

抗生素应用影响肠道菌群及相关疾病的研究进展

杨泽一^{1,2}, 曾昊天^{1,2}, 冉云², 刘成海³, 闫秀川^{1,4*}

1. 北京中医药大学深圳医院(龙岗) 肠道微生态诊疗中心, 广东 深圳 518172

2. 北京中医药大学深圳医院(龙岗) 肝病科, 广东 深圳 518172

3. 上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所, 上海 201203

4. 天津大学海河医院 微生态医学科, 天津 300356

摘要: 肠道菌群是人体内最大的微生物群体, 多种研究表明肠道菌群紊乱与多系统疾病发生发展密切相关。抗生素使用是影响肠道菌群变化的重要因素, 临床上针对感染性疾病的抗菌治疗是一把双刃剑, 抗生素使用在某些严重感染时能治病救人, 但使用不当也会对肠道菌群造成危害。抗生素通过影响肠道菌群组成及相关免疫代谢等机制可能具有引发儿童相关疾病(湿疹、过敏、哮喘、肥胖)、炎症性肠病(IBD)、肠易激综合征(IRS)、代谢性疾病、慢性肝脏疾病、肿瘤等疾病的风险, 临床在应用抗生素时需要采取联用益生菌、益生元、肠菌移植(FMT)等保护肠道菌群手段, 或联合使用抗生素缩短单独使用抗生素的时间, 联合噬菌体等措施, 减轻抗生素使用导致的多重耐药菌感染及对肠道菌群的不良影响。

关键词: 抗生素; 肠道菌群; 免疫; 代谢; 炎症性肠病

中图分类号: R979.9

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2025)05-1354-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.05.027

Research progress on impact of antibiotic application on gut microbiota and diseases

YANG Zeyi^{1,2}, ZENG Haotian^{1,2}, RAN Yun², LIU Chenghai³, YAN Xiuchuan^{1,4}

1. Intestinal Microenvironment Treatment Center, Shenzhen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Shenzhen 518172, China

2. Department of Liver Diseases, Shenzhen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Shenzhen 518172, China

3. Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

4. Department of Microbiota Medicine, Haihe Hospital, Tianjin University, Tianjin 300356, China

Abstract: Intestinal flora is the largest microbial community in the human body. Recent studies have shown that the disturbance of intestinal flora is closely related to the occurrence and development of multi-system diseases. Antibiotic use is an important factor affecting the changes of intestinal flora. Antimicrobial treatment for infectious diseases is a double-edged sword in clinical practice. The use of antibiotics can treat and save lives in certain severe infections, but improper use can also cause harm to the gut microbiota and lead to new diseases. Antibiotics may increase the risk of various diseases through mechanisms such as altering intestinal flora composition and related immune-metabolic processes, including childhood conditions (eczema, allergies, asthma, obesity), inflammatory bowel disease (IBD), irritable bowel syndrome (IRS), metabolic disorders, chronic liver diseases, and malignancies. To mitigate antibiotic-induced harm to intestinal flora and reduce the risk of multidrug-resistant infections, clinical strategies should incorporate protective measures such as: Co-administration of probiotics and prebiotics, fecal microbiota transplantation (FMT), shortening antibiotic monotherapy duration through combination therapies, and combined use of phages. These approaches aim to preserve microbial balance while maintaining therapeutic efficacy in antimicrobial treatment.

Key words: antibiotics; intestinal flora; immunity; metabolism; inflammatory bowel disease

收稿日期: 2024-10-02

基金项目: 深圳市“医疗卫生三名工程”项目资助(SZZYSM202311018); 深圳市科技创新委员会项目(JCYJ20220530172804010); 深圳市龙岗区科技创新局项目(LGWJ2022-81)。

作者简介: 杨泽一, 硕士研究生, 主要从事中医药与肠道微生态研究。E-mail: 358529824@qq.com

*通信作者: 闫秀川, 博士, 主治医师, 研究方向为肠道微生态与消化系统疾病及中医药干预。E-mail: yanxiuchuan@126.com

肠道菌群与疾病相关研究是近年来医学研究热点。研究发现,肠道菌群与人体多个系统广泛联系,发挥重要生理病理作用,肠道菌群紊乱在疾病发生发展过程中扮演重要角色^[1]。基于恢复或重建肠道菌群平衡的干预是一类新型医学治疗手段,如服用益生菌、益生元、合生元、后生元、进行肠菌移植(FMT)等,在众多疾病治疗领域产生了颠覆性的诊疗成果^[2]。

肠道菌群受饮食营养、环境因素、精神压力、外科创伤、药物治疗等多方面影响^[3],其中,作为对微生物有直接杀灭作用的抗生素药物影响最大。抗生素是临床诊疗实践中应用最为广泛的一类药物,抗生素的合理应用可救人于危难,给患者带来临床获益,但由于抗生素应用引发肠道菌群紊乱导致的疾病发生日益增多,值得关注。本文旨在综述抗生素应用影响肠道菌群及相关疾病的相关研究进展,从保护肠道菌群角度为临床合理使用抗生素提出一点建议与思考。

