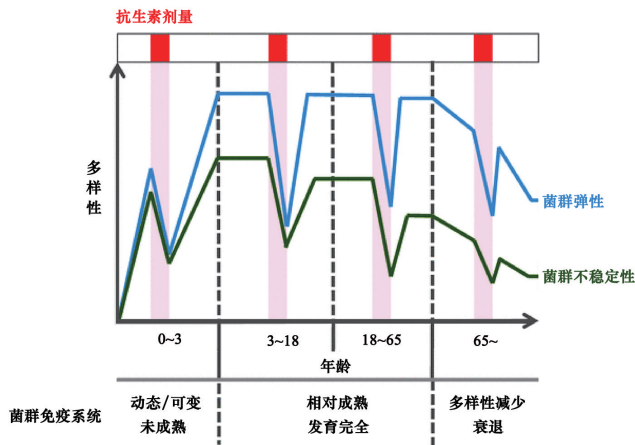
收稿日期:2017-08-30;修回日期:2017-10-30

基金项目:中国科学院战略性先导科技专项(XDA12050201)

作者简介:李子艳,馆员,研究方向为药物情报分析,电子信箱:zyli@simm.ac.cn;高柳滨(通信作者),研究馆员,研究方向为情报分析,电子信箱:lib-gao@simm.ac.cn

引用格式:李子艳,刘丽丽,毛艳艳,等. 抗生素与肠道菌群关系研究进展[J]. 科技导报, 2017, 35(21): 26-31; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.21.002

少3个月内未接受抗生素治疗的健康成年人)间肠道菌群的动态和弹性行为会导致抗生素对不同个体肠道菌群的影响存在巨大差异。而对于肠道菌群本身更不稳定的个体,如短期内接受多个抗生素治疗的群体、年轻人或老年人等,抗生素对肠道菌群的影响将会呈现出更为复杂的变化(图1)^[11]。



注:出生后的第1年,肠道菌群发育发展并影响免疫系统的成熟。儿童期和成年期的抗生素治疗可能导致一些人肠道稳态的长期持续破坏,如细菌多样性减少,对宿主生理学功能产生负面影响。而在另一些具有可塑性肠道菌群的个体中,菌群多样性可恢复并形成稳定的肠道稳态。

图1 抗生素对肠道菌群多样性的影响

Fig. 1 Impact of antibiotics on microbial diversity

2 抗生素破坏肠道定植抗力影响菌群类别及其代谢活动

Bohnhoff和Miller在50多年前提出了肠道定植抗力(colonization resistance, CR)的概念,认为肠道内的原籍菌群或称之内源性专性厌氧微生物群落具有抑制消化道中外籍菌群(主要属需氧菌群、兼性厌氧菌群、包括潜在致病菌群)数量的能力,这种由肠道正常菌群提供的对致病菌和潜在致病菌在肠道中定植和增殖的抵抗性被称为定植抗力。许多试验证明,动物肠道中的正常菌群对外来细菌的大量增殖有着很强的抑制作用,即使在免疫系统受到损害(辐射)后仍然如此。动物失去肠道菌群后,其他细菌(包括致病菌和条件性致病菌)在肠道中定植并大量增殖就容易得多,因此定植抗力极为重要,缺乏定植抗力,肠道中的病原菌或潜在病原菌极易大量增殖,并突破肠黏膜进入组织中,最终导致全身感染(图2)^[11]。目前,肠道菌群定植抗力机制还未完全清楚,多认为与正常肠道菌群及其代谢产物具有灭菌、营养消耗、免疫激活、肠道化学环境调控等能力有关^[12]。

从菌群类别看,艰难梭菌(*Clostridium difficile*)、耐万古霉素肠球菌(Vancomycin-Resistant *Enterococcus*, VRE)和多药耐药的肠杆菌(Multidrug-Resistant *Enterobacteriaceae*, MRE)感

