锌-阿奇霉素对人体肠道菌群的体外影响

赵昌会，陈华海，胡云霏，李百元，曹林艳，尹业师*

（湖南科技学院化学与生物工程学院 湘南优势植物资源综合利用湖南省重点实验室
湖南南岭地区植物资源研究开发湖南省工程研究中心，湖南 永州 425199）

摘 要 锌-阿奇霉素（Zinc-azithromycin，Zn-AZM）可用于 2019 冠状病毒病（Corona virus disease 2019，COVID-19）的预防和治疗，研究锌-阿奇霉素对肠道菌群的体外影响为其临床应用提供参考。通过体外发酵、宏基因组测序及气相色谱等方法研究锌-阿奇霉素对肠道菌群及短链脂肪酸的影响。结果表明，锌-阿奇霉素提高克雷伯氏菌属（*Klebsiella*）、拉恩氏菌属（*Rahnella*）和泛菌属（*Pantoea*）等的相对丰度，显著降低巨球菌属（*Megamonas*）和双歧杆菌属（*Bifidobacterium*）等的相对丰度。锌-阿奇霉素还显著改变肠道菌群的代谢途径、抗性基因的丰度及短链脂肪酸的含量。锌-阿奇霉素显著改变肠道菌群结构、抗性基因丰度及短链脂肪酸含量，对人体健康存在潜在的负面影响。

关键词 人体肠道菌群；体外发酵；锌-阿奇霉素；宏基因组测序；短链脂肪酸

中图分类号 Q939.9 **文献标识码** A **文章编号** 1005-7021(2026)01-0067-10

doi：10.3969/j.issn.1005-7021.2026.01.007

Effect of Zinc-azithromycin on Simulated Human Gut Microbiota *in vitro*

ZHAO Chang-hui, CHEN Hua-hai, HU Yun-fei, LI Bai-yuan, CAO Lin-yan, YIN Ye-shi*

(*Coll. of Chem. & Bioeng.*, *Hunan Uni. of Sci. & Eng.*; *Key Lab. of Comp. Util. of Adv. Plants Resources in Hunan South*; *Hunan Eng. Res. Cent. for Res. & Dev. of Plant Resources in Nanling Area*, *Yongzhou* 425199)

Abstract Zinc-azithromycin is commonly utilized for the prevention and treatment of COVID-19. The effect of zinc-azithromycin on gut microbiota *in vitro* was explored to provide a theoretical basis for its clinical application. The effects of zinc-azithromycin on gut microbiota community and short chain fatty acids were inspected via *in vitro* fermentation, metagenomic sequencing, and gas chromatography. The results indicated that Zinc-azithromycin increased the relative abundance of *Klebsiella*, *Rahnella*, *Pantoea*, and significantly decreased the relative abundance of *Megamonas* and *Bifidobacterium*. Zinc-azithromycin also significantly altered the metabolism pathway, the abundance of antimicrobial resistance genes, and the content of short chain fatty acids of the gut microbiota, which might potentially have negative effects on human health.

Keywords human gut microbiota; *in vitro* fermentation; zinc-azithromycin; metagenomic sequencing; short chain fatty acids

锌元素在人体的生长发育、新陈代谢及免疫等方面都发挥着极为重要的作用[1]。大量研究表明锌盐可预防和治疗多种病毒性传染病，如降低机体内 HIV 载量[2]，对流感病毒和 2019 冠状病毒病（Corona virus disease 2019，COVID-19）有灭活[3]及治疗作用。锌离子不易被机体吸收，超过

基金项目：国家自然科学基金区域创新发展联合基金重点支持项目（U21A20411）；湖南省自然科学基金-区域联合基金项目（2024JJ7196）

作者简介：赵昌会 男，讲师，博士。主要从事药物与肠道微生物研究。E-mail：zchui112@163.com

* 通讯作者。男，教授，博士，博士生导师。主要从事药物与肠道微生物研究。E-mail：yinyeshi@126.com

收稿日期：2025-10-22

90%由肠道排出体外[4];其在肠道内对菌群结构影响显著,特别是膳食锌过量会加重艰难梭菌(*Clostridium difficile*)患者的病情[5]。阿奇霉素属于大环内酯类抗生素,其抑菌活性强、抗菌谱广,并具有免疫调节作用。临床上常用阿奇霉素治疗细菌性疾病,如对鸟分枝杆菌复合群(*Mycobacterium avium* complex)引起的疾病疗效良好[6]。但阿奇霉素的生物利用度较低,且主要经肠道排出体外[7],其在肠道内的代谢过程中可能会影响菌群结构。在 COVID-19 大流行期间,锌-阿奇霉素(Zinc-azithromycin,Zn-AZM)等广泛用于该病毒的预防和治疗。据报道 Zn-AZM 对轻症 COVID-19 有良好的预防和治疗作用[8],其机理可能是 Zn-AZM 提高了体内免疫球蛋白 G 的含量[9],抑制了 COVID-19 的增殖[10]。此外,COVID-19 患者的病情与其肠道菌群结构密切相关[11],锌盐和阿奇霉素都具有较强的抑菌活性,它们是否通过调节肠道菌群结构及其代谢产物而有利于 COVID-19 等疾病的治疗仍然未知。体外模拟发酵是认识肠道菌群与药物相互作用的主要途径之一[12-13],而 VI 培养基可较好地模拟人体肠道菌群发酵[14]。鉴于 Zn-AZM 在临床上的广泛应用,以及 Zn-AZM 对肠道菌群结构的影响尚未有报道,因此,本研究基于人体肠道菌群的体外模拟发酵、宏基因组测序以及气相色谱等手段,探索 Zn-AZM 对肠道菌群结构及其代谢产物的影响,为全面了解 Zn-AZM 对人体健康的影响提供肠道菌群方面的参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 志愿者招募 本研究共招募健康志愿者 12 名,年龄在 20 岁到 22 岁之间,阅读并签署知情同意书。所有志愿者饮食习惯基本相近,无吸烟或酗酒等习惯,收集粪便样品前至少 3 个月内未服用抗菌药物或益生元等。