1 肠道菌群与人体健康

近年来,得益于各种组学技术的发展和运用,现代医学在肠道微生态方面的研究取得了突破性进展。目前已知,随着婴儿诞生,各种微生物就开始在人体肠道里大量定植,至 3 岁左右已形成了一个复杂的微生态系统。这些微生物包括细菌、古细菌、真菌、病毒等,但细菌占 98% 以上,所以肠道菌群也就代表了肠道微生态。在人体肠道内的细菌数量庞大,达数十万亿之巨,大约等于人体自身细胞的总量^[4];由肠道菌群编码的基因数量却是自身基因数量的 150 倍^[5]。由此可见,人体实际上是由来自父母的人类基因组和肠道菌群来自于环境的微生物基因组联合编码的共生体。目前认为,肠道菌群是宿主遗传、免疫、神经内分泌、炎症、代谢,以及社会心理活动之间连接的关键环节,对人类健康具有深远影响^[6]。肠道菌群通过基因表达的调控参与外源性食物成分和由宿主与细菌共同产生的内源性物质的代谢,后者包括短链脂肪酸(SCFAs)、胆汁酸等,这些肠道菌群的代谢产物为小分子物质,它们作为信号分子对宿主的生理机能产生广泛的影响^[7-9],如 SCFAs,尤其是丁酸盐和丙酸盐,作为组蛋白脱乙酰酶的抑制剂,广泛参与调节宿主基因的表达;它们还作为 G 蛋白耦联受体的配体,参与调节宿主的多种代谢活动,胆汁酸则通过激活体内广泛存在的受体,包括法尼醇 X 受体

(FXR)、G 蛋白耦联胆汁酸受体(TGR5)等,不仅对宿主的代谢产生广泛影响,近年来的研究显示还影响血脑屏障、生殖系统的生理功能^[10]。现有研究表明,在肠道的微观世界里,肠道菌群不仅帮助食物的消化吸收和抵御各种病原体的侵袭^[11],还参与宿主免疫系统的发育和功能的正常发挥^[12-13]、维持宿主的代谢稳态^[14-15]、影响宿主的神经认知功能以及营养状态等^[16]。此外,肠道菌群对胎儿影响也十分重要,通常认为,胎儿仅接受来自父母 DNA 的遗传物质,但事实上,胎儿在孕育和分娩过程中也会接收母亲的菌群。这种微生物群的传递是来自母亲的另一种遗传方式——“菌脉”,它是帮助胎儿最早抵御外界环境侵害的重要免疫物质^[17-18]。儿童期的肠道微生态系统建立对于儿童期免疫功能、消化吸收系统、器官发育均起着重要作用,与儿童健康关联密切。

2 抗生素使用影响人体肠道菌群组成及免疫代谢

抗生素的发现无疑是人类历史上的一个重要里程碑。但随着医疗手段的不断提升,抗生素滥用问题也越来越广泛,临床上“经验性应用”抗生素的情况屡见不鲜,对于一些有潜在感染可能的疾病,医生会经验性选用阿莫西林、氧氟沙星等广谱抗生素来治疗,如手术前使用抗生素预防切口感染^[19-20],未明确诊断的部分患者通过服用抗生素来抑制疾病的发展^[21],儿童出现发热就诊时仍会经验性选用抗生素来治疗,而据我国临床医学统计,80% 的儿童上呼吸道感染是由于病毒引起的,抗生素对于该类疾病可能只有安慰剂效应^[22],诸如此类情况均提示临床抗生素滥用的普遍性。不合理使用抗生素的严重后果是不仅会导致多重耐药菌发生,还会引发由于抗生素使用导致的肠道菌群失调及继发疾病发生^[23]。

2.1 抗生素影响肠道菌群组成

肠道微生物群会受到多种特异性与非特异性因素影响,包括遗传、年龄、饮食、药物、环境等^[24]。在这些因素中,药物的影响,尤其是抗生素对肠道菌群的影响最为直接。抗生素的应用是一把双刃剑,它一方面能有效清除致病菌,另一方面也会破坏有益菌。有益菌的减少导致肠道菌群的丰富度、多样性以及均匀性大大降低,继而引发肠道微生态失衡^[25]。抗生素的使用也会使肠道感染的风险增加,从而影响肠道微生物的免疫与代谢。根据抗菌覆盖范围的不同,抗生素可分为窄谱抗生素和广谱抗生素。窄谱抗生素一般针对特定类型的细菌,通

常只影响少数几种细菌的数量和种类,因而对肠道菌群的扰动相对较小;与窄谱抗生素不同,广谱抗生素由于能够抑制或杀灭多种类型的细菌,往往会导致更严重的肠道菌群失衡,通过 16S rRNA 基因测序观察健康人在广谱抗生素一环丙沙星治疗前后(500 mg, 每天 2 次,持续 5 d)的远端肠道细菌群落,约有三分之一的细菌类群受到影响,表现在降低了群落的分类丰富度、多样性和均匀性。这种失衡可能导致有害菌的过度生长,降低肠道菌群多样性,从而影响宿主的免疫功能和代谢健康^[26-27]。另外,广谱抗生素的使用会直接破坏菌株定植抗力,从而导致条件致病菌大量繁殖,影响肠道菌群失衡,肠道屏障被破坏,从而使肠源性感染风险增加^[28]。小鼠模型中广谱抗生素克林霉素给药后接种艰难梭菌出现腹泻、体质量减轻和高死亡率,16S rRNA 基因测序显示微生物群多样性急剧丧失,提示感染性风险的增加^[29]。在广谱抗生素治疗停止后,肠道内微生物群有一定程度向初始状态恢复的倾向,如受试者使用环丙沙星在疗程结束 1 周后,肠道菌群开始逐渐恢复到初始状态,但无法恢复完全,抗生素的影响会持续较长时间^[30-32]。

