

• 论 著 •

β-内酰胺类抗菌药物对社区获得性肺炎患儿肠道菌群多样性及肠道菌群代谢能力的影响

邓明惠¹, 辜依海¹, 侯 轩¹, 王 辉¹, 刘 海^{2△}

陕西省汉中三二〇一医院:1. 微生物免疫科;2. 影像科, 陕西汉中 723000

摘 要:**目的** 探讨 β-内酰胺类抗菌药物对社区获得性肺炎(CAP)患儿肠道菌群多样性及肠道菌群代谢能力的影响。**方法** 选择 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在该院治疗的 120 例 CAP 患儿为研究对象,分别对治疗前及治疗后的菌群丰度、肠道菌群菌属以及肠道菌群代谢能力进行比较。**结果** 与治疗前比较,治疗 3 d 后,患儿粪便中不动杆菌属、肠球菌属、颤螺菌属、埃格特菌属丰度均显著升高,奇异菌属、双歧杆菌属、Dorea、乳酸菌属、链球菌属、萨特菌属、韦荣球菌属的菌群丰度均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗前后,不动杆菌属、肠球菌属、颤螺菌属、埃格特菌属、奇异菌属、双歧杆菌属、Dorea、乳酸菌属、链球菌属、萨特菌属、韦荣球菌属的优势条带相似度之间的差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,患儿粪便中乙酸水平显著高于治疗前,异戊酸、戊酸、丙酸、异丁酸、丁酸水平显著低于治疗前($P < 0.05$)。**结论** CAP 患儿长时间使用 β-内酰胺类抗菌药物治疗后,患者的肠道菌群丰度显著下降,肠道代谢能力随之发生改变。

关键词: β-内酰胺类抗菌药物; 社区获得性肺炎; 肠道代谢; 肠道菌群

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.08.021

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2021)08-0983-04

文献标志码:A

Effect of β-lactam antibiotics on intestinal flora diversity and intestinal flora metabolism in children with community acquired pneumonia

DENG Minghui¹, GU Yihai¹, HOU Xuan¹, WANG Hui¹, LIU Hai^{2△}

1. Department of Microbiology and Immunology; 2. Department of Imaging, Shaanxi Hanzhong 3201 Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract: Objective To study the effect of β-lactam antibiotics on intestinal flora diversity and intestinal flora metabolism in children with community acquired pneumonia (CAP). **Methods** A total of 120 patients with CAP in our hospital from January 2018 to December 2019 were selected as the research objects, the bacterial abundance, intestinal microflora and intestinal microflora metabolic capacity before and after treatment were compared. **Results** After 3 days of treatment, the abundance of Acinetobacter, Enterococcus, Oscillospira and Eggerthella in feces was significantly higher than that before treatment, while that of Atopobium, Bifidobacterium, Dorea, Lactobacillus, Streptococcus, Sutterella and Veillonella were significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$). There was no significant differences among the dominant bands of Acinetobacter, Enterococcus, Oscillospira, Eggerthella, Atopobium, Bifidobacterium, Dorea, Lactobacillus, Streptococcus, Sutterella and Veillonella ($P > 0.05$). After treatment, the acetic acid of the patients was significantly higher than that before treatment, and isovaleric acid, valeric acid, propionic acid, isobutyric acid and butyric acid were significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** After the long-time treatment of β-lactam antibiotics in patients with CAP, the abundance of intestinal flora has decreased significantly, and the intestinal metabolic capacity has changed accordingly.

Key words: β-lactam antibiotics; community acquired pneumonia; intestinal metabolism; intestinal flora

肠道微生物与人体内正常的免疫细胞处于动态平衡状态,该种平衡状态被破坏后,势必会造成优势

菌群数量的下降,病原微生物数量显著上升,最终造成患者的肠道临床症状的产生^[1]。在对社区获得性

作者简介:邓明惠,女,主管技师,主要从事细菌耐药机制方面的研究。△ **通信作者,** E-mail: flydust211@126.com。

本文引用格式:邓明惠,辜依海,侯轩,等. β-内酰胺类抗菌药物对社区获得性肺炎患儿肠道菌群多样性及肠道菌群代谢能力的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(8): 983-985.