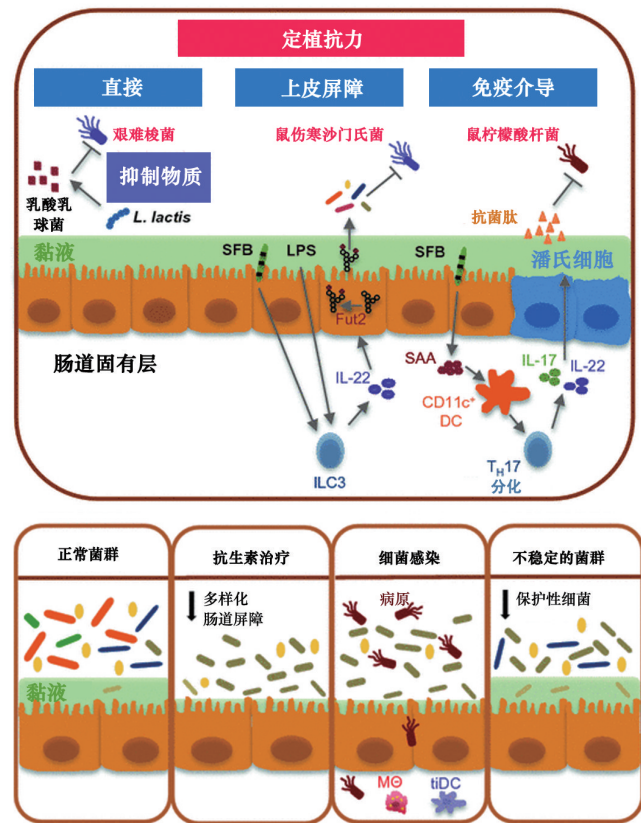


图2 肠道定植抗力示意^[11]

Fig. 2 Illustration of intestinal colonization resistance

染均与抗生素破坏正常肠道菌群定植抗力有关。以艰难梭菌为例,一个健康、多样化正常肠道菌群对于机体避免艰难梭菌感染所致相关疾病至关重要,常规抗生素的使用足以破坏宿主的肠道菌群介导的艰难梭菌感染抗性,多种类型抗生素均可引起肠道菌群巨大持久的变化,从而导致艰难梭菌更易于感染。另外,抗生素治疗破坏肠道定植抗力会导致大量VRE定植于肠道,该定植并不会引起明显的症状,一旦VRE渗透肠道上皮进入血液循环,就会带来严重的后果。有研究报告称,粪便样本中超过30%的细菌为VRE时,宿主VRE菌血症风险增加9倍。此外,抗生素使用与革兰氏阴性肠杆菌的感染增加也密切相关。该类细菌或定植于肠道引起肠炎或腹泻,或进入肠道上皮引起全身感染,而肠杆菌最大的特征就是其多药耐药性,治疗困难。恢复正常的肠道菌群是治疗上述三大感染的关键,“粪菌移植”(fecal microbiota transplantation, FMT)是恢复肠道菌群的重要手段。有研究表明,粪菌移植针对艰难梭菌感染的无复发治愈率高达90%,远超过常规抗生素治疗;目前采用粪菌移植针对VRE感染的研究较少,有研究表明未接触抗生素小鼠的粪菌移植对VRE感染小鼠肠道的VRE定植清除有一定作用;在肠杆菌感染中,未接触抗生素小鼠的粪菌移植可快速清除大肠杆菌感染,而短期抗生素治疗并无明显效果。对于人体而言,仅有少量几例针对感染治疗(非艰难梭菌结肠炎除外)的粪菌移植疗法取

得一定进展^[12]。

另有研究表明,在成年小鼠中,尽管抗生素可以完全破坏小鼠内源性肠道菌群,但肠道免疫系统在发育过程中已经成熟,将人类肠道菌群定植于无菌小鼠并不能使小鼠恢复成熟的肠道免疫系统,也不能让小鼠产生针对病原体的定植抗力。人类肠道菌群不易渗透小鼠肠道屏障,在无菌小鼠中,就免疫T细胞增殖速率而言,小鼠肠道菌群定植相对于人类肠道菌群定植更有优势。这可能与人类和小鼠在菌群类别上仅存在15%的相似性有关^[13]。