人类肠道菌群拥有较高的丰度和多样性,是抗生素耐药基因(ARG)的“储存库”^[33]。抗生素的广泛使用导致肠道菌群内耐药基因的富集,这些耐药基因可以通过水平基因转移在不同细菌间传播,使得耐药菌株迅速扩散^[34]。长期使用抗生素不仅会增加特定病原菌的耐药性,还会使普通菌群携带的 ARG 在肠道中积累并在不同菌株之间传播,导致出现更难治疗的多重耐药感染^[35],如肺炎克雷伯菌能获得含有碳青霉烯类耐药基因的质粒展现出高耐药性^[36]。

2.2 抗生素影响肠道菌群相关免疫代谢

使用四环素或者大环内酯类抗生素时,肠道细菌的转录调控因子会受到信号分子的调控,从而干扰靶基因的表达,影响肠道免疫和代谢能力^[37]。肠道微生物、肠道上皮组织与免疫细胞之间相互作用构成了全身最大的免疫器官,宿主 95% 的感染性疾病都与此有关。当消化道黏膜受到抗原的侵袭后,会激活黏膜内淋巴组织产生相应的免疫应答,分泌免疫球蛋白来抵御抗原的入侵。肠道微生物也可以通过影响免疫机制来调节宿主的健康平衡状态。肠道微生物群是调节免疫的核心,它可以通过与病原体竞争资源与空间来限制疾病的发展,同时产生相应的抗菌类物质(例如有机酸、细菌素、抗菌肽和

酶),与免疫细胞共同构成了屏障来抵御病原体入侵^[38-39]。抗生素的滥用会引发肠道微生态失衡,进而引发与免疫紊乱和代谢异常相关的疾病,如炎症性肠病、糖尿病和代谢综合征。在肝细胞癌中,大环肽类抗生素可以减少脂多糖(LPS)释放水平,或通过敲除 Toll 样受体(如 TLR4)可抑制肝细胞癌的过度增长^[40]。研究发现氨苄青霉素、新霉素、甲硝唑、庆大霉素和万古霉素诱导的肠道菌群失衡流感小鼠可通过益生菌或 FMT 改善肠道菌群激活 TLR7 信号受体减轻肠道与肺部炎症^[41]。

在相关实验中, β -内酰胺类抗生素引起的肠道菌群缺失证实了微生物对宿主代谢能力的影响,如乙酰磷酸酯和乙酰辅酶 A,这些化合物参与主要细胞功能^[42],继而引发一系列代谢性疾病的变化,如体质量增加,代谢综合征的出现,进一步可引发心血管疾病、脂肪肝和糖尿病等。肠道菌群代谢潜能与肝脏相当,其代谢中大量的酶直接参与生物代谢以及药物代谢,如硝基还原酶可以修饰氯霉素,又或者以竞争方式生产代谢产物干扰正常代谢,还影响相关酶的基因表达。人体肠道微生物种类丰富,代谢反应旺盛,抗生素与肠道菌群作用影响是相互的。例如肠菌产生的偶氮还原酶作用于硝基呋喃类抗生素、硝基还原酶作用于甲硝唑等^[43],直接影响抗生素的吸收代谢;抗生素同时也反作用于肠菌,影响肠菌的组成和代谢。

3 抗生素影响肠道菌群相关疾病

3.1 儿童相关疾病

诸多研究显示,肠道菌群是出生后接触外环境后天获得,抗生素在新生儿期对肠道菌群发育影响较大^[44]。目前关于肠道菌群在发育期何时成型说法不一,但普遍观点认为 3 岁是肠道菌群丰富度和多样性趋于稳定与成人相当的重要时期^[45]。婴幼儿时期的肠道菌群会直接影响到免疫系统抗感染能力、营养发育与代谢各方面,如果此期间肠道菌群发生紊乱,日后与湿疹、过敏、哮喘、肥胖等相关疾病发生密切相关。儿童在细菌感染后过早地暴露于抗生素下会改变肠道菌群的种类和代谢,并影响到 SCFAs、 γ -氨基丁酸等物质代谢^[46],双歧杆菌属、类杆菌属、肠球菌属和普氏菌的比例会出现显著下降^[47]。孕期或者分娩期使用氨苄西林和庆大霉素,会减少出生后婴儿的乳酸杆菌和双歧杆菌丰富度^[48],这类广谱抗生素的使用会使婴幼儿早期的肠道屏障功能丢失,更容易受到感染侵袭,影响专