肺炎(CAP)患者的治疗中,抗菌药物的大量使用极易造成正常肠道菌群的破坏^[2]。临床主要采用β-内酰胺类抗菌药物对小儿CAP患者进行治疗,该类药物主要包括青霉素以及头孢菌素^[3],其主要通过对病原菌的胞壁黏肽合成酶发挥抑制性作用,造成细菌的细胞壁的损伤,菌体发生膨胀并裂解^[4]。CAP患者应用β-内酰胺类抗菌药物后,由于肠道菌群的代谢产物小分子有机酸水平发生变化,同时95%的小分子有机酸被结肠上皮细胞吸收进入宿主,可能进一步造成机体损伤^[5]。本研究主要分析了β-内酰胺类抗菌药物对CAP患儿肠道菌群多样性及肠道菌群代谢能力的影响,旨在为临床治疗提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年1月至2019年12月在本院治疗的120例CAP患儿为研究对象,纳入标准:(1)均符合CAP诊断标准^[6];(2)年龄在3岁以下;(3)均使用β-内酰胺类抗菌药治疗3~5 d。排除标准:(1)肠易激综合征患儿;(2)功能性消化不良患儿;(3)消化道器质性病变患儿;(4)功能性便秘患儿。

120例患儿中男66例,女54例;年龄1~3岁,平均(2.11±1.02)岁;使用头孢美唑患儿29例,头孢呋辛27例,头孢曲松33例,头孢哌酮31例。β-内酰胺类抗菌药物使用时间为3~5 d,平均(4.55±2.12)d。所有患儿家属均签署知情同意书,且本研究经伦理委员会论证通过。

1.2 方法 收集所有患儿治疗前以及治疗后3 d的粪便标本,称取0.22 g提取DNA,提取DNA采用QLAamp STOOL mini kit试剂盒。同时对患儿粪便中肠道微生物的DNA 16s rDNA V3 高变区域进行PCR扩增,扩增中上游引物设定为5'-CGC CCC GGG CGC GCC CCC GGG CGC GGG CGC GCC CAC GCG-3',下游引物设定为5'-ATT ACG CGT GCG TAC-3'。PCR扩增条件:94℃ 2 min,94℃ 30 s,

60℃ 30 s,70℃ 30 s,30个循环;72℃延伸5 min。扩增完成后,及时对扩增标本进行微生物菌群多样性分析(DGGE分析),分析完成后,采用SYBR GREEN进行染色,染色30 min后,使用紫外透射仪器对患儿的凝胶色带进行观察,分析其优势条带。

肠道菌群代谢能力分析:采用气相色谱仪分别对粪便的短链脂肪酸总量以及其主要组成成分异戊酸、乙酸、戊酸、丙酸、异丁酸、丁酸等进行分析。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗前后菌群丰度比较 参照文献[7],分别对粪便的不动杆菌属、肠球菌属、颤螺菌属、埃格特菌属、奇异菌属、双歧杆菌属、Dorea、乳酸菌属、链球菌属、萨特菌属、韦荣球菌属的菌群丰度进行比较。

1.3.2 治疗前后的肠道菌群菌属比较 分别对治疗前后的不动杆菌属、肠球菌属、颤螺菌属、埃格特菌属、奇异菌属、双歧杆菌属、Dorea、乳酸菌属、链球菌属、萨特菌属、韦荣球菌属的优势条带进行分析。

1.3.3 肠道菌群代谢能力分析 分别对治疗前后粪便中异戊酸、乙酸、戊酸、丙酸、异丁酸、丁酸等成分进行比较。

1.4 统计学处理 采用SPSS26.0统计软件对数据进行分析。计数资料以百分数表示,组间比较采用χ²检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本t检验。非正态分布的计量资料以M(P₂₅,P₇₅)表示,组间比较采用秩和检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后菌群丰度比较 与治疗前比较,治疗3 d后,粪便中不动杆菌属、肠球菌属、颤螺菌属、埃格特菌属丰度均显著升高,奇异菌属、双歧杆菌属、Dorea、乳酸菌属、链球菌属、萨特菌属、韦荣球菌属的菌群丰度均显著下降,差异有统计学意义(P<0.05),见表1。