抗生素的使用除了破坏正常菌群肠道定植抗力及影响菌群类别外,对整个肠道的微生物代谢环境及该微生态系统与宿主之间的相互作用也有影响。有研究采用多种组学分析相结合的方法分析了 β -内酰胺类抗生素作用于人群肠道菌群的动态变化及机制,结果显示,肠道菌群组成以及代谢水平改变在抗生素使用第6、11、14天最为剧烈。应用抗生素后第6天革兰氏阴性菌群减少,第11天肠道寄生菌群数目显著减少,肠道微生物的生物多样性和丰度都达到最低值。到第14天革兰氏阳性菌群开始生长,肠道菌群多样性有所恢复。此外,肠道菌群最主要的代谢变化发生在应用抗生素后的第6天,宿主应激系统激活,肠道菌群降低对胆酸、胆固醇、激素和维生素的运转和代谢。该项研究表明,抗生素对肠道菌群及其与宿主间的相互作用产生巨大影响,糖酵解、丙酮酸脱羧、三羧酸循环、谷氨酸代谢、铁的摄取等代谢活动在抗生素停用后也无法立即恢复正常^[14]。

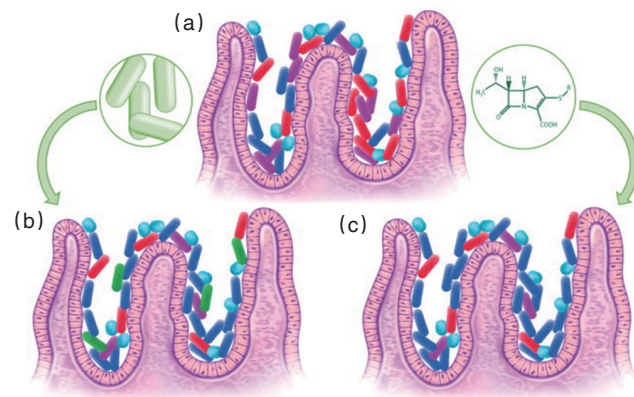
3 抗生素通过影响肠道菌群延缓疾病

肠道菌群的紊乱与许多疾病有关,包括过敏性疾病、自身免疫性疾病、代谢性疾病、细菌感染和结肠癌等。肠道菌群失衡甚至可通过肠-脑轴(gut-brain axis, GBA)途径与大脑实现相互影响,与诸多神经精神疾病如神经退行性疾病、精神分裂症、焦虑障碍和抑郁症的发生具有密切关联^[15]。

抗生素的使用是一把双刃剑,在杀死导致感染的有害细菌的同时,也损害了正常的肠道菌群,损伤免疫系统,使人体在面对超级细菌感染时更加脆弱。但近期科研人员发现,抗生素可通过影响肠道菌群延缓小鼠阿尔茨海默症的进展:脑内淀粉样蛋白斑块的形成和局部神经炎症是阿尔茨海默病的关键病理特征,在这项研究中,研究人员给予 APP^{swE}/PS1 Δ E9 双转基因阿尔茨海默症模型小鼠5~6月的高剂量广谱抗生素处理,实验结束后,对小鼠的肠道菌群进行分析,结果显示,虽然模型组与对照组在肠道细菌的总量上大致相当,但是抗生素处理后小鼠肠道菌群的多样性发生了改变,同时,抗生素处理小鼠的淀粉样蛋白斑块下降1/2,斑块局部胶质反应性减弱,阿尔茨海默症的进展或得到延缓。虽然导致上述变化的机制仍不清楚,但该研究为进一步探索肠道菌群如何影响脑部和神经系统功能提供了线索^[16]。另外,近日瑞典隆德大学的一项研究再次证明了肠道细菌与阿尔茨海默症的关系。在这项研究中,研究人员首先通过测序细菌

16S rRNA证实了阿尔茨海默症模型小鼠(淀粉样前体蛋白-APP转基因小鼠)与正常小鼠具有不同的肠道细菌组成。然后,为进一步探究肠道细菌与该病之间的关系,研究人员制作了无菌APP转基因小鼠模型,与APP转基因小鼠相比,无菌小鼠脑中 β -淀粉样蛋白斑块数量明显更少。最后,分别将APP转基因小鼠和正常小鼠的肠道菌群移植入无菌的APP转基因小鼠,前者使无菌小鼠脑中 β -淀粉样蛋白斑块数量增加明显^[17]。

