



抗生素与肠道菌群

崔瑾锦 王璐璐 蒋建东*

(中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所, 北京 100050)

摘要: 抗生素在感染性疾病的治疗中发挥着不可替代的作用, 是临床医院最常规使用的药物之一。另一方面, 近20年来, 大量研究都不断揭示肠道菌群对人体健康的重要性, 使得调节肠道菌群成为健康科学的研究热点, 尤其是对代谢性疾病等慢病而言。考虑到抗生素(尤其是口服抗生素)对人体肠道菌群的影响, 这可能会启发抗生素新的研究方向。本文分析了抗生素、肠道菌群与机体代谢之间的相互调节及相关机制, 探讨了当前抗生素研究的新思路。在此基础上, 还结合抗生素和肠道菌群研究的现状, 提出了今后以抗生素为基础的新药研发的设想, 以期为其学科的发展提供参考。

关键词: 抗生素; 肠道菌群; 代谢; 机体健康

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

Antibiotics and gut microbiota

Cui Jinjin, Wang Lulu, and Jiang Jiandong

(Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050)

Abstract Antibiotics, as a cornerstone of modern medicine, are the most commonly used drugs for treating bacterial-caused infectious diseases; on the other hand, a large amount of research in the past 20 years has shown an important connection between gut microbiota and human health, particularly for metabolic disorders *et al.* Thus, drug effects on flora bacterial following oral administration of antibiotics have motivated research interest. This review discussed the interplay and related mechanisms among antibiotics, gut microbiota and body metabolism, highlighting a new direction for antibiotics research. Based on current studies of both antibiotics and the gut microbiota, new thoughts had been proposed for the research and development of new type of antibiotics, aiming for novel progress in the field of antibiotics.

Key words Antibiotics; Gut microbiome; Metabolism; Host health

经典的抗生素是一类具有抗菌活性的药物(后来又包括了抗肿瘤和免疫抑制剂等药物), 按照其来源可分为天然抗生素和合成抗生素。天然抗生素主要来源于微生物(如细菌、真菌和放线菌属)、动物及植物, 而合成抗生素则通过人工化学合成获得^[1]。作为

20世纪最重要的医学发现之一, 抗生素在临床治疗中发挥了至关重要的作用。

近年来, 人们认识到肠道菌群是人体重要的微生态器官, 其广泛参与机体的代谢、免疫调节、炎症及其他多种生理过程^[2]。肠道菌群学说的提出可

收稿日期: 2025-01-20

作者简介: 崔瑾锦, 女, 生于1998年, 博士, 研究方向为靶向肠道菌群探究药物与疾病治疗, E-mail: cui_jinjin@sina.com

*通信作者, E-mail: jiang.jdong@163.com

追溯至20世纪初,与抗生素的发展几乎同步。随着高通量测序技术(如宏基因组技术)、生物信息学和微生物培养技术的不断进步,肠道菌群的分析成为可能,该领域也越发被重视,科学家们逐渐认识到肠道菌群在维持宿主健康方面的关键作用。实际上,我国中医也早有“病从口入”之说。研究表明,肠道菌群不仅对肠道疾病具有深远影响,其意义还延伸至多种肠外疾病,因而可能是疾病治疗重要的药物靶器官。

尽管抗生素最初被研发用于抑制或杀死目标病原细菌,但研究发现,口服抗生素在消除致病菌的同时,也会影响到肠道中其他多种细菌及组成,可能是影响肠道健康的重要因素,比如抗幽门螺杆菌的抗生素大幅减少了胃溃疡及胃癌的发生^[1]。因此,靶向肠道菌群的调控以改善机体的代谢和炎症等状态,可能成为抗生素研究的新热点。

1 肠道菌群的生理意义及调节

肠道菌群及其代谢和代谢产物,与人体的健康紧密相关。作为人体重要的“微生态器官”,肠道菌代谢产生的短链脂肪酸(SCFAs)、胆汁酸、多巴胺和三甲胺等代谢产物具有重要生理功能,并能被肠道上皮细胞吸收入血,到达组织发挥作用。这些代谢产物通过营养、免疫、代谢和抗炎等方式,影响机体的整体健康^[2]。研究证明,肠道菌群及其代谢产物的失调,与肥胖、糖尿病、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和心血管疾病等代谢性疾病,甚至肠癌的发生密切相关^[4-6]。我们的前期工作也证实,肠道菌群紊乱可影响SCFAs、多巴胺和氧化三甲胺等一系列代谢产物的生成,损伤肠道稳态及肠壁完整性,影响机体免疫与炎症等信号通路,进而导致糖脂代谢紊乱^[7-8]。