性厌氧菌的定植, 改变肠道微生物群分布特征和成熟时间, 增强耐药基因等。

孤独症谱系障碍 (ASD) 是一种神经发育障碍疾病, 常于生命早期发现。研究发现, 抗生素在产前与生命早期预防性使用增加了 ASD 的风险^[49], 但也有研究发现抗生素可以缓解 ASD 行为特征^[50]。通过观察 ASD 患者肠道菌群, 发现其较于正常人菌群厚壁菌门和变形菌门比例增多, 拟杆菌门比例减少。这些增长的菌群与神经毒素有关, 神经毒素通过迷走神经传入中枢神经系统, 抑制神经递质的释放, 可能是导致 ASD 原因之一。实验研究发现^[51], 抗生素 (氨苄青霉素、新霉素、甲硝唑、万古霉素、链霉素和庆大霉素) 处理的葡聚糖硫酸钠 (DSS) 模型小鼠肠道功能出现紊乱, 中枢神经系统的神经递质如 5-羟色胺水平也发生改变, 而 5-羟色胺水平紊乱被证实与 ASD 发生发展密切相关^[52]。

3.2 炎症性肠病 (IBD)

IBD 是一种非特异性的慢性肠道炎症疾病, 其确切病因尚不明确。研究表明, 抗生素应用是 IBD 发生发展的重要危险因素, 其发病机制可能与抗生素应用影响肠道免疫有关。丹麦的 1 项大样本研究证实, 抗生素 (呋喃妥因、窄谱青霉素、广谱青霉素、磺胺类、四环素、大环内酯类) 的使用影响了 IBD 的进程, 并且与发病风险增长直接相关^[53]。抗生素的暴露诱导肠道微生态紊乱, 影响肠道免疫, 从而增加 IBD 的风险。正常人体肠道菌群与 IBD 患者中的菌群含量与分布有明显差异, IBD 患者中致病菌如肠杆菌等含量增加, 而有益菌如乳杆菌含量下降, 其整体 α 多样性减少; 同时, 乳杆菌是产生 SCFAs 的主要菌群, 乳杆菌减少导致促炎细胞因子水平升高, 这使得疾病的炎症症状更难以缓解; 同时发现, 抗生素使用的时间和剂量与 IBD 发病呈正相关。而在抗生素的种类中, 硝基咪唑类和氟喹诺酮类药物与 IBD 发病的关联最为密切, 这类药物主要靶向于胃肠道^[54]。另 1 项瑞典的 IBD 研究中^[55], 选取具有相同遗传背景的患者作为研究对象, 研究结果显示使用过抗生素 (青霉素、头孢菌素、大环内酯类、氟喹诺酮类、四环素类或磺胺类药物等) 的患者, 其 IBD 发病的几率是未使用者的 2 倍。

3.3 肠易激综合征 (IBS)

IBS 目前尚未发现特异性的生物标志物, 但随着对 IBS 的研究不断深入, 科研人员发现肠道菌群失调可能是 IBS 的发病机制之一。与健康人群比较,

IBS 患者的肠道菌群的多样性偏低, 拟杆菌和乳杆菌减少, 而厚壁菌门丰度增加; 大肠杆菌的增多加速了炎症发展, 肠毒素、有机酸的大量产生, 影响了肠道黏膜的修复, 进而引发腹痛和腹泻, 具体机制的阐明为从干预肠道菌群治疗 IBS 提供了可能性^[56]。临床上, 有一些以消灭致病菌为手段的治疗方案, 例如选用非可吸收抗生素利福昔明缓解症状, 利福昔明主要作用于肠道, 可调节肠道菌群组成, 抑制致病菌的生长, 减轻肠道炎症, 修复肠黏膜; 然而, 由于 IBS 患者的肠道菌群变化较大, 目前抗生素对治疗这类疾病的利弊仍需进一步研究^[57]。

3.4 代谢性疾病

有多项证据表明抗生素的使用与肥胖增长呈正相关^[58]。抗生素对肥胖等代谢性疾病有多方面因素影响。首先, 抗生素增加了糖代谢合成的能力, 加强了对被认为不可代谢的多糖类能量物质的吸收; 其次, 肠道菌群能将膳食纤维转化为 SCFAs, 而 SCFAs 作为信号分子参与能量代谢的调节。此外, 肠道菌群可以通过影响胆汁酸代谢、胰岛素分泌和脂肪酸的氧化分解等多个途径来影响肥胖增长。因此, 抗生素可以通过调节肠道菌群来影响代谢信号的产生, 从而影响肥胖状态^[59]; 此外, 抗生素的使用减少了肠道菌群中防止肥胖的菌群, 例如双歧杆菌, 双歧杆菌被认为能调节 LPS 水平, 而 LPS 与肥胖机制相关^[60]; 抗生素的使用还可能导致肠道的防御和免疫功能减弱, 万古霉素处理脱氧胆酸模型小鼠, 会引起明显的促炎巨噬细胞浸润^[61], 增加了促炎因子的存在, 从而进一步导致肥胖的发生。

3.5 慢性肝脏疾病

慢性肝脏疾病包括代谢相关脂肪性肝病、酒精性肝病、慢性病毒性肝炎、肝硬化和肝癌等。研究发现, 慢性肝病和肝癌患者的肠道菌群组成和分布与健康人存在明显差异, 并且随着疾病的进展, 这种差异会逐渐加重。肠道与肝脏在位置与功能上联系非常密切, 被称为肠-肝轴。肝脏大多数血供来自于肠道, 同时也会给予肠道多数营养物质。肝脏也是肠道免疫的最后一道防线, 当肠道菌群失调易位、内毒素进入门静脉循环时, 肝脏中的巨噬细胞会发生相应的免疫反应, 激活 Toll 样受体 (TLR) 并通过细胞内信号级联反应促进肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、促肿瘤细胞因子和趋化因子转录, 进一步导致肝纤维化和慢性肝炎的发生^[62-63]。万古霉素可以通过抑制肠道细菌失衡生长, 从而改善肝功