此外,1998年马歇尔提出肠-肝轴(gut-liver axis, GLA)的概念,随着研究的深入,科研人员发现肠道上皮的完整性、肠道与肝脏的免疫防御体系、肠道菌群的组成等在维持肠-肝轴的稳定与平衡中具有重要作用,一旦肠-肝轴失衡将会引起机体病理性改变,导致如酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化、肝细胞癌等慢性肝脏疾病的发生发展,而当肝损伤发展到一定程度,将会反作用于肠道,形成恶性循环,靶向肠-肝轴成为肝病治疗的重要方向^[18-19]。根据肠道微生态对肝病影响的特点,通过益生菌或抗生素调整肠道微生态被认为是肝病治疗的重要补充(图3)。如益生菌可调节肠道微生态改善肝脏病理状态,或通过LPS/TLR4信号通路延缓非酒精性脂肪性肝炎进展^[20];利福昔明作为非氨基糖苷类抗生素,有助于调节肠道菌群,恢复肠-肝轴稳态,对肝硬化合并自发性腹膜炎和肝性脑病均有较好治疗和预防作用^[21-22]。



(a) 正常肠道菌群; (b) 益生菌给药后的肠道菌群;
(c) 抗生素给药后的肠道菌群

图3 益生菌与抗生素作用于肠道菌群示意^[23]

Fig. 3 Modifications of gut microbiota by probiotics and antibiotics

4 肠道菌群作为抗生素耐药基因的储存库

肠道菌群是一个庞大、复杂的微生物生态系统,细菌个体间紧密接触更利于抗生素耐药基因(antibiotic resistance genes, ARGs)通过水平基因转移(horizontal gene transfer, HGT)在菌群间传播,因此肠道菌群组成一个耐药基因储库,可以介导菌群之间多种耐药基因持续、广泛传播。一项涉及

275名个体参与的肠道宏基因组分析显示了抗53种抗生素耐药基因的存在^[24]。有研究对来自3个国家(丹麦、西班牙、中国)的162名健康人肠道微生物元基因组(metagenome)中的耐药基因进行了深入分析:在含有400万个人体肠道微生物基因的数据集中鉴别出了1093个耐药基因,且与人体其他环境相比,人体肠道微生物中耐药基因的比例最高^[25]。

抗生素直接服用引起肠道菌群组成结构改变,是导致菌群中耐药菌株和耐药基因增多并广泛分布的主要原因。此外,环境耐药菌株及其携带的各种耐药基因也可通过空气、水、食物链等方式进入人体肠道而致肠道菌群中耐药基因增多。从未接触过合成抗生素的美洲印第安人,其肠道菌群中也存在对包括头孢菌素在内的28种不同抗生素耐药的耐药基因^[26],或因为他们食用了含有天然抗生素的食物或与环境中的抗生素残留如土壤的接触产生了抗生素耐药基因^[27-28]。类似地,从未接触过抗生素的幼儿肠道菌群中也发现有耐药基因,或来自母体或从环境中获得^[29-30]。另外,兽药及农业生产中抗生素的使用^[31],全球化和国际旅行的增加^[32],都会使肠道菌群耐药基因传播增加。

当前,人类粪便随生活污水进入城市污水处理厂(municipal wastewater treatment plants, WWTPs),由于人肠道菌群中拥有大量的抗生素耐药基因,排泄污水经过WWTPs收集和消化,成为耐药基因聚集的关键场所,也由此将人类活动衍生的耐药基因带入自然环境。在中国,目前约有3700多个WWTPs,日均处理能力达1570亿L。在每个污水处理厂,数d到数十万人的生活污水形成巨大的生物反应器,其中细菌和耐药基因暴露于相当浓度的杀菌剂、消毒剂和重金属清洁剂中,这些化学消毒剂施加的选择性压力及细菌群体密集导致抗生素耐药细菌增加和耐药基因快速传播,使得污水成为携带和交换耐药基因的细菌储存库。从这个角度理解(排除农业和工业污水的影响),在全国范围对污水中的耐药基因进行调研或可提供一种快速有效的方法来评估城市人群的抗生素耐药性负担。该研究调研了中国17个主要城市的32个污水处理厂,共收集了116份城市污水样本,从样本耐药基因的数量和多样性来看,共检测到381个亚型组成的20个耐药基因型,其中氨基糖苷,四环素和 β -内酰胺耐药基因是3种最主要的类型,占总耐药基因的54.1%;对于耐药基因亚型,编码 β -内酰胺酶,磺酰胺(*sulI*)和四环素(*tetA*)的基因在所有污水中最常见。此外,耐药基因分布显示出不同的季节性聚类,夏季样品有373个亚型,冬季样品有346个亚型。根据该调研绘制的ArcGIS地图显示了中国行政区城市人口的抗生素耐药基因负担分布情况,以“胡焕庸线”为界,中国东南部地区抗生素耐药基因负担高出西北部地区1~2个数量级,表明人类活动是抗生素耐药的重要驱动因素^[33]。