1.1.2 培养基 对照组(Con)VI 培养基(g/L):淀粉 8,胰蛋白胨 3,蛋白胨 3,酵母膏 4.5,粘蛋白 0.5,胆盐 3# 0.4,L-cysteine-HCl 0.8,氯化血红素 0.05,NaCl 4.5,KCl 2.5,$MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 4.5,$CaCl_2 \cdot 6H_2O$ 0.2,KH_2PO_4 0.4,$MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 3,$CaCl_2 \cdot 2H_2O$ 0.1,$MnCl_2 \cdot 4H_2O$ 0.32,$FeSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.1,$CoSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.18,$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.18,$CuSO_4 \cdot 5H_2O$ 0.01,$NiCl_2 \cdot 6H_2O$ 0.092,1 mL Tween-80[14]。根据 $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ 和阿奇霉素的口服剂量分别为 250 mg[2] 和 500 mg[15],约94.5% $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$[4] 和 48.7%阿奇霉素[7] 经肠道排出体外,以及结肠液体体积约为 0.3 L[16],得出结肠内 $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ 和阿奇霉素的浓度分别约为 788 mg/L 和 811 mg/L,考虑到误差,实验组(Zn-AZM)为添加 780 mg/L 的 $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ 和 800 mg/L 阿奇霉素的 VI 培养基。

1.1.3 主要试剂与仪器设备 $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$(纯度 99.5%,天津市福晨化学试剂厂);阿奇霉素(纯度 98%,上海源叶生物科技有限公司)。厌氧工作站(AW400SG/TG,英国 ELECTROTEK);超净工作台(BCM-1000A,苏州安泰空气技术有限公司);电子天平(BSA124S,赛多利斯科学仪器有限公司);离心机(1-14,德国 SIGMA);立式压力蒸汽灭菌器(YXQ-LS-50SII,上海博讯实业有限公司医疗设备厂);气相色谱(GC-2010 plus,日本岛津公司);气相色谱柱(INTERCAP-FFAP,日本岛津公司)。

1.2 方法

1.2.1 肠道菌群悬液制备 收集新鲜粪便样品后,立即送回实验室,按照 1∶10(g∶mL)比例,用 pH 7.0,0.1 mol/L 的无菌 PBS 缓冲液稀释混匀、过滤,即获得人体肠道菌群悬液,并注意严格无菌操作。

1.2.2 菌群模拟发酵与宏基因组测序 粪便悬液制备完成后,立即按照 1∶9(体积比)分别接种于对照组和实验组培养液中,置于 37 ℃厌氧工作站(V_{N_2}∶V_{CO_2}∶V_{H_2} = 80∶10∶10)中混匀发酵。48 h 后分别收集 1.8 mL 发酵液,12 000 r/min 离心 5 min,上清液用于短链脂肪酸含量的测定,沉淀样品用于宏基因组测序[17]。获得原始数据上传至 NCBI 数据库(登录号 PRJNA561-660)。

1.2.3 短链脂肪酸分析 取 1.2.2 步骤中的上清液 1.0 mL,添加 25%偏磷酸巴豆酸溶液 0.2 mL,混匀后-24 ℃静置 12 h 以上,室温溶解。13 000 r/min 离心两次,每次 15 min,获得的上清液采用气相色谱仪检测短链脂肪酸含量[18]:采用气相色谱柱(0.32 mm×30 mm×0.5 μm),以巴豆酸为内标物,以乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸和异戊酸为标准品进行氢火焰离子化检测器(FID)检测;其

中进样量 1 μL、进样室和检测器温度 250 ℃、载气为氮气、吹扫流量 3.0 mL/L、压力 54.2 kPa、分流比为 8∶1;起始柱温 80 ℃,10 ℃/min 升至 190 ℃后维持 0.5 min;40 ℃/min 升至 230 ℃,维持 4 min。

1.2.4 *阿奇霉素含量检测* 阿奇霉素含量的测定步骤如下[19]:发酵液与乙醇按照 5∶1(体积比)混匀,10 000 r/min 离心 10 min。1 mL 上清液中加入 2 mL ddH_2O,再于冰浴中缓慢加入 7 mL 9.760 mol/L H_2SO_4 溶液,混匀。60 ℃水浴 30 min 后,采用酶标仪读取 482 nm 处溶液的吸光值。

1.2.5 *数据统计分析* 宏基因测序数据分析方法同参考文献[17]:用 KneedData 对原始数据进行质控和去宿主,合格后采用 Kraken2 和微科盟自建数据库分析有效序列的物种序列数,用 Bracken 估算其实际丰度,并用 UMAnN2 将样本序列与 UniRef90 数据库比对,获得注释信息和相对丰度表;再将有效序列与抗性基因数据库 CARD 比对获得注释信息表。基于物种、功能及抗性基因的丰度表,分析人体肠道菌群结构及功能等。采用微科盟生科云生信分析工具对肠道菌群等进行线性判别分析(linear discriminant analysis effect size,LEfSe),并以 LDA>2.0 为筛选标准,找出样品间有显著差异的菌属及代谢途径等。采用 IBM SPSS Statistics 20.0 对实验数据进行 Spearman 相关性等分析,r>0.90,相关性较强。最后用 Graphpad prism 5.0 和 HemI 1.0 进行绘图。

2 结果与分析

2.1 数据质量分析

发酵样品进行宏基因组测序获得的数据如表 1 所示,符合测序要求,可进行后续分析。

表 1 人体肠道菌群宏基因组测序数据

Table 1 Data of human gut microbiota by metagenomic sequencing

样品	Raw Data		Clean Data		Clean/%	Q_{20}/%	Q_{30}/%	GC/%
	Reads/10^7	Base/G	Reads/10^7	Base/G				
Con	2.34±0.05	7.02 ± 0.16	2.21±0.06	6.64±0.17	94.57±0.37	98.42±0.01	94.46±0.04	46.33±2.51
Zn-AZM	2.36±0.02	7.09±0.05	2.20±0.02	6.63±0.07	93.62±0.54	98.37±0.01	94.38±0.03	53.00±1.00

