

• 论 著 •

食源性抗菌药物暴露介导肠道菌群失衡致肠易激综合征的临床研究^{*}

黄秋兰¹, 陆敏^{2△}, 薛娜丽¹, 王薪祺¹, 高守霞¹, 刘红绸¹, 马莹玮¹

上海市嘉定区南翔医院:1. 检验科;2. 消化科, 上海 201802

摘要:目的 探讨食源性抗菌药物暴露与肠道菌群的关系及对肠易激综合征(IBS)的影响。方法 采用病例对照研究设计,共纳入 IBS 患者(IBS 组)和健康对照者(对照组)各 100 例。通过血清抗菌药物浓度检测评估食源性抗菌药物暴露情况,并利用 16S rRNA 基因测序技术分析肠道菌群组成。统计分析采用二元 Logistic 回归模型和 χ^2 检验,分析食源性抗菌药物暴露与肠道菌群的关系及对 IBS 的影响。结果 IBS 组的抗菌药物暴露率显著高于对照组(59% vs. 36%, $P=0.016$),且 β -内酰胺类抗菌药物暴露在两组之间差异有统计学意义($P=0.047$)。此外,IBS 组的肠道菌群组成与对照组差异有统计学意义,厚壁菌门丰度升高($P<0.001$),而乳杆菌属、双歧杆菌属和粪杆菌属丰度降低($P<0.001$)。结论 食源性抗菌药物暴露可能是 IBS 的危险因素之一,且抗菌药物暴露可能通过改变肠道菌群组成来影响 IBS 的发生发展。食源性抗菌药物暴露可能是诱发 IBS 的一个风险因素,并可能通过改变肠道菌群结构影响疾病进程。因此,加强对食源性抗菌药物使用的监管,提高公众对减少食源性抗菌药物暴露重要性的认识,从而有效预防和减少 IBS 的发生。

关键词:食源性抗菌药物; 肠易激综合征; 肠道菌群; 病例对照研究

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.19.007

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2025)19-2347-06

文献标志码:A

Clinical study on the imbalance of gut microbiota mediated by foodborne antibiotic exposure leading to irritable bowel syndrome^{*}

HUANG Qiulan¹, LU Min^{2△}, XUE Nali¹, WANG Xinqi¹, GAO Shouxia¹,

LIU Hongchou¹, MA Yingwei¹

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Gastroenterology,

Jiading District Nanxiang Hospital, Shanghai 201802, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between exposure to foodborne antibiotics and gut microbiota, as well as its impact on irritable bowel syndrome (IBS). **Methods** A total of 100 IBS patients (IBS group) and 100 healthy controls (control group) were enrolled in this case-control study. Antibiotic exposure was assessed by serum detection, and gut microbiota composition was analyzed by 16S rRNA gene sequencing technology. Binary Logistic regression model and chi-square test were used for statistical analysis to explore the relationship between antibiotic exposure and IBS, and to analyze the differences in gut microbiota. **Results** The antibiotic exposure rate of IBS group was significantly higher than that of control group (59% vs. 36%, $P=0.016$), and the exposure to β -lactam antibiotics was significantly different between the two groups ($P=0.047$). In addition, the composition of gut microbiota in the IBS group was significantly different from that in the control group, and the abundance of Firmicutes was increased ($P<0.001$), while the abundance of Lactobacillus, Bifidobacterium and Faecalibacterium was decreased ($P<0.001$). **Conclusion** Foodborne antibiotic exposure may be one of the risk factors for IBS, and antibiotic exposure may affect the occurrence and development of IBS by changing the composition of gut microbiota. Foodborne antibiotic exposure may be a risk factor for inducing IBS and could affect the disease process by altering the structure of the gut microbiota. Therefore, enhancing the regulation of foodborne antibiotic use and raising public awareness about the importance of minimizing foodborne antibiotic exposure can effectively prevent and reduce the incidence of IBS.