5 肠道菌群与新型抗生素的发现

目前全球正在进入后抗生素时代。细菌感染风险的逐

渐升级将使目前看来极为普通的小手术再次成为人类的致命杀手。而问题严峻的是,一方面,利润低、盈利周期长等因素致使医药企业对新型抗生素的研发极其缓慢,目前只有几家公司正在开发7个候选抗生素,能够治疗多重耐药细菌,其中大部分尚未进入后期试验阶段。另一方面由于耐药问题,大多数国家,尤其是发展中国家的医院和药房高度依赖抗生素使用,致使耐药性细菌发展迅速^[34]。目前已有多个新兴技术用于新型抗生素开发,如阻断细菌侵袭(毒力)因子、抗体-抗生素药物偶联、特异性筛选模型、合成生物学、基因挖掘、基于CRISPR-Cas系统的抗菌基因疗法等^[35]。

洛克菲勒大学的研究人员从公共基因数据库中找到存在人体内的细菌基因组,然后使用专门的计算机软件扫描数百个特定编译合成非核糖体肽分子的基因簇,这些非核糖体肽是形成许多抗生素的基础。最后使用软件预测基因簇产生的分子化学结构。通过使用计算方法来选出微生物基因组中产生抗生素化合物的基因,然后跳过细菌培养过程直接合成这些化合物本身,通过测试这些化合物对人类病原体的反应,研究人员成功筛选出了两种抗生素,将其命名为Humimycin A和Humimycin B。两者都发现于一种称为红球菌属细菌中,这是传统细菌培养中从未发现的新抗生素^[36]。DNA测序技术的突飞猛进,使得基因组挖掘(genome mining)包括挖掘难培养微生物的宏基因组(metagenome mining),具有更加快速和低成本的优势,提高了发现新型抗生素的可能性。肠道菌群基因组或可用于新型抗生素的开发。

6 结论与展望

当前,新抗生素开发受限,现有的抗生素仍会持续运用各领域中,抗生素耐药及耐药基因会持续在各个微生态系统中广泛分布和传播,人体肠道复杂和高密度的微生物组成无疑是一个耐药基因储库以及促进各种耐药基因转移的场所。在人类和兽医领域的策略性使用抗生素是未来预防抗生素抗药性传播的重要手段,也可有效预防抗生素对肠道菌群的破坏。

此外,肠道菌群调节成为治疗感染、抗击抗生素耐药性的重要方向,FMT和新型益生元/益生菌(prebiotics/probiotics)替代疗法均是有效的治疗手段^[6]。FMT将健康人粪便中的功能菌群,移植到患者胃肠道内,重建新的肠道菌群,实现肠道疾病的治疗,目前被证明能够成功治疗常规抗生素难以治疗的艰难梭菌感染(CDI)。近些年随着CDI发病率逐年增高,FMT在临床的应用也越来越多,欧洲已就FMT临床实践达成共识^[37]。益生元/益生菌替代疗法相比FMT疗法,菌群类别更为明确,疗效更稳定。另外,细菌联合治疗(microbiota therapy)——包括细菌混合物或特定病原针对性细菌、细菌素(Bacteriocins)治疗——细菌产生的蛋白质或肽类毒素,可以抑制类似或密切相关的细菌菌株的生长,例如羊毛硫细菌素等;噬菌体(bacteriophages)治疗——可以选择性靶向特定耐