2.2 人体肠道菌群的群落结构分析

采用 Kraken2 数据库对测序数据进行注释分类。结果显示,门水平上 Zn-AZM 提高变形菌门(Proteobacteria)的相对丰度,降低厚壁菌门(Firmicutes)、放线菌门(Actinobacteria)和拟杆菌门(Bacteroidetes)的相对丰度(图 1A)。科水平上 Zn-AZM 提高肠杆菌科(Enterobacteriaceae)的相对丰度,降低新月形单胞菌科(Selenomonadaceae)、双歧杆菌科(Bifidobacteriaceae)、乳酸菌科(Lactobacillaceae)、拟杆菌科(Bacteroidaceae)和普雷沃菌科(Prevotellaceae)等的相对丰度(图 1B)。属水平上 Zn-AZM 提高克雷伯氏菌属(*Klebsiella*)的相对丰度,降低埃希菌属(*Escherichia*)、巨单胞菌属(*Megamonas*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、普雷沃氏菌属(*Prevotella*)和拟杆菌属(*Bacteroides*)等的相对丰度(图 1C)。种水平上 Zn-AZM 提高肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumonia*)、产气克雷伯氏菌(*Klebsiella aerogenes*)、变栖克雷伯菌(*Klebsiella variicola*)和类肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella quasipneumoniae*)等的相对丰度,降低大肠埃希菌(*Escherichia coli*)、单形巨单胞菌(*Megamonas funiformis*)、假小链双歧杆菌(*Bifidobacterium pseudocatenulatum*)、青春双歧杆菌(*Bifidobacterium adolescentis*)和粪源普雷沃氏菌(*Prevotella copri*)等的相对丰度(图 1D)。其他微生物群落结构分析结果显示,Zn-AZM 降低甲烷球形菌属(*Methanosphaera*)、甲烷短杆菌属(*Methanobrevibacter*)、酵母菌属(*Saccharomyces*)、念珠菌属(*Candida*)和毕赤酵母属(*Pichia*)等的相对丰度;提高甲烷八叠球菌属(*Methanosarcina*)、马拉色菌属(*Malassezia*)、纳卡氏菌属(*Nakaseomyces*)、曲霉属(*Aspergillus*)、节担菌属(*Wallemia*)、威克汉姆酵母属(*Wickerhamomyce*)、平脐蠕孢属(*Bipolaris*)、外囊菌属(*Taphrina*)、*Jiaodavirus*、*Webervirus*、*Shamshuipovirus* 和 *Slopekvirus* 等的相对丰度(图 2)。