能、减少炎症、抑制肝肿瘤生长和缓解肝脏损伤^[64]。胆汁淤积型肝细胞癌模型小鼠实验揭示万古霉素能有效调节肠道菌群，选择性消耗包括革兰阳性菌的厚壁菌门、放线菌门在内的细菌，并影响胆汁酸的代谢，进而阻止胆汁淤积型肝细胞癌发展^[65]。但是也有临床试验证明抗生素（头孢美唑、舒巴坦/头孢哌酮、左氧氟沙星、利夫希明等）的应用加剧慢性肝脏疾病的病程，研究发现抗生素的使用导致疾病控制率下降，缩短肝癌患者的生存期^[66-67]。抗生素的作用机制可能涉及肝硬化、癌症、感染风险以及分子治疗等多种因素之间复杂的相互作用，相关治疗策略还需要进一步研究。

3.6 肿瘤

肠道菌群的变化与肿瘤的发生有密切关系。1 项基于 Mendelian Randomization (MR) 数据的分析^[68]，证实了 8 种癌症与其特异性肠菌的因果关系，如放线菌类、双歧杆菌科、瘤胃球菌科与乳腺癌存在因果关系，放线菌门与肺癌、乳酸杆菌目与鳞状细胞肺癌和小细胞肺癌之间存在因果关系等。这些发现为更好地理解癌症发生的原因提供了线索。然而，确切的肠道菌群导致癌症的机制尚不确定。

广谱抗生素的使用通过影响肠道菌群组成，导致肠菌丰度下降，如链球菌、肠球菌、乳杆菌、革兰阴性厌氧菌数量明显下降，造成肠道黏膜损伤，影响肠道免疫屏障功能，进而对肿瘤化疗药物（5-氟尿嘧啶、环磷酰胺、伊立替康、奥沙利铂、吉西他滨、甲氨蝶呤）、放疗、免疫治疗化合物[PD-1/PD-L1 和细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)] 的治疗疗效和毒性作用方面产生影响。在接受化疗治疗的 Ly6Chi 荷瘤小鼠中，抗生素（氨苄青霉素、链霉素和黏菌素混合物）的使用导致肠道感染风险增加，这可能与抑制结肠单核细胞募集和 IL-17A 和 IL-22 产生的肠道微生物群失调有关^[69]。放疗过程中口服万古霉素可以增强辐射诱导的抗肿瘤免疫反应并抑制肿瘤的生长^[70]。在肿瘤免疫治疗中，抗生素应用增效或减效的结论尚不统一^[71]。

4 抗生素使用的肠道菌群保护策略

抗生素使用对于人体肠道菌群的影响是巨大的，由此而继发的健康问题往往是临床医生不愿意看到的。因此，研究肠道菌群的临床保护策略正成为抗生素使用过程中的重要课题。策略一：在抗生素使用同时或使用后，应用益生菌（有益的活性微生物）、益生元（一组促进肠道有益菌增殖的营养

素）、FMT 等保护肠道菌群手段有助于减轻或消除抗生素对肠道菌群的额外损害^[72]。如益生菌可通过分泌酶、营养物质及抑制有害菌的次级代谢产物，有效维持肠道菌群平衡，从而直接或间接地改善肠道屏障功能，与单独使用抗生素组对比，益生菌与抗生素的联合使用可以更好地保证治疗效果，其肠道微生态紊乱发生的几率更低^[73]。策略二：联合使用抗生素可显著缩短单独使用抗生素的时间，并降低疾病并发症的出现^[74]。策略三：噬菌体-抗生素联合治疗^[75]，抗菌肽^[76]等新型治疗手段有望代替传统抗生素，减轻抗生素使用导致的多重耐药菌感染及对肠道菌群的不良影响。

5 结语与展望

综上所述，抗生素与肠道菌群之间的关系是一个复杂的命题。抗生素使用是解决许多疾病的有效手段，但治疗目的之外影响肠道菌群继发的健康问题也不容忽视。未来，一方面需要探索个性化精准用药方案，进一步研究抗生素对肠道菌群作用的分子机制，开发具有更好靶向性的新型抗生素，避免对肠道菌群造成额外损害；另一方面，可加强益生菌、益生元、FMT 等保护肠道菌群手段在抗生素治疗中的协同应用研究。这将有助于更好地发挥抗生素治疗效果，同时最大限度地减少对肠道菌群的损害。通过多学科交叉研究，有望在不远的将来找到平衡抗生素使用与保护肠道菌群健康之间的最佳途径，使之更好地服务于临床，为人类带来更多健康和幸福。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Walter J, Armet A M, Brett Finlay B, et al. Establishing or exaggerating causality for the gut microbiome: Lessons from human microbiota-associated rodents [J]. *Cell*, 2020, 180(2): 221-232.
- [2] de Vos W M, Tilg H, Van Hul M, et al. Gut microbiome and health: Mechanistic insights [J]. *Gut*, 2022, 71(5): 1020-1032.
- [3] 孙琳, 黎军, 兰莉莉, 等. 肠道菌群的影响因素 [J]. *生命的化学*, 2019, 39(6): 1133-1137.
Sun L, Li J, Lan L L, et al. Advances in influence factors of gut microbiota [J]. *Chem Life*, 2019, 39(6): 1133-1137.
- [4] Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans [J]. *Cell*, 2016, 164(3): 337-340.
- [5] Grice E A, Segre J A. The human microbiome: Our second genome [J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2012, 13:

- 151-170.
- [6] El-Omar E M. Future directions in the microbiome field: An editor's perspective [J]. *eGastroenterology*, 2023, 1(1): e100003.
- [7] Gasaly N, de Vos P, Hermoso M A. Impact of bacterial metabolites on gut barrier function and host immunity: A focus on bacterial metabolism and its relevance for intestinal inflammation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 658354.
- [8] Espírito Santo C, Caseiro C, Martins M J, et al. Gut microbiota, in the halfway between nutrition and lung function [J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1716.
- [9] Hill J H, Round J L. SnapShot: Microbiota effects on host physiology [J]. *Cell*, 2021, 184(10): 2796-2796.e1.
- [10] Fogelson K A, Dorrestein P C, Zarrinpar A, et al. The gut microbial bile acid modulation and its relevance to digestive health and diseases [J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(7): 1069-1085.
- [11] Leshem A, Liwinski T, Elinav E. Immune-microbiota interplay and colonization resistance in infection [J]. *Mol Cell*, 2020, 78(4): 597-613.
- [12] Round J L, Mazmanian S K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(5): 313-323.
- [13] Zheng D P, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease [J]. *Cell Res*, 2020, 30(6): 492-506.
- [14] Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn M V, Nieuwdorp M, et al. Metabolism and metabolic disorders and the microbiome: The intestinal microbiota associated with obesity, lipid metabolism, and metabolic health-pathophysiology and therapeutic strategies [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(2): 573-599.
- [15] Cani P D, Van Hul M, Lefort C, et al. Microbial regulation of organismal energy homeostasis [J]. *Nat Metab*, 2019, 1(1): 34-46.
- [16] Rieder R, Wisniewski P J, Alderman B L, et al. Microbes and mental health: A review [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 66: 9-17.
- [17] Turnbaugh P J, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins [J]. *Nature*, 2009, 457(7228): 480-484.
- [18] Vilchez-Vargas R, Skieceviciene J, Lehr K, et al. Gut microbial similarity in twins is driven by shared environment and aging [J]. *EBioMedicine*, 2022, 79: 104011.
- [19] 吴国才. 880 份 I 类切口病历围手术期预防性应用抗生素调查分析 [J]. *基层医学论坛*, 2023, 27(32): 139-141.
- Wu G C. Investigation and analysis of perioperative prophylactic use of antibiotics in 880 cases of class 1 incision surgery [J]. *Med Forum*, 2023, 27(32): 139-141.
- [20] 邱荣金, 卢劲瑜, 苏雪梅, 等. 预防使用抗生素对食管胃静脉曲张内镜下治疗的影响评估 [J]. *中国现代药物应用*, 2023, 17(19): 99-101.
- Qiu R J, Lu J Y, Su X M, et al. Effect evaluation of prophylactic use of antibiotics on endoscopic treatment of esophageal and gastric varices [J]. *Chin J Mod Drug Appl*, 2023, 17(19): 99-101.
- [21] Michael O, Bridget A, Elizabeth K J, et al. Evaluation of antibiotic use among inpatients in surgical ward at Mbarara Regional Referral Hospital, South-Western Uganda [J]. *Infect Dis Res*, 2023, 4(2): 10-13.
- [22] Xie S M. Analysis of antibiotic use in 800 children with upper respiratory tract infections [J]. *Herald of Medicine*, 2003, 22(1): 2.
- [23] Schwartz D J, Langdon A E, Dantas G. Understanding the impact of antibiotic perturbation on the human microbiome [J]. *Genome Med*, 2020, 12(1): 82.
- [24] Hasan N, Yang H Y. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation [J]. *PeerJ*, 2019, 7: e7502.
- [25] Klingensmith N J, Coopersmith C M. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness [J]. *Crit Care Clin*, 2016, 32(2): 203-212.
- [26] Ramakrishna B S, Patankar R. Antibiotic-associated gut dysbiosis [J]. *J Assoc Physicians India*, 2023, 71(11): 62-68.
- [27] Dethlefsen L, Huse S E, 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 Biol*, 2008, 6(11): e280.
- [28] Francino M P. Antibiotics and the human gut microbiome: Dysbioses and accumulation of resistances [J]. *Front Microbiol*, 2016, 6: 1543.
- [29] Buffie C G, Jarchum I, Equinda M, et al. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis [J]. *Infect Immun*, 2012, 80(1): 62-73.
- [30] Dethlefsen L, Relman D A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(Suppl 1): 4554-4561.
- [31] Elvers K T, Wilson V J, Hammond A, et al. Antibiotic-induced changes in the human gut microbiota for the most commonly prescribed antibiotics in primary care in the UK: A systematic review [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(9): e035677.