药菌而不影响肠道其他菌群。这些方法均是肠道菌群调节、抗生素替代使用的研究新方向^[12]。

面对肠道菌群结构独特性,研究肠道共生菌群包括有益菌和条件致病菌等耐药菌株分布情况,以及其携带和传播耐药基因的方式和途径的差异,对于深入了解和控制肠道菌群抗生素耐药以及对人体的健康具有重要意义。另外,抗生素可通过影响肠道菌群延缓非感染类疾病的进展,肠道菌群在新型抗生素发现过程中也具有特别的作用,抗生素与肠道菌群的关系值得进一步深入研究。

参考文献 (References)

- [1] Dethlefsen L, Huse S, Sogin M L, et al. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing[J]. *PloS Biology*, 2008, 6(11): e280.
- [2] De La Cochetière M F, Durand T, Lepage P, et al. Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge [J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2005, 43(11): 5588–5592.
- [3] Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota[J]. *International Society for Microbial Ecology*, 2007, 1(1): 56–66.
- [4] Dethlefsen L, Relman D A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(Suppl 1): 4554–4561.
- [5] Zaura E, Brandt B W, Teixeira de Mattos M J, et al. Same exposure but two radically different responses to antibiotics: Resilience of the salivary microbiome versus long-term microbial shifts in feces[J]. *Microbiology*, 2015, 6(6): e01693–15.
- [6] Langdon A, Crook N, Dantas G, et al. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation[J]. *Genome Medicine*, 2016, 8(1): 39.
- [7] Aloisio I, Mazzola G, Corvaglia L T, et al. Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis against group B Streptococcus on the early newborn gut composition and evaluation of the anti-Streptococcus activity of Bifidobacterium strains[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2014, 98(13): 6051–6060.
- [8] Cox L M, Blaser M J. Antibiotics in early life and obesity[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2015, 11(3): 182–90.
- [9] Saari A, Virta L J, Sankilampi U, et al. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life[J]. *American Academy of Pediatrics*, 2015, 135(4): 617–626.
- [10] Korpela K, Salonen A, Virta L J, et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 10410.
- [11] Stadler M, Dersch P. How to overcome the antibiotic crisis—Facts, challenges, technologies and future perspectives[M]. Switzerland: Springer International Publishing, 2017: 126–129.
- [12] Lewis B B, Pamer E G. Microbiota-based therapies for clostridium difficile and antibiotic-resistant enteric infections[J]. *Annual Review of Microbiology*, 2017, 71: 157–178.
- [13] Staley C, Kaiser T, Beura L K, et al. Stable engraftment of human microbiota into mice with a single oral gavage following antibiotic conditioning[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 87.
- [14] Pérez-Cobas A E, Gosalbes M J, Friedrichs A, et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: A multi-omic approach[J]. *Gut*, 2013, 62(11): 1591–601.
- [15] 游懿君, 韩小龙, 郑晓皎, 等. 肠道菌群与大脑双向互动的研究进展 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2017, 37(2): 253–257. You Yijun, Han Xiaolong, Zheng Xiaojiao, et al. Research progress of bidirectional interaction between intestinal flora and brain[J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science Edition)*, 2017, 37(2): 253–257.
- [16] Minter M R, Zhang C, Leone V, et al. Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 30028.
- [17] Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, et al. Reduction of Aβ amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 41802.
- [18] Wu X, Tian Z. Gut-liver axis: gut microbiota in shaping hepatic innate immunity[J]. *Science China Life sciences*, 2017. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11427-017-9128-3>.
- [19] Wiest R, Albillos A, Trauner M, et al. Targeting the gut-liver axis in liver disease[J]. *Journal of Hepatology*, 2017, 67(5): 1084–1103.
- [20] Xue L, He J, Gao N, et al. Probiotics may delay the progression of nonalcoholic fatty liver disease by restoring the gut microbiota structure and improving intestinal endotoxemia[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 45176.
- [21] Lopetuso L R, Petito V, Scaldaferrì F, et al. Gut microbiota modulation and mucosal immunity: Focus on rifaximin[J]. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2015, 16(3): 179–185.
- [22] Ponziani F R, Scaldaferrì F, Petito V, et al. The role of antibiotics in gut microbiota modulation: The eubiotic effects of rifaximin[J]. *Digestive Diseases*, 2016, 34(3): 269–278.
- [23] Angelakis E, Merhej V, Raouf D. Related actions of probiotics and antibiotics on gut microbiota and weight modification[J]. *The Lancet Infectious diseases*, 2013, 13(10): 889–899.
- [24] Ghosh T S, Gupta S S, Nair G B, et al. In silico analysis of antibiotic resistance genes in the gut microflora of individuals from diverse geographies and age-groups[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83823.
- [25] Hu Y, Yang X, Qin J, et al. Metagenome-wide analysis of antibiotic resistance genes in a large cohort of human gut microbiota[J]. *Nature Communications*, 2013, 4: 2151.
- [26] Clemente J C, Pehrsson E C, Blaser M J, et al. The microbiome of uncontacted Amerindians[J]. *Science Advances*, 2015, 1(3): e1500183.
- [27] D'Costa V M, King C E, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient [J]. *Nature*, 2011, 477(7365): 457–461.
- [28] Forsberg K J, Reyes A, Wang B, et al. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens[J]. *Science*, 2012, 337(6098): 1107–1111.
- [29] Gosalbes M J, Vallès Y, Jiménez-Hernández N, et al. High frequencies of antibiotic resistance genes in infants' meconium and early fecal samples[J]. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 2016, 7(1): 35–44.
- [30] Zhang L, Kinkelaar D, Huang Y, et al. Acquired antibiotic resistance: Are we born with it[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2011, 77(20): 7134–7141.
- [31] Frye J G, Lindsey R L, Meinersmann R J, et al. Related antimicrobial resistance genes detected in different bacterial species co-isolated from swine fecal samples[J]. *Foodborne Pathogens and Disease*, 2011, 8(6): 663–679.
- [32] Johnning A, Kristiansson E, Angelin M, et al. Quinolone resistance