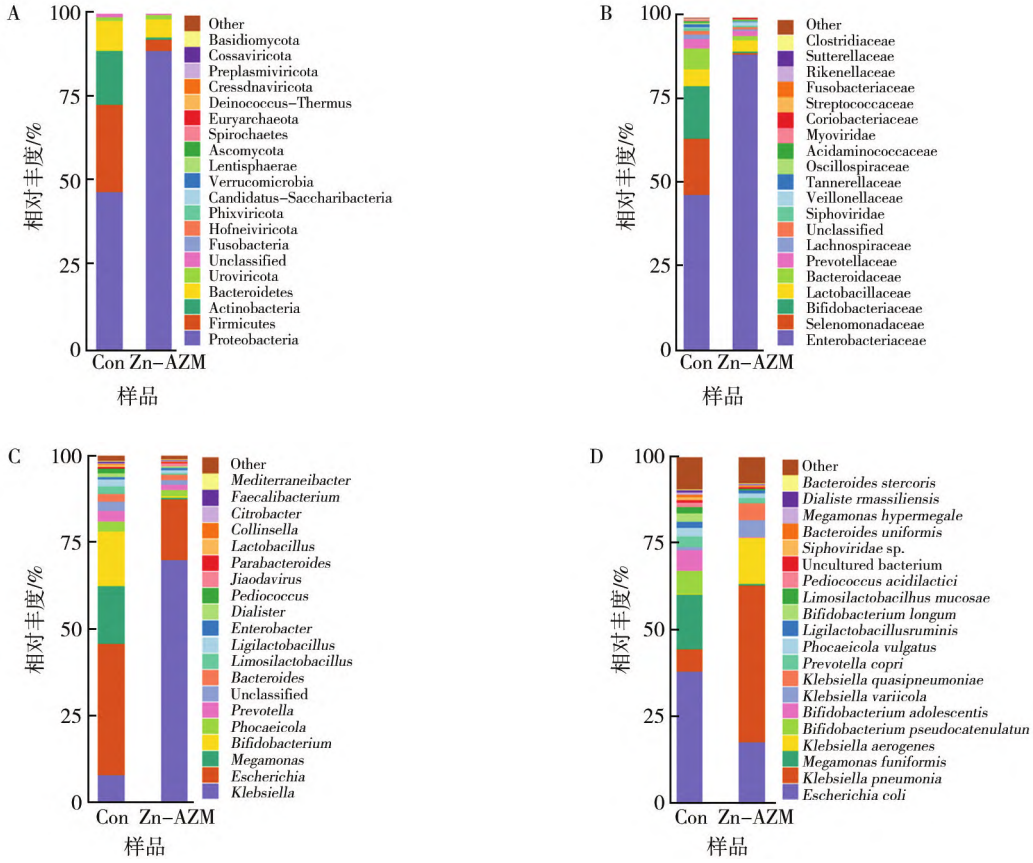


图 1　肠道菌群相对丰度分析

Fig.1　The analysis of relative abundances of gut microbiota

A、B、C、D 分别为门、科、属和种水平

A, B, C, D means phylum, family, genus, and species, respectively

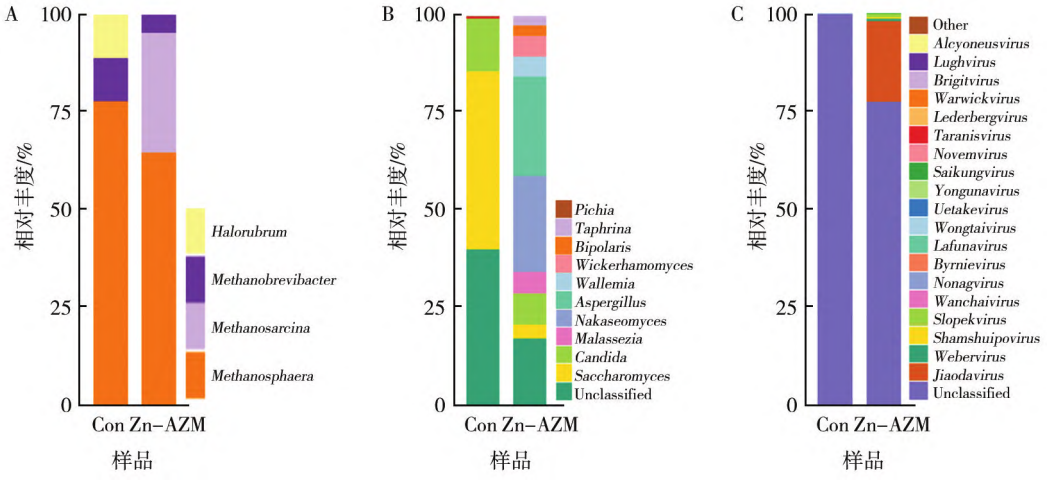


图 2　肠道菌群在属水平的相对丰度

Fig.2　Relative abundances of gut microbiota at the genus level

A、B、C 分别为古菌、真菌和病毒

A, B, C means archaea, fungi, and virus respectively

2.3　人体肠道菌群的 LEfSe 分析

肠道菌群线性判别分析(Linear discriminant analysis effect size,LEfSe)结果显示,Zn-AZM 显著提高克雷伯氏菌属、盐弧菌属(*Salinivibrio*)、曲霉

属(*Aspergillus*)、拉恩氏菌属(*Rahnella*)、泛菌属(*Pantoea*)、勒克菌属(*Leclercia*)、果胶杆菌属(*Pectobacterium*)及科萨克氏菌属(*Kosakonia*)的相对丰度;显著降低巨球菌属(*Megamonas*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、*Lentilactobacillus*、*Pauljensenia*、促生乳杆菌属(*Levilactobacillus*)、片球菌属(*Pediococcus*)、孪生球菌属(*Gemella*)、乳酸菌属(*Lactobacillus*)、*Mesosutterella*、厌氧棒状菌属(*Anaerostipes*)、苏黎世杆菌属(*Turicibacter*)、链球菌属(*Streptococcus*)、厌氧丁酸菌属(*Anaerobutyricum*)、毛螺梭菌属(*Lachnoclostridium*)和韦荣氏球菌属(*Veillonella*)等的相对丰度(图 3A)。种水平上 Zn-AZM 显著提高肺炎克雷伯菌、产气克雷伯菌、拟肺炎克雷伯杆菌、变栖克雷伯菌、肠杆菌 RHBSTW00994(*Enterobacter* sp. RHBSTW00994)、拉氏西地西菌(*Cedecea lapagei*)、短尾噬菌体病毒 ctIlO27(*Podoviridae* sp. ctIlO27)、瓦氏泛菌(*Pantoea vagans*)、菠萝泛菌(*Pantoea ananatis*)、克雷伯菌噬菌体 BUCT610(*Klebsiella* phage BUCT610)和密歇根克雷伯菌(*Klebsiella michiganensis*)等的相对丰度,显著降低假小链双歧杆菌、*Clostridiales genomos*、溃蚀齿密螺旋体(*Treponema phagedenis*)、纤细弯曲菌(*Campylobacter gracilis*)、长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)、链球菌 116 D4(*Streptococcus* sp. 116 D4)、乳酸片球菌(*Pediococcus acidilactici*)、*Limosilactobacillus vaginalis*、链球菌 1643(*Streptococcus* sp. 1643)、长尾噬菌体病毒 ctDmQ3(*Siphoviridae* sp. ctDmQ3)、丙酸蛛网菌(*Arachnia propionica*)、超巨巨单胞菌(*Megamonas hypermegale*)、短乳杆菌(*Levilactobacillus brevis*)、副地衣芽孢杆菌(*Bacillus paralicheniformis*)和德氏乳杆菌(*Lactobacillus delbrueckii*)等的相对丰度(图 3B)。