抗生素可能是有效调节肠道菌群的重要天然物质,它们通过改变宿主肠道菌群的菌种组成和功能,从而改善机体的代谢等状态。尽管抗生素能够有效抑制或杀死有害细菌,发挥抗感染作用,但它们也有可能对益生菌等造成抑制,影响肠道微生物的原有稳态,所以研究不同类型抗生素对肠道菌的选择性显得很重要,是值得关注的研究内容。这种对肠道菌群的干预操作可能引发肠道代谢产物的动

态调整,并对人体健康产生多样化的影响^[9]。因此,通过调节肠道菌群稳态来干预代谢失调及慢性炎症等,可能成为临床治疗的药物靶点和研究热点,旨在通过操作肠道菌而治疗疾病。

2 抗生素可能通过重塑肠道菌群改善机体的代谢、免疫与炎症状态

通常情况下,尤其是新生儿或健康个体的肠道菌群处于良好的“稳定”和平衡状态。然而,在饮食、环境、生活习惯或药物等外部因素的作用下,肠道菌群会呈现“失衡”状态;而长期失衡则可引起代谢紊乱、肠道黏膜受损及慢性炎症等病理改变。在此背景下,针对性地使用抗菌药物进行治疗,可以有效调节肠道菌群,恢复相对平衡的“稳定”状态,从而实现治疗目的。例如,微生物来源的万古霉素是一种由放线菌属(*Actinobacteria*)中的东方链霉菌(*Amycolatopsis orientalis*)产生的抗生素,主要通过抑制革兰阳性细菌发挥抗菌作用。研究表明,拟杆菌门(*Bacteroidetes*)和厚壁菌门(*Firmicutes*)之间的比例变化与肥胖的发生密切相关,而肥胖患者体内厚壁菌门细菌的丰度普遍升高^[10]。当肥胖患者服用万古霉素时,肠道内厚壁菌门的比例显著下降,而拟杆菌门的细菌比例显著增加,同时伴随胰岛素敏感性的改善与脂肪堆积的减少^[11]。这些研究表明,抗生素可以选择性地通过调控肠道菌群的组成比而改善代谢紊乱。

此外,抗生素还可以通过重塑肠道菌群稳态来缓解炎症性疾病^[12-15]。例如,甲硝唑和替硝唑是人工合成的硝基咪唑类抗生素,广泛用于治疗厌氧菌和原虫感染。研究显示,甲硝唑重塑的小鼠肠道菌群以及替硝唑重塑的人源肠道菌群均能在小鼠肠炎模型中有效缓解炎症并促进肠道稳态恢复^[12-13]。从这些抗生素重塑的菌群中,研究人员筛选出了2株关键菌株,即路德维希肠杆菌(*Enterobacter ludwigii*)和大肠埃希菌(*Escherichia coli*)。路德维希肠杆菌通过代谢赖氨酸和胆碱,诱导树突状细胞产生免疫耐受效应,促进调节性T细胞(Treg)分化,从而在多种小鼠炎症模型中显著抑制炎症的作用^[12,15]。大肠埃希菌则通过其代谢产物吲哚乳酸,抑制炎性刺激条件下肠

道上皮细胞分泌的趋化因子,从而减少炎症性巨噬细胞在肠黏膜的聚集,维持肠道稳态^[13]。

这些研究充分表明,特定抗生素能够通过重塑肠道菌群来调控代谢功能和免疫反应,为治疗肥胖、糖尿病、NAFLD及炎症性疾病等提供了潜在的干预策略。这些结果也为进一步开发基于抗生素的选择性肠道菌调控提供了重要的理论依据和实践方向。

3 肠道菌群是“多重作用”抗生素的生物学原理

临床发现有些药物具有多重药理学作用(如二甲双胍和小檗碱等),但原因不清;而对肠道菌群的研究很好地阐述了其中的生物学原理。例如,植物来源的抗菌药物小檗碱,微生物来源的阿奇霉素及合成类抗生素利福昔明等,这些药物不仅具有显著的抗菌作用,还具备代谢调节、抗炎和抗氧化等多重生物活性。它们通过改变肠道菌群的物种组成和功能,对机体代谢及免疫系统等产生调节作用,从而在治疗其他疾病时展现出潜力。这个“多重作用”的生物学原理使得这些抗生素在传统抗感染治疗之外,成为改善代谢、治疗炎症和多种慢病的新选择。