表 1 治疗前后菌群丰度比较[%,M(P₂₅,P₇₅),n=120]

时间	不动杆菌属	肠球菌属	颤螺菌属	埃格特菌属	奇异菌属	双歧杆菌属
治疗前	0.010(0.003,0.012)	5.45(4.58,6.45)	0.11(0.04,0.15)	0.02(0.01,0.28)	0.020(0.010,0.280)	0.78(0.64,0.89)
治疗后	0.030(0.010,0.031)	24.59(24.02,25.46)	0.81(0.67,0.95)	0.22(0.13,0.25)	0.010(0.003,0.015)	0.17(0.09,0.26)
Z	15.492	104.801	131.507	60.764	15.492	49.129
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

时间	Dorea	乳酸菌属	链球菌属	萨特菌属	韦荣球菌属
治疗前	2.45(1.38,3.59)	11.270(8.640,13.590)	25.89(24.56,28.56)	0.760(0.610,0.890)	2.45(1.56,3.01)
治疗后	0.68(0.52,0.77)	0.010(0.006,0.014)	5.99(4.56,6.87)	0.010(0.007,0.014)	0.50(0.38,0.59)
Z	15.33	23.675	42.539	37.306	17.581
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 肠道菌群种属比较 治疗前后,不动杆菌属、肠球菌属、颤螺菌属、埃格特菌属、奇异菌属、双歧杆菌属、Dorea、乳酸菌属、链球菌属、萨特菌属、韦荣球菌属的优势条带相似度之间的差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 肠道菌群种属比较			
细菌菌属	菌属序列	条带相似度 (%)	治疗前/治疗后 (n/n)
不动杆菌属	JQ680134.1	100	120/120
肠球菌属	KC160496.1	100	120/120
颤螺菌属	KF745071.1	100	120/120
埃格特菌属	KF 250872.1	100	120/120
奇异菌属	CQ996402.1	99	119/120

表 3 肠道菌群代谢能力分析 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)						
时间	乙酸	丙酸	丁酸	异丁酸	戊酸	异戊酸
治疗前	3.26±1.06	1.14±0.02	1.19±0.69	1.26±0.06	1.14±0.02	1.15±0.69
治疗后	4.39±1.18	0.52±0.11	0.17±0.01	0.39±0.18	0.52±0.11	0.17±0.02
<i>t</i>	5.518	42.955	11.449	35.518	42.955	10.997
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

肠道菌群平衡对于机体维持健康状态具有重要的意义。任何肠道菌群失调,都可能造成肠道细菌的生长紊乱,最终引发肠道临床症状的产生。有研究指出,维持肠道菌群平衡不仅有利于患儿营养物质的吸收^[8],同时通过对脂肪的分解,有利于脂肪组织在机体各脏器的有效分布,对于调节肠道上皮细胞的屏障作用具有积极的意义^[9]。肠道菌群平衡可进一步加强肠道上皮细胞的屏障功能,建立先天性及获得性免疫,对于机体维持正常的生理作用具有重要的意义^[10]。在 CAP 患者的治疗中,长时间采用抗菌药物治疗虽然会对机体病灶部位的病原微生物进行有效杀灭,但也会严重影响患者的肠道菌群平衡状态,影响肠道营养物质的吸收^[11]。β-内酰胺类抗菌药物是临床较为常见的临床抗菌药物,本研究结果显示,使用 β-内酰胺类抗菌药物治疗后,患儿粪便标本中不动杆菌属、肠球菌属、颤螺菌属、埃格特菌属丰度均显著升高,奇异菌属、双歧杆菌属、Dorea、乳酸菌属、链球菌属、萨特菌属、韦荣球菌属的菌群丰度均显著下降($P<0.05$),但不动杆菌属、肠球菌属、颤螺菌属、埃格特菌属、奇异菌属、双歧杆菌属、Dorea、乳酸菌属、链球菌属、萨特菌属、韦荣球菌属的优势条带相似度之间的差异无统计学意义($P>0.05$),提示在对患者进行 β-内酰胺类抗菌药物治疗时,可能会造成优势菌群的失调,进而影响患者的肠道功能。目前,滥用抗菌药物已经成为导致肠道菌群紊乱的重要原因之一^[12]。