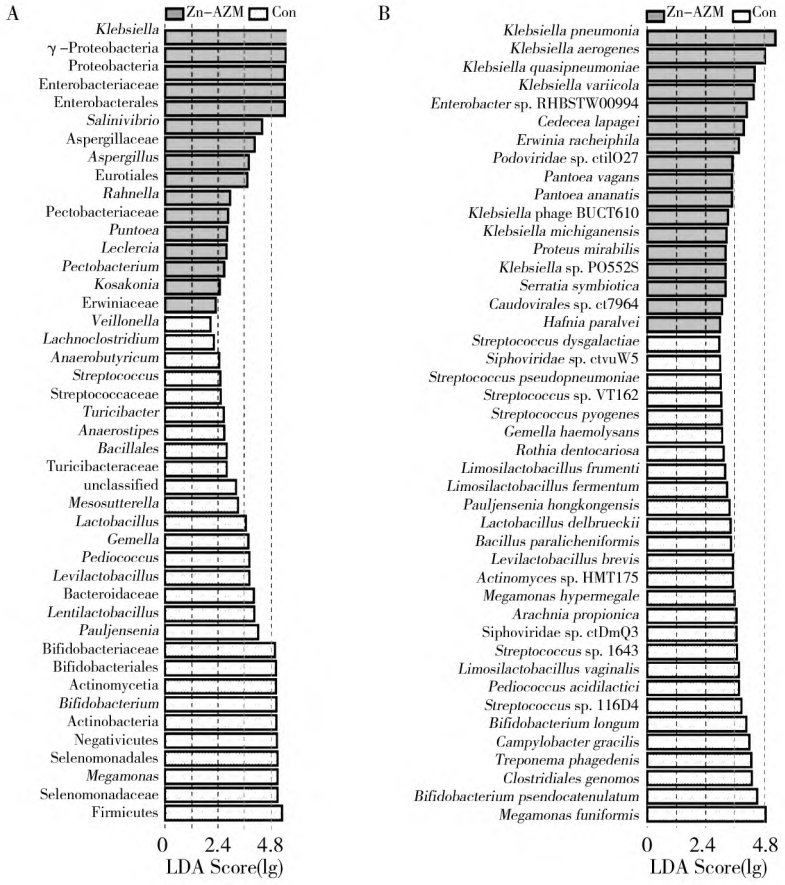


图 3　肠道菌群差异性的 LEfSe 分析

Fig.3　Differential abundance of gut microbiota taxa analyzed by LEfSe

A 和 B 分别表示属和种水平

A and B means genus and species respectively

2.4 肠道菌群 KEGG 代谢通路的差异性分析

肠道菌群生物学功能统计分析结果显示，一级代谢途径中 Zn-AZM 提高环境信息处理（environmental information processing）及降低新陈代谢（metabolism）的相对丰度（图 4A）；二级代谢途径中 Zn-AZM 显著提高外源物质生物降解和代谢（xenobiotics biodegradation and metabolism）、折叠、分类与降解（folding, sorting and degradation）、跨膜运输（membrane transport）、脂代谢（lipid metabolism）、信号传导（signal transduction）、抗肿瘤药耐药性（drug resistance antineoplastic）、衰老（aging）、环境适应（environmental adaptation）和病毒感染疾病（infectious disease viral）等的丰度，显著降低氨基酸代谢（amino acid metabolism）、其他次生代谢产物生物合成（biosynthesis of other secondary metabolites）、细胞运动（cell motility）、聚糖生物合成代谢（glycan biosynthesis and metabolism）、其他氨基酸代谢（metabolism of other amino acids）、细胞生长和死亡（cell growth and death）、神经系统（nervous system）和心血管疾病（cardiovascular disease）等的相对丰度（图 4B）；三级代谢途径中 Zn-AZM 显著提高吩嗪生物合成（phenazine biosynthesis）、牛磺酸与次牛磺酸代谢（taurine and hypotaurine metabolism）、氨基苯甲酸酯降解（aminobenzoate degradation）、阿特拉津降解（atrazine degradation）和苯甲酸盐降解（benzoate degradation）等的丰度，显著降低鞭毛组装（flagellar assembly）、万古霉素抗药性（vancomycin resistance）、铂耐药性（latinum drug resistance）、苯丙素生物合成（phenylpropanoid biosynthesis）和半乳糖代谢（galactose metabolism）等的相对丰度（图 4C）。

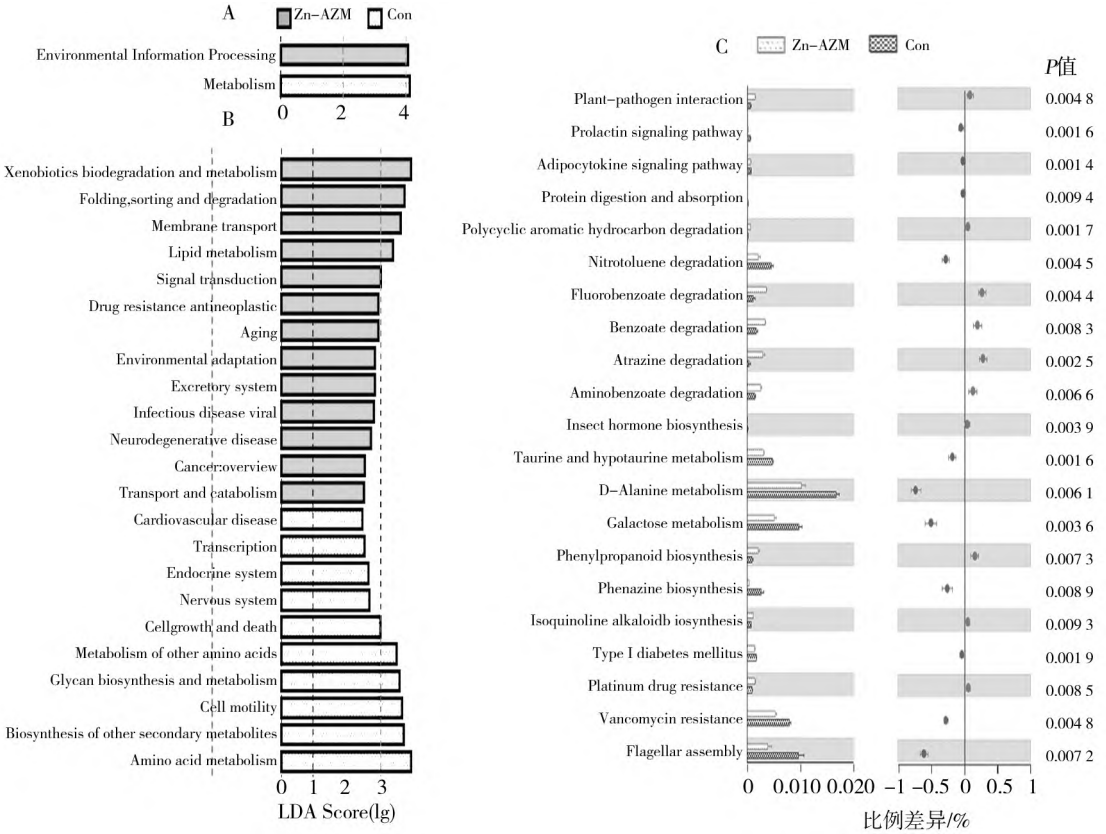


图 4 基于 HUMAnN2 对宏基因序列进行 KEGG 功能分析

Fig.4 Analysis the difference of KEGG function based on metagenomic sequences using HUMAnN2

A、B 和 C 分别表示 KEGG 通路在 1、2 和 3 代谢水平上的差异

A, B, and C means KEGG pathway of level 1, level 2, and level 3

2.5 肠道菌群抗性基因的差异性分析

影响微生物耐药性的因素较多，宏基因组测序分析发现 Zn-AZM 对肠道菌群的抗性基因影响显著。丰度前 10 的抗性基因中有 9 种基因的丰

度变化显著。主要是 Zn-AZM 降低了转座子介导的核苷酸转移酶的基因(*ARO 3002837*)丰度,提高了多药外排复合物的基因(*ARO 3000216*)、内膜转运蛋白的基因(*ARO 3000502*)、多药外排泵调节抑制因子(*ARO 3000518*)、多药外排泵的负调控因子(*ARO 3000516*)、多药外排系统亚基(*ARO 3004043*)和膜定位传导激酶的基因(*ARO 3000830*)等的丰度(图 5)。

2.6 短链脂肪酸和阿奇霉素含量分析

短链脂肪酸是肠道菌群的重要代谢产物,具有多种重要的生理功能,其含量变化与肠道菌群结构变化具有较强的相关性。气相色谱检测结果显示,Zn-AZM 显著降低乙酸和丙酸的含量(图 6)。肠道菌群对阿奇霉素的降解率仅为 5%。