- [32] Pallega A, Mikkelsen K H, Forslund S K, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure [J]. Nat Microbiol, 2018, 3(11): 1255-1265.
- [33] 李海北, 杨沂楠, 李君文, 等. 人类肠道菌群中抗生素耐药基因的研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(2): 81-89.
Li H B, Yang Y D, Li J W, et al. Research progress in antibiotic resistance genes in human gut microbiota [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2021, 35(2): 81-89.
- [34] Andreescu M. Molecular insights into the role of gut microbiota in antibiotic therapy selection and resistance mitigation [J]. Cureus, 2023, 15(12): e50318.
- [35] Mullany P. Functional metagenomics for the investigation of antibiotic resistance [J]. Virulence, 2014, 5(3): 443-447.
- [36] Luo Q X, Lu P, Chen Y B, et al. ESKAPE in China: Epidemiology and characteristics of antibiotic resistance [J]. Emerg Microbes Infect, 2024, 13(1): 2317915.
- [37] 皮锐, 李德辉. 转录调控因子介导细菌耐药性和耐受性的研究进展 [J]. 中南医学科学杂志, 2023, 51(4): 618-621.
Pi R, Li D H. Advances in transcription factor-mediated antibiotic resistance and tolerance in bacteria [J]. Med Sci J Cent South China, 2023, 51(4): 618-621.
- [38] Curtis M M, Hu Z P, Klimko C, et al. The gut commensal *Bacteroides thetaiotaomicron* exacerbates enteric infection through modification of the metabolic landscape [J]. Cell Host Microbe, 2014, 16(6): 759-769.
- [39] Gupta U, Dey P. Rise of the guardians: Gut microbial maneuvers in bacterial infections [J]. Life Sci, 2023, 330: 121993.
- [40] Yu L X, Yan H X, Liu Q, et al. Endotoxin accumulation prevents carcinogen-induced apoptosis and promotes liver tumorigenesis in rodents [J]. Hepatology, 2010, 52(4): 1322-1333.
- [41] Gao J, Chen H F, Xu L Y, et al. Effects of intestinal microorganisms on influenza-infected mice with antibiotic-induced intestinal dysbiosis, through the TLR7 signaling pathway [J]. Front Biosci, 2023, 28(3): 43.
- [42] 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): 1591-1601.
- [43] Chen Y H, Li P P, Chen T, et al. Ronidazole is a superior prodrug to metronidazole for nitroreductase-mediated hepatocytes ablation in zebrafish larvae [J]. Zebrafish, 2023, 20(3): 95-102.
- [44] 唐炜, 金方强, 唐婷, 等. 从微生态角度探讨分娩方式与抗生素对新生儿高胆红素血症发生和治疗的影响 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2023, 15(5): 432-438.
Tang W, Jin F Q, Tang T, et al. Investigation into the effects of delivery modes and antibiotics on the development and treatment of neonatal hyperbilirubinemia from the perspective of microecology [J]. Chin Pediatr Integr Tradit West Med, 2023, 15(5): 432-438.
- [45] Ronan V, Yeasin R, Claud E C. Childhood development and the microbiome-the intestinal microbiota in maintenance of health and development of disease during childhood development [J]. Gastroenterology, 2021, 160(2): 495-506.
- [46] Scott F I, Horton D B, Mamtani R, et al. Administration of antibiotics to children before age 2 years increases risk for childhood obesity [J]. Gastroenterology, 2016, 151(1): 120-129.e5.
- [47] Shao Y, Forster S C, Tsaliki E, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in Caesarean-section birth [J]. Nature, 2019, 574(7776): 117-121.
- [48] Dunn A B, Jordan S, Baker B J, et al. The maternal infant microbiome: Considerations for labor and birth [J]. MCN Am J Matern Child Nurs, 2017, 42(6): 318-325.
- [49] Nitschke A S, do Valle H A, Vallance B A, et al. Association between prenatal antibiotic exposure and autism spectrum disorder among term births: A population-based cohort study [J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2023, 37(6): 516-526.
- [50] Liu J Y, Gao Z Y, Liu C Q, et al. Alteration of gut microbiota: New strategy for treating autism spectrum disorder [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 792490.
- [51] Jiang L L, Hao Y L, Han D D, et al. Gut microbiota dysbiosis deteriorates immunoregulatory effects of tryptophan via colonic indole and LBP/HTR2B-mediated macrophage function [J]. ISME J, 2024, 18(1): wrae166.
- [52] 雷蕾, 陈莱弦, 成熟, 等. 5-羟色胺与自闭症发生的关系研究进展 [J]. 山东医药, 2018, 58(11): 108-110.
Lei L, Chen M X, Cheng S, et al. Research progress on the relationship between serotonin and autism [J]. Shandong Med J, 2018, 58(11): 108-110.
- [53] Faye A, Allin K, Iversen A, et al. DOP22 antibiotic use as a risk factor for inflammatory bowel disease across the ages: A population-based cohort study [J]. J Crohn's Colitis, 2023, 17(Supplement_1): i87.
- [54] Fu Q H, Song T Y, Ma X Q, et al. Research progress on the relationship between intestinal microecology and intestinal bowel disease [J]. Animal Model Exp Med, 2022, 5(4): 297-310.
- [55] Nguyen L H, Örtqvist A K, Cao Y, et al. Antibiotic use and the development of inflammatory bowel disease: A national case-control study in Sweden [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(11): 986-995.
- [56] Shaikh S D, Sun N, Canakis A, et al. Irritable bowel