- mutations in the faecal microbiota of Swedish travellers to India[J]. *BMC Microbiology*, 2015, 15: 235.
- [33] Su J Q, An X L, Li B, et al. Metagenomics of urban sewage identifies an extensively shared antibiotic resistome in China[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 84.
- [34] 刘昌孝. 当代抗生素发展的挑战与思考[J]. *中国抗生素杂志*, 2017, 42(1): 1-12.
Liu Changxiao. Challenges and thinking of current antibiotic development[J]. *Chinese Journal of Antibiotics*, 2017, 42(1): 1-12.
- [35] 陈代杰. 新世纪以来全球新型抗菌药物研发及前沿研究进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2017, 42(3): 161-168.
- Chen Daijie. Progress in research and development of new antimicrobial agents worldwide since the beginning of the new century[J]. *Chinese Journal of Antibiotics*, 2017, 42(3): 161-168.
- [36] Chu J, Vila-Farres I, Inoyama D, et al. Discovery of MRSA active antibiotics using primary sequence from the human microbiome[J]. *Nature Chemical Biology*, 2016(12): 1004-1006.
- [37] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 569-580.

Current research on the relationship between antibiotics and intestinal flora

LI Ziyang, LIU Lili, MAO Yanyan, GAO Liubin

Intelligence Research Department, Information Center, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

Abstract Based on the relationship between antibiotics and intestinal flora, this paper summarizes the effects of antibiotics on intestinal flora composition, intestinal colonization resistance, flora and metabolic activities, and then explores antibiotics modulating the intestinal flora to restore the steady state of gut-brain axis or gut-liver axis for delaying the progress of diseases. In the perspective of intestinal flora, the paper briefs the special role of intestinal flora in antibiotic resistance gene storage and transmission, as well as new antibiotic discovery. Further research on the relationship between antibiotics and intestinal flora and their interactions will have a reference value on strategic use of antibiotics or alternative approach development for modulating intestinal flora.

Keywords antibiotics; intestinal flora; antibiotic resistance genes; colonization resistance; disease

(责任编辑 祝叶华)