以小檗碱为例,它最初作为抗菌药物被重视,是因为它浓聚于肠腔中,并能抑制痢疾杆菌、幽门螺杆菌、金黄色葡萄球菌和肠球菌等,所以主要用于治疗由细菌引起的腹泻^[16]。随着研究的深入,小檗碱被发现是一个具有多靶点和多重功效的抗生素。小檗碱难溶于水且口服吸收差,生物利用度通常低于1%^[17],但它进入肠道后可通过肠道菌群的还原、氧化和去甲基化等代谢途径转化为二氢小檗碱、去甲基黄连素和药根碱等代谢物^[18-19]。小檗碱可通过增加阿克曼菌(*Akkermansia*)等益生菌丰度提升肠道SCFAs的含量,从而发挥抗炎作用等^[19]。此外,它还可在肠道菌硝基还原酶的作用下还原为二氢小檗碱而被吸收入血(然后,再氧化成小檗碱成为生物活性形式),通过增加肝脏LDLR(low-density lipoprotein receptor)和InsR(Insulin receptor)等表达,及激活AMPK(AMP-activated protein kinase)通路来调控能量代谢^[8,20-21],发挥降脂和控糖的作用,也因此成为高血脂、糖尿病和脂肪肝等代谢性疾病的治疗药物^[19]。

4 肠道菌群基因库具有“消融”抗生素耐药基因的作用

肠道菌群被视为人体重要的基因库,人体肠道中细菌的数量约为体细胞的6~10倍,而肠道微生物所编码的基因数量是人类基因组编码基因的150倍^[22]。在这种情况下,肠道内细菌间的密切接触增加了在外部抗生素压力下,耐药基因突变和水平转移的可能性。

然而,作为人体的核心基因库之一,肠道微生物组在正常抗生素治疗的情况下,展现出“消融”(mitigate)致病菌耐药基因传播的潜力。首先,Willem van Schaik教授及其团队^[23]在来自肠道的数百万个基因目录中预测出超过6000个抗生素耐药基因,但这些耐药基因与以往在致病菌中发现的基因平均氨基酸同源性仅为29.8%,存在很大差异。这一发现表明,肠道菌群中的耐药基因与致病菌中的耐药基因可能具有不同的特征和传播机制。其次,肠道菌群的共生关系高度复杂且动态。若将肠道微生物组比作一个湖泊,致病菌耐药基因的传播则如同一条溪流,尽管最终会与湖泊汇合,但肠道微生物组的强大共生机制在一定程度上能够抵消这一影响^[24-25]。只有当抗生素压力达到临界点,肠道内的共生平衡被完全被破坏时,耐药性才会对机体健康构成严重威胁。

5 展望

肠道菌群对人体健康至关重要,而(口服)抗生素治疗与肠道菌群间存在的复杂关系,可能是今后药物设计与发现充满机遇的领域。例如,HTD1801是一个在抗菌药物小檗碱分子结构基础上通过化学修饰将熊去氧胆酸与之结合形成的新型药物分子,其生物学原理包含了小檗碱对肠道菌群的调节、保持熊去氧胆酸稳定性、抗炎以及调节糖脂代谢等活性,临床试验表明其具有降糖、降脂及减少脂肪肝的良好综合治疗效果^[26]。再如,研究者们基于深度学习模型筛选和预测了数千种化合物,并通过算法优化对植物特殊异喹啉碱类化合物进行各类取代基修饰,发现新型衍生物MX8,它在选择性治疗肠道

幽门螺杆菌感染方面效果显著,有可能优于传统的三联或四联抗生素治疗^[27]。此外,肠道菌群基因库在“消融”耐药基因方面的潜力也可能是值得进一步研究和挖掘的研究方向。近来,科学家们开始担忧镜像生命(如细菌)可能对人类健康产生的影响^[28],以及庞大和复杂的肠道菌群会为镜像细菌的出现提供何种条件?我们期待在有效控制耐药性的基础上,抗生素-肠道菌相互作用的研究能为抗生素多元化发展提供新的机会,为抗感染、抗炎症及代谢性疾病或癌症等的药物防控提供新的探索前沿。