- syndrome and the gut microbiome: A comprehensive review [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(7): 2558.
- [57] Barbara G, Cremon C, Bellini M, et al. Italian guidelines for the management of irritable bowel syndrome: Joint Consensus from the Italian Societies of: Gastroenterology and Endoscopy (SIGE), Neurogastroenterology and Motility (SINGEM), Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO), Digestive Endoscopy (SIED), General Medicine (SIMG), Gastroenterology, Hepatology and Pediatric Nutrition (SIGENP) and Pediatrics (SIP) [J]. *Dig Liver Dis*, 2023, 55(2): 187-207.
- [58] Rawat S S, Narain N P, Marathe S M, et al. Early-life antibiotics and childhood obesity: Yeast probiotics as a strategy to modulate gut microbiota [J]. *Cureus*, 2023, 15(3): e36795.
- [59] 武强强, 杨慧娣, 张学英, 等. 肠道菌群影响宿主肥胖的研究进展 [J]. *生物学通报*, 2023, 58(4): 1-7.
Wu Q Q, Yang H D, Zhang X Y, et al. Research progress on the influence of gut microbiota on host obesity [J]. *Bull Biol*, 2023, 58(4): 1-7.
- [60] Fu J, Han Z Y, Wu Z B, et al. GABA regulates IL-1 β production in macrophages [J]. *Cell Rep*, 2022, 41(10): 111770.
- [61] Wang L Y, Gong Z Z, Zhang X Y, et al. Gut microbial bile acid metabolite skews macrophage polarization and contributes to high-fat diet-induced colonic inflammation [J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1-20.
- [62] 冯锦凯, 陈振华, 武宇轩, 等. 肠道菌群在慢性肝病和肝细胞癌中的作用及临床意义 [J]. *第二军医大学学报*, 2020, 41(11): 1246-1249.
Feng J K, Chen Z H, Wu Y X, et al. Role and clinical significance of gut microbiota in chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma [J]. *Acad J Second Mil Med Univ*, 2020, 41(11): 1246-1249.
- [63] 殷鼎威, 井杰. 肠道菌群在肝细胞癌中的作用及治疗应用的研究进展 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2023, 37(3): 281-286.
Yin D W, Jing J. Research progress on the role of gut microbiota in hepatocellular carcinoma and its therapeutic application [J]. *Pract Oncol J*, 2023, 37(3): 281-286.
- [64] Rajapakse J, Khatiwada S, Akon A C, et al. Unveiling the complex relationship between gut microbiota and liver cancer: Opportunities for novel therapeutic interventions [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(2): 2240031.
- [65] Singh V, Yeoh B S, Abokor A A, et al. Vancomycin prevents fermentable fiber-induced liver cancer in mice with dysbiotic gut microbiota [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(4): 1077-1091.
- [66] Maesaka K, Sakamori R, Yamada R, et al. Pretreatment with antibiotics is associated with reduced therapeutic response to atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2023, 18(2): e0281459.
- [67] Pinato D J, Li X X, Mishra-Kalyani P, et al. Association between antibiotics and adverse oncological outcomes in patients receiving targeted or immune-based therapy for hepatocellular carcinoma [J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(6): 100747.
- [68] Long Y W, Tang L H, Zhou Y Y, et al. Causal relationship between gut microbiota and cancers: A two-sample Mendelian randomisation study [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 66.
- [69] Wu Y H, Tang X L, Hu F, et al. Long-term use of broad-spectrum antibiotics affects Ly6Chi monocyte recruitment and IL-17A and IL-22 production through the gut microbiota in tumor-bearing mice treated with chemotherapy [J]. *Immunol Res*, 2022, 70(6): 829-843.
- [70] 白玉萍, 齐文博, 刘乐, 等. 肠道菌群对肿瘤放疗的影响 [J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2023, 15(3): 300-304.
Bai Y P, Qi W B, Liu Y, et al. Effect of intestinal flora on tumorradiation therapy [J]. *Chin J Surg Oncol*, 2023, 15(3): 300-304.
- [71] Park E M, Chelvanambi M, Bhutiani N, et al. Targeting the gut and tumor microbiota in cancer [J]. *Nat Med*, 2022, 28(4): 690-703.
- [72] Kristensen N B, Bryrup T, Allin K H, et al. Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: A systematic review of randomized controlled trials [J]. *Genome Med*, 2016, 8(1): 52.
- [73] Mohseni M J, Aryan Z, Emamzadeh-Fard S, et al. Combination of probiotics and antibiotics in the prevention of recurrent urinary tract infection in children [J]. *Iran J Pediatr*, 2013, 23(4): 430-438.
- [74] Wu X D, Xu W, Liu M M, et al. Efficacy of prophylactic probiotics in combination with antibiotics versus antibiotics alone for colorectal surgery: A Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(7): 1394-1404.
- [75] Osman A H, Kotey F C N, Odoom A, et al. The potential of bacteriophage-antibiotic combination therapy in treating infections with multidrug-resistant bacteria [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(8): 1329.
- [76] Mhlongo J T, Waddad A Y, Albericio F, et al. Antimicrobial peptide synergies for fighting infectious diseases [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(26): e2300472.