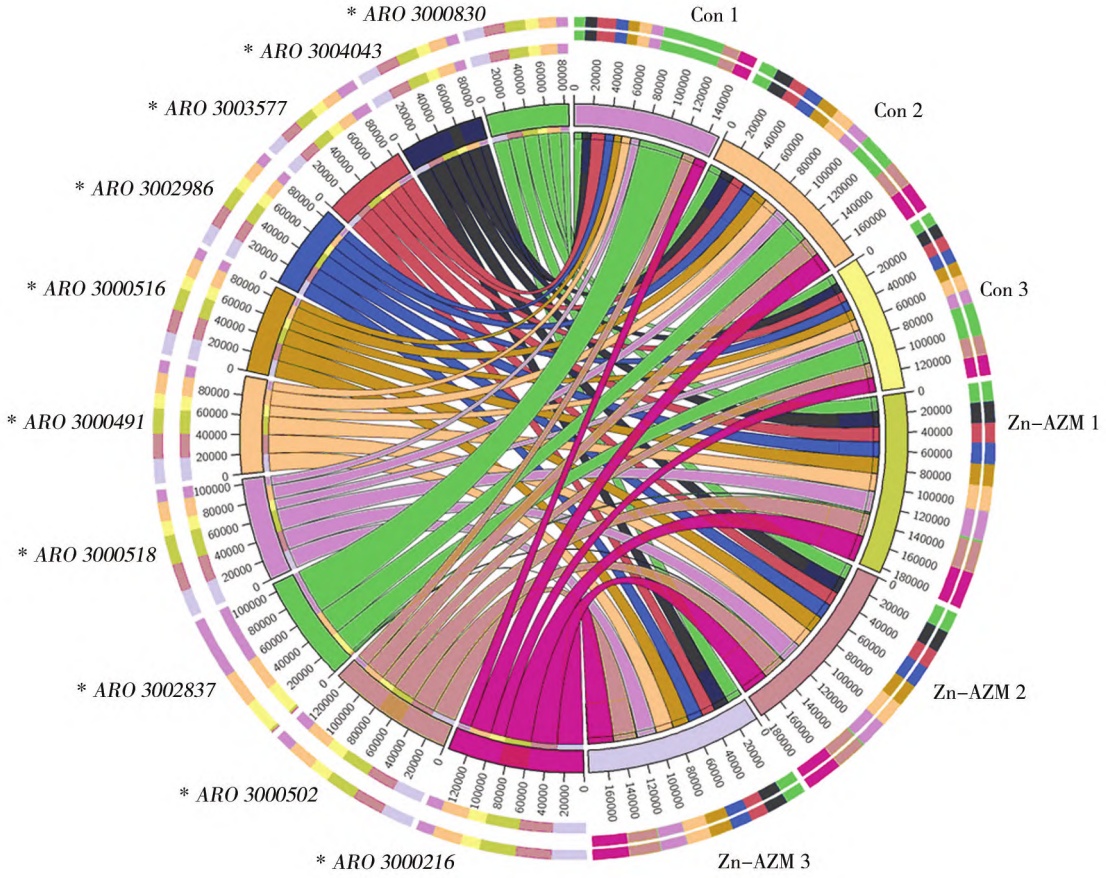


图 5 抗性基因丰度的差异性分析

Fig.5 Analysis of the abundance of different antimicrobial resistance genes

*:$P<0.05$

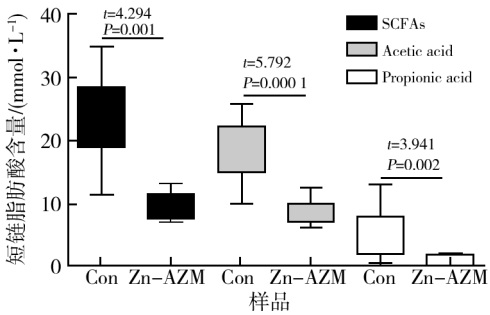


图 6 短链脂肪酸(SCFAs)的含量

Fig.6 The contents of SCFAs

2.7 肠道菌群与抗性基因及短链脂肪酸的相关性分析

菌群与抗性基因及短链脂肪酸的相关性分析显示,克雷伯氏菌属、科萨克氏菌属、双歧杆菌属和巨单胞菌属等微生物与抗性基因及短链脂肪酸的相关性较大,克雷伯氏菌属和科萨克氏菌属等与抗性基因及短链脂肪酸的相关性又与毛螺梭菌属、双歧杆菌属及巨单胞菌属等的相关性相反(图 7)。

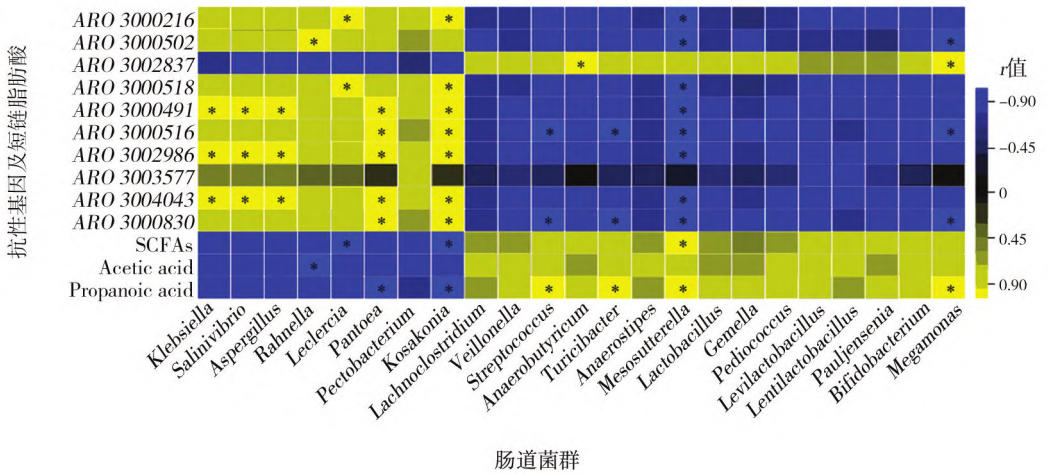


图 7 肠道菌群与抗性基因及短链脂肪酸的相关性分析

Fig.7 The correlation of gut microbiota with antibiotic resistance gene and SCFAs