续表 2 肠道菌群种属比较			
细菌菌属	菌属序列	条带相似度 (%)	治疗前/治疗后 (n/n)
双歧杆菌属	KF561353.1	100	120/120
Dorea	KF835726.1	100	120/120
乳酸菌属	KF828880.1	99	119/120
链球菌属	KF82997.2	100	120/120
萨特菌属	KF825540.2	100	120/120
韦荣球菌属	KF829856.2	100	120/120

2.3 肠道菌群代谢能力分析 治疗后,患儿粪便中乙酸水平显著高于治疗前,异戊酸、戊酸、丙酸、异丁酸、丁酸水平显著低于治疗前($P<0.05$),见表 3。

表 3 肠道菌群代谢能力分析 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)						
时间	乙酸	丙酸	丁酸	异丁酸	戊酸	异戊酸
治疗前	3.26±1.06	1.14±0.02	1.19±0.69	1.26±0.06	1.14±0.02	1.15±0.69
治疗后	4.39±1.18	0.52±0.11	0.17±0.01	0.39±0.18	0.52±0.11	0.17±0.02
<i>t</i>	5.518	42.955	11.449	35.518	42.955	10.997
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

国外有学者通过对多种组分分析的方法对患者的菌群情况进行分析^[13],在使用抗菌药物 6 d 后,肠道革兰阴性菌显著下降,同时,菌群多样性下降。而在使用抗菌药物第 11 天后,肠道菌群多样性及丰度出现最低值,肠道菌群对于胆固醇、激素及维生素的转运及代谢活性显著下降,与宿主的相互作用能力降低。随着肠道菌群的进一步紊乱,对于新生儿而言,其发生肥胖、哮喘及代谢类疾病的风险显著升高,而在长期进行抗菌药物的使用过程中,肠道菌群的动态变化及弹性行为均可对机体的肠道菌群产生影响^[14]。本研究结果显示,治疗后,患儿粪便中乙酸水平显著高于治疗前,异戊酸、戊酸、丙酸、异丁酸、丁酸水平显著低于治疗前($P<0.05$)。在机体的肠道菌群代谢过程中,乳酸杆菌、双歧杆菌及拟杆菌属通过对肠道胃吸收的非淀粉类多糖进行利用,通过糖酵解及磷酸戊糖途径产生短链脂肪酸。在正常情况下,粪便中以乙酸、丁酸及丙酸为主,但患儿发生肠道菌群紊乱后,可进一步刺激肠道上皮细胞,导致局部炎症反应进一步加重,对于上皮细胞的分化及组蛋白的乙酰化均具有显著的影响^[15]。

综上所述,CAP 患儿长时间使用 β-内酰胺类抗菌药物治疗后,患者的肠道菌群丰度显著下降,肠道代谢能力随之发生改变。

参考文献

[1] 刘兴慈,苏克雷,张业清,等. 基于肠道微(下转第 990 页)

- 管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.
- [7] 柯元南, 陈纪林. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.
 - [8] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393.
 - [9] 文东虎, 刘佳, 王晓鑫. 妊娠糖尿病患者胰岛素抵抗及胰岛细胞功能与 FGF21、Nesfatin-1 的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(19): 3297-3299.
 - [10] LIN Z, PAN X, WU F, et al. Fibroblast growth factor 21 prevents atherosclerosis by suppression of hepatic sterol regulatory element-binding protein-2 and induction of adiponectin in mice[J]. *Circulation*, 2015, 131(21): 1861-1871.
 - [11] ZHU W, WANG C, LIU L, et al. Effects of fibroblast growth factor 21 on cell damage in vitro and atherosclerosis in vivo[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(11): 927-935.
 - [12] 靳海斌, 刘丽君, 高波. 内质网应激在成纤维细胞生长因子 21 抑制大鼠血管钙化过程中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(12): 1032-1036.
 - [13] 郭佳, 肖传实, 白瑞, 等. 脂联素对大鼠缺血/再灌注心肌细胞凋亡及相关蛋白表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(7): 930-933.
 - [14] 肖卫晋, 李国华, 屈顺林, 等. 成纤维细胞生长因子 21 心肌保护作用的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(5): 527-530.
 - [15] GHOSH A, GAO L, THAKUR A, et al. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction[J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 50.
 - [16] YANG N, GUO S, ZHENG F, et al. High plasma fatty acid concentrations were present in non-diabetic patients with coronary heart disease[J]. *Clin Lab*, 2014, 60(1): 125-131.
 - [17] 阚莹, 陆纪德, 葛智儒. 血浆游离脂肪酸水平在心血管疾病中诊断价值[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(2): 140-141.
 - [18] 方仙, 叶晓云, 何显森. 成纤维细胞生长因子 21 对冠心病患者远期心血管事件的预测价值[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(3): 270-272.
 - [19] 陈雪斌. 急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后血清成纤维细胞生长因子 21 和髓过氧化物酶水平与预后的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(6): 513-517.
 - [20] 李占虎, 李勇, 李原. MYO、TSA、APN 在老年急性心肌梗死患者血清中的表达及其在预后评估中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(5): 900-903.
 - [21] 陈伊, 杜娟, 郑哲, 等. 冠状动脉旁路移植术前血清游离脂肪酸水平与术后心血管并发症风险的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(10): 991-994.