参考文献

- [1] Chen C, Chen L, Mao C, *et al.* Natural extracts for antibacterial applications[J]. *Small*, 2024, 20(9): e2306553.
- [2] Wang N N Z, Zhao N N Y. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5): 416-431.
- [3] He F, Wang S, Zheng R, *et al.* Trends of gastric cancer burdens attributable to risk factors in China from 2000 to 2050[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024, 44: 101003.
- [4] Koh A, Bckhed F. From association to causality: The role of the gut microbiota and its functional products on host metabolism[J]. *Mol Cell*, 2020, 78(4): 584-596.
- [5] Younossi Z M, Koenig A B, Abdelatif D, *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73-84.
- [6] Kelly T N, Bazzano L A, Ajami N J, *et al.* Gut microbiome associates with lifetime cardiovascular disease risk profile among bogalusa heart study participants[J]. *Circ Res*, 2016, 119(8): 956-964.
- [7] Li X L, Cui J J, Zheng W S, *et al.* Bicyclol alleviates atherosclerosis by manipulating gut microbiota[J]. *Small*, 2022, 18(9): e2105021.
- [8] Ma S R, Tong Q, Lin Y, *et al.* Berberine treats atherosclerosis via a vitamine-like effect down-regulating Choline-TMA-TMAO production pathway in gut microbiota[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 207.
- [9] Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: Between good and evil[J]. *Gut*, 2016, 65(11): 1906-1915.
- [10] Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism[J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 242-249.
- [11] Butterfield-Cowper J M, Lodise T P Jr, Pai M P. A fixed versus weight-based dosing strategy of daptomycin may improve safety in obese adults[J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(9): 981-985.
- [12] Li Q, Sun X, Yu K, *et al.* *Enterobacter ludwigii* protects DSS-induced colitis through choline-mediated immune tolerance[J]. *Cell Rep*, 2022, 40(9): 111308.
- [13] Yu K, Li Q, Sun X, *et al.* Bacterial indole-3-lactic acid affects epithelium-macrophage crosstalk to regulate intestinal homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(45): e2309032120.
- [14] Zhang Y, Tu S, Ji X, *et al.* *Dubosiella newyorkensis* modulates immune tolerance in colitis via the *L*-lysine-activated AhR-IDO1-Kyn pathway[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1333.
- [15] Tang Q, Fan G, Peng X, *et al.* Gut bacterial *L*-lysine alters metabolism and histone methylation to drive dendritic cell tolerance[J]. *Cell Rep*, 2025, 44(1): 115125.
- [16] 林媛, 司书毅, 蒋建东. 小檗碱的抗菌作用[J]. *药学报*, 2018, 53(2): 163-168.
- [17] Shan Y Q, Ren G, Wang Y X, *et al.* Berberine analogue IMB-Y53 improves glucose-lowering efficacy by averting cellular efflux especially P-glycoprotein efflux[J]. *Metabolism*, 2013, 62(3): 446-456.
- [18] Liu Y T, Hao H P, Xie H G, *et al.* Extensive intestinal first-pass elimination and predominant hepatic distribution of berberine explain its low plasma levels in rats[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(10): 1779-1784.
- [19] Kong W J, Vernieri C, Foiani M, *et al.* Berberine in the treatment of metabolism-related chronic diseases: A drug cloud (dCloud) effect to target multifactorial disorders[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 209: 107496.
- [20] Moon J M, Ratliff K M, Hagele A M, *et al.* Absorption kinetics of berberine and dihydroberberine and their impact on glycemia: A randomized, controlled, crossover pilot trial[J]. *Nutrients*, 2021, 14(1): 124.
- [21] Li C, Ai G, Wang Y, *et al.* Oxyberberine, a novel gut microbiota-mediated metabolite of berberine, possesses superior anti-colitis effect: Impact on intestinal epithelial barrier, gut microbiota profile and TLR4-MyD88-NF-κB pathway[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152: 104603.
- [22] Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The integrative human microbiome project: Dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods

of human health and disease[J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 16(3): 276-289.

[23] Ruppé E, Ghozlane A, Tap J, *et al.* Prediction of the intestinal resistome by a three-dimensional structure-based method[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(1): 112-123.

[24] Furuichi M, Kawaguchi T, Pust M M, *et al.* Commensal consortia decolonize *Enterobacteriaceae* via ecological control[J]. *Nature*, 2024, 633(8031): 878-886.

[25] Garcia-Santamarina S, Kuhn M, Devendran S, *et al.* Emergence of community behaviors in the gut microbiota upon drug treatment[J]. *Cell*, 2024, 187(22): 6346-6357.e6320.

[26] Harrison S A, Gunn N, Neff G W, *et al.* A phase 2, proof of concept, randomised controlled trial of berberine ursodeoxycholate in patients with presumed non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5503.

[27] Guo X, Zhao X, Lu X, *et al.* A deep learning-driven discovery of berberine derivatives as novel antibacterial against multidrug-resistant *Helicobacter pylori*[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 183.

[28] Adamala K P, Agashe D, Belkaid Y, *et al.* Confronting risks of mirror life[J]. *Science*, 2024, 386(6728): 1351-1353.