*：$r>0.90$

3 讨 论

人体肠道菌群体外发酵实验表明 Zn-AZM 显著影响肠道菌群结构。Zn-AZM 提高变形菌门的相对丰度，降低厚壁菌门、放线菌门和拟杆菌门的相对丰度，其中变形菌门相对丰度的提高是肠道菌群失调和疾病风险增加的标志[20]。Zn-AZM 比氯霉素[18]或抗病毒药物[14]对肠道菌群的影响大，且与肠易激综合征患者[21]的肠道菌群结构类似，提示 Zn-AZM 可能存在一定的副作用。在科水平上，Zn-AZM 提高肠杆菌科及降低双歧杆菌科的相对丰度，与焦虑人群的肠道菌群结构类似[22]；降低新月形单胞菌科的相对丰度可能不利于胆管炎的治疗[23]。在属和种水平上，Zn-AZM 提高克雷伯氏菌属的相对丰度，如肺炎克雷伯氏菌和变栖克雷伯菌。克雷伯氏菌属具有耐阿奇霉素的特性[24]，其中肺炎克雷伯氏菌在重症 COVID-19 患者的肠道菌群中丰度较高[25]。变栖克雷伯菌也是一种新发现的人畜共患病原菌，易引起血液感染[26]，这提示在应用 Zn-AZM 进行预防和治疗 COVID-19 时，需要密切关注肺炎克雷伯氏菌的潜在危害。神经退行性病变患者体内的巨单胞菌属、双歧杆菌属、单形巨单胞菌和假小链双歧杆菌等的相对丰度较低[27]，而 Zn-AZM 降低这些属和种的相对丰度可能会影响人体健康，如假小链双歧杆菌具有改善受损神经和提高免疫力的功能[28]。此外，Zn-AZM 降低长双歧杆菌和德氏乳杆菌等益生菌的相对丰度，并提高拉恩氏菌属、泛菌属和科萨克氏菌属等机会病原菌的相对丰度。在其他微生物方面，Zn-AZM 提高真菌中的马拉色菌属、纳卡氏菌属和曲霉属等的相对丰度可能有损于人体健康，降低毕赤酵母属的相对丰度可能会提高总胆固醇水平[29]。总之，Zn-AZM 明显提高病原菌并降低益生菌的相对丰度可能会影响人体健康。

在 KEGG 代谢通路方面，Zn-AZM 显著提高环境信息处理以及降低新陈代谢途径，这与糖尿病患者的代谢途径变化类似[30]。此外，在健康人菌群代谢途径中，聚糖生物合成与代谢及其他次生代谢物生物合成的相对丰度较高，外源物质生物降解和代谢等的相对丰度较低[31]，而 Zn-AZM 对这些代谢途径的影响恰好相反。在三级代谢水平上，Zn-AZM 提高牛磺酸和次牛磺酸代谢有助于缓解便秘[32]，提高氨基苯甲酸酯、阿特拉津和氨基苯甲酸盐降解等代谢途径会损害机体的免疫力等[33]，但可能通过苯丙素生物合成途径的上调得到修复[34]。在抗性基因方面，Zn-AZM 与纳米 Al_2O_3 体外模拟结果类似，都显著改变肠道菌群结构、提高转座酶的相对丰度及改变菌群抗性基因[35]。Zn-AZM 可提高多药外排泵复合物及其抑制因子的丰度，而这些抗性基因多存在于革兰阴性病原菌中[36]，而其降低核苷酸转移酶的丰度可能有利于抗菌活性的发挥[37]。可能是因为 Zn-AZM 抑制病原菌的活性弱、抑制益生菌

的活性强,从而提高克雷伯氏菌属等病原菌的相对丰度,降低双歧杆菌属和巨单胞菌属等益生菌的相对丰度,进而改变人体的肠道菌群结构。双歧杆菌属、巨单胞菌属及厌氧丁酸菌属等在代谢过程中可产生短链脂肪酸,Zn-AZM 降低这些微生物的相对丰度,进而导致发酵液中的短链脂肪酸含量下降,而短链脂肪酸含量的下降会诱发许多疾病的发生[38],这也提示服用 Zn-AZM 可能有一定的副作用。

总之,Zn-AZM 降低双歧杆菌属和乳酸杆菌属等益生菌的相对丰度,提高克雷伯氏菌属等病原菌的相对丰度,将对人体健康造成潜在的负面影响,特别是克雷伯氏菌感染者,在使用 Zn-AZM 进行 COVID-19 治疗时应考虑该病原菌的潜在危害。另外,鉴于实验样本较少,模拟实验和临床实践间的差异等,Zn-AZM 对人体肠道菌群的副作用还需要深入研究。

参考文献:

[1] 侯若鑫, 龙静, 彭灿, 等. 乳酸锌和硫酸锌对猪肠上皮细胞锌转运载体和屏障功能影响的比较研究[J]. 动物营养学报, 2022, 34(4): 2626-2635.

[2] Mizenina O, Hsu M, Jean-pierre N, et al. MIV-150 and zinc acetate combination provides potent and broad activity against HIV-1[J]. Drug Delivery and Translational Research, 2017, 7(6): 859-866.

[3] Gopal V, Nilsson-payant BE, French H, et al. Zinc-embedded polyamide fabrics inactivate SARS-CoV-2 and influenza A virus [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2021, 13(26): 30317-30325.

[4] Zhang SQ, Yu XF, Zhang HB, et al. Comparison of the oral absorption, distribution, excretion, and bioavailability of zinc sulfate, zinc gluconate, and zinc-enriched yeast in rats[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2018, 62(7): e1700981.

[5] Zackular JP, Moore JL, Jordan AT, et al. Dietary zinc alters the microbiota and decreases resistance to *Clostridium difficile* infection[J]. Nature Medicine, 2016, 22(11): 1330-1334.

[6] Kobayashi T, TsuyuguchI K, Yoshida S, et al. Resumption/efficacy and safety of an azithromycin-containing regimen against *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients who experienced adverse effects with a clarithromycin-containing regimen[J]. Respiratory Investigation, 2021, 59(2): 212-217.

[7] Luke DR, Foulds G. Disposition of oral azithromycin in humans [J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 1997, 61(6): 641-648.