(收稿日期: 2020-08-30 修回日期: 2020-12-20)

(上接第 985 页)

- 生态角度探讨中医药治疗社区获得性肺炎的作用机制[J]. 中国医药导报, 2020, 17(7): 39-42.
- [2] 李想, 吴婷婷, 金忠芹, 等. 婴幼儿社区获得性肺炎使用抗生素后肠道菌群代谢改变的探讨[J]. 亚洲儿科病例研究, 2019, 7(3): 26-33.
 - [3] 秦桢伟. 益生菌干预抗生素治疗婴幼儿社区获得性肺炎后的肠道菌群代谢研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
 - [4] 王娜, 武海波, 安琴, 等. 阿泰宁在泰能致老年抗生素相关性肠道菌群失调中的防治作用评价[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(4): 481-482.
 - [5] 李珊珊, 奚峰, 冯慧丽, 等. 不同营养支持方案对重症 CAP 患者肠道菌群、营养指标及远期预后的影响[J]. 中国医药导刊, 2018, 20(11): 652-655.
 - [6] 王悦华, 于翠香, 孙淑娟, 等. 泛耐药鲍曼不动杆菌感染的治疗药物选择[J]. 泰山医学院学报, 2018, 39(5): 598-600.
 - [7] 贺锐, 张罴, 章国平, 等. 应用 16SrRNA 荧光定量 PCR 技术研究 β -内酰胺类抗菌药物对婴儿肠道菌群的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 39(3): 357-359.
 - [8] LIAPIKOU A, CILLONIZ C, PALOMEQUE A, et al. E-merging antibiotics for community-acquired pneumonia[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2019, 24(4): 221-231.
 - [9] TORRES A, BASSETTI M, WELTE T, et al. Economic analysis of ceftaroline fosamil for treating community-acquired pneumonia in Spain[J]. *J Med Econ*, 2020, 23(2): 148-155.
 - [10] RODRIGUEZ A E, RESTREPO M I. New perspectives in aspiration community acquired Pneumonia[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12(10): 991-1002.
 - [11] TANZELLA G, MOTOS A, BATTAGLINI D, et al. Optimal approaches to preventing severe community-acquired pneumonia[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2019, 13(10): 1005-1018.
 - [12] TAKEUCHI N, NAITO S, OHKUSU M, et al. Epidemiology of hospitalised paediatric community-acquired pneumonia and bacterial pneumonia following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the National immunisation programme in Japan[J]. *Epidemiol Infect*, 2020, 148: e91.
 - [13] ITO A, ISHIDA T, TACHIBANA H, et al. Utility of procalcitonin for differentiating cryptogenic organising pneumonia from community-acquired pneumonia[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(10): 1632-1637.
 - [14] WEINBERGER M. Antibiotics for community-acquired pneumonia: Only sometimes! [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 54(8): 1106-1107.
 - [15] KUSHNER L E, NIEVES D J, OSBORNE S, et al. Oral antibiotics for treating children with Community-Acquired pneumonia complicated by empyema[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2019, 58(13): 1401-1408.

(收稿日期: 2020-09-19 修回日期: 2020-12-12)