[8] Chandar R, Swaminathan VV, Meena S, et al. The impact of COVID-19 in children post hematopoietic stem cell transplantation: Experience from a pediatric transplant unit in India[J]. Pediatric Hematology Oncology Journal, 2022, 7(2): 45-48.

[9] Mahto M, Banerjee A, Biswas B, et al. Seroprevalence of IgG against SARS-CoV-2 and its determinants among healthcare workers of a COVID-19 dedicated hospital of India[J]. American Journal of Blood Research, 2021, 11(1): 44-52.

[10] POupaert JH, Aguida B, Hountondji C. Study of the interaction of zinc cation with azithromycin and its significance in the COVID-19 treatment: A molecular approach[J]. The Open Biochemistry Journal, 2020, 14: 33-40.

[11] Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19[J]. Gut, 2021, 70(4): 698-706.

[12] Kong Q, Zhang R, You L, et al. *In vitro* fermentation characteristics of polysaccharide from *Sargassum fusiforme* and its modulation effects on gut microbiota[J]. Food and Chemical Toxicology, 2021, 151: 112145.

[13] 杨慧,范晨曦、薛婕,等.不同脂肪酸配体对 β-乳球蛋白消化特性及肠道菌群组成的影响[J].沈阳农业大学学报,2025,56(6):113-124.

[14] Yin Y, Fan B, Liu W, et al. Investigation into the stability and culturability of Chinese enterotypes[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 7947.

[15] Ceccarelli G, Borrazzo C, Pinacchio C, et al. Oral bacteriotherapy in patients with COVID-19: A retrospective cohort study[J]. Frontiers in Nutrition, 2021, 7: 613928.

[16] Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria[J]. Nature, 2018, 555(7698): 623-628.

[17] 赵昌会, 陈华海, 胡云霏, 等. 阿奇霉素与人体肠道菌群体外相互作用的初步研究[J]. 生态毒理学报, 2023, 18(4): 439-449.

[18] 赵昌会, 陈华海, 胡云霏, 等. 氯霉素对体外模拟人体肠道菌群的影响[J]. 应用与环境生物学报, 2023, 29(4): 1026-1034.

[19] 胡芳, 刘莉, 孟卫. 分光光度法测定阿奇霉素的改进[J]. 光谱实验室, 2011, 28(3): 1499-1502.

[20] Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: Microbial signature of dysbiosis in gut microbiota[J]. Trends in Biotechnology, 2015, 33(9): 496-503.

[21] Mei L, Zhou J, Su Y, et al. Gut microbiota composition and functional prediction in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. BMC Gastroenterology, 2021, 21(1): 105.

[22] Lee HJ, Hong JK, Kim JK, et al. Effects of probiotic NVP-1704 on mental health and sleep in healthy adults: An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Nutrients, 2021, 13(8): 2660.

[23] Yang T, Yang S, Zhao J, et al. Comprehensive analysis of gut microbiota and fecal bile acid profiles in children with biliary

atresia[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022, 12: 914247.

[24] Phetburom N, Boueroy P, Chopjitt P, et al. *Klebsiella pneumoniae* complex harboring *mcr*-1, *mcr*-7, and *mcr*-8 isolates from slaughtered pigs in Thailand[J]. Microorganisms, 2021, 9(12): 2436.

[25] O'toole RF. The interface between COVID-19 and bacterial healthcare-associated infections[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2021, 27(12): 1772-1776.

[26] Rodríguez-medina N, Martínez-romero E, De La Cruz m A, et al.A *Klebsiella variicola* plasmid confers hypermucoviscosity-like phenotype and alters capsule production and virulence[J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11: 579612.

[27] Wan L, Zhou X, Wang C, et al. Alterations of the gut microbiota in multiple system atrophy patients[J]. Frontiers in Neuroscience, 2019, 13: 1102.

[28] Wang J, Qie J, Zhu D, et al. The landscape in the gut microbiome of long-lived families reveals new insights on longevity and aging-relevant neural and immune function[J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2107288.

[29] Shuai M, Fu Y, Zhong HL, et al. Mapping the human gut mycobiome in middle-aged and elderly adults: Multiomics insights and implications for host metabolic health[J]. Gut, 2022, 71(9): 1812-1820.

[30] Zhao X, Zhang Y, Guo R, et al. The alteration in composition and function of gut microbiome in patients with type 2 diabetes [J]. Journal of Diabetes Research, 2020, 2020: 8842651.

[31] Zhang S, Zeng B, Chen Y, et al. Gut microbiota in healthy and unhealthy long-living people [J]. Gene, 2021, 779: 145510.

[32] Wang M, Lv LX, Qin YS, et al. Ji-Chuan decoction ameliorates slow transit constipation via regulation of intestinal glial cell apoptosis[J]. World Journal of Gastroenterology, 2022, 28(34): 5007-5022.

[33] Wang H, Hu X, Zheng Y, et al. Effects of replacing fish meal with cottonseed protein concentrate on the growth, immune responses, digestive ability and intestinal microbial flora in *Litopenaeus vannamei*[J]. Fish & Shellfish Immunology, 2022, 128: 91-100.

[34] Philips CA, Augustine P, Ganesan K, et al. The role of gut microbiota in clinical complications, disease severity, and treatment response in severe alcoholic hepatitis [J]. Indian Journal of Gastroenterology, 2022, 41(1): 37-51.

[35] Zhang T, Li D, Zhu X, et al. Nano-Al_2O_3 particles affect gut microbiome and resistome in an *in vitro* simulator of the human colon microbial ecosystem[J]. Journal of Hazardous Materials, 2022, 439: 129513.

[36] Jing W, Liu J, Wu S, et al. Role of *cpxA* Mutations in the resistance to aminoglycosides and β-lactams in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium[J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 12: 604079.

[37] Achard A, Villers C, Pichereau V, et al. New *lnu*(C) gene conferring resistance to lincomycin by nucleotidylation in *Streptococcus agalactiae* UCN36 [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005, 49(7): 2716-2719.

[38] Ternák G, Németh M, Rozanovic M, et al. Alzheimer's disease-related dysbiosis might be triggered by certain classes of antibiotics with time-lapse: New insights into the pathogenesis? [J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2022, 87(1): 443-451.