^{*} 基金项目:上海市嘉定区科学委员会基金项目(JDKW-2022-0031)。

作者简介:黄秋兰,女,主任技师,主要从事病原微生物耐药机制方面的研究。△ 通信作者,E-mail:huang15821947258@126.com。

Key words: foodborne antibiotics; irritable bowel syndrome; gut microbiota; case-control study

抗菌药物一直以来是治疗和预防疾病的重要手段,然而,抗菌药物的过度使用会使细菌的耐药性不断增强,动物养殖业中的抗菌药物滥用还可能导致食品中的抗菌药物残留超出安全标准,这些问题都给人类健康带来潜在的危害。流行病学研究表明,抗菌药物残留会对人类健康造成负面影响,包括增加过敏性疾病和消化系统疾病的发病风险等^[1]。另一方面,抗菌药物可显著改变肠道菌群的组成、降低其生物多样性,并对宿主健康产生广泛的负面影响,包括增加肥胖、糖尿病、免疫系统疾病、抗菌药物相关性腹泻等疾病风险^[2-3]。因此,抗菌药物虽然对人类健康和养殖业有重要作用,但过度使用会导致食品中抗菌药物残留和细菌耐药性增加等问题,并可通过影响肠道菌群增加一系列疾病的风险。

肠易激综合征(IBS)是一种常见的慢性功能性胃肠病,其患病率为 4%~10%,女性患病率略高,严重影响患者整体生活质量和增加医疗负担^[4]。IBS 的病因而目前尚不清楚,越来越多的证据表明肠道菌群紊乱在 IBS 的发生发展中发挥关键作用^[5]。IBS 患者和健康人群的肠道菌群存在显著差异,然而研究结果并不一致^[6-7]。

目前的研究主要聚焦于临床使用的抗菌药物对肠道菌群的影响,且这些研究通常仅针对单一类别的抗菌药物来评估血药浓度;相较之下,食源性抗菌药物的种类繁多,涵盖了几乎所有医用和兽用抗菌药物,这导致大多数研究都显得较为片面。本研究旨在通过了解 IBS 患者食源性抗菌药物暴露情况,并进一步探讨食源性抗菌药物对肠道菌群的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用病例对照研究方法,纳入 2022 年 10 月至 2023 年 12 月在本院门诊就诊的 100 例 IBS 患者(IBS 组)和 100 例健康对照者(对照组)为研究对象,由消化科医生根据罗马 IV 标准^[8]诊断 IBS 患者。本研究通过本院伦理委员会审核批准。

1.2 纳排标准

1.2.1 纳入标准 (1)年龄 18~55 岁,汉族;(2)体重指数(BMI)<30 kg/m² 的男性或女性;(3)签署知情同意书的患者。

1.2.2 排除标准 (1)入组前 2 个月内接受过临床抗菌药物治疗^[9]的患者;(2)患有胃肠道明确器质性病变的疾病、恶性肿瘤、心脏病和严重肾脏、肝脏、肺脏疾病等的患者;(3)其他研究者认为不适合纳入的患者。

1.3 研究对象基线调查和人体测量 采用研究基线调查问卷调查研究对象的人口学特征(性别、年龄、文

化程度、婚姻状况等),问卷调查由经过正式培训的调查员完成。记录研究对象 BMI,根据标准人体测量方法进行身体测量,身高和体重分别精确到 0.1 cm 和 0.1 kg。

1.4 观测指标及测量方法

1.4.1 抗菌药物暴露情况检测 采集两组受试者静脉血 5 mL,分离血清,用于抗菌药物暴露监测,依据抗菌药物暴露情况,将受试者分为 4 组:非 IBS 抗菌药物阴性组(CONU, *n* = 64)、非 IBS 抗菌药物暴露组(CON, *n* = 36)、IBS 抗菌药物阴性组(IBSU, *n* = 41)、IBS 抗菌药物暴露组(IBS, *n* = 59)。采用超高效液相色谱串联质谱和时间分辨荧光免疫层析法(TRFIA)检测入组人群血清中 β -内酰胺类、氟喹诺酮类、磺胺类、四环素类和大环内酯类五大类抗菌药物的暴露情况。

1.4.2 肠道菌群检测 通过 16S rRNA 二代测序平台 IlluminaMiSeq 对受试者的肠道菌群进行检测。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析,所有资料均经过双录入建立数据库。先对所有基线资料和实验室指标数据使用单样本的 K-S 检验方法判断其是否符合正态分布,如果指标呈偏态分布则经对数转换为正态性分布后方进行统计分析,报告时为几何均数。采用二元 Logistic 回归模型,分别在不控制和控制协变量的基础上,估计抗菌药物暴露情况与 IBS 发病情况的相关性。研究对象的社会人口学资料中的计数资料分析采用 χ^2 检验,连续性计量资料采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 研究共纳入 200 例符合纳排标准的受试者,其中 IBS 组 100 例,对照组 100 例。两组的基线资料(性别、年龄、BMI、吸烟情况、饮酒情况、学历、婚姻状况)比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 一般资料比较[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	IBS 组	对照组	<i>P</i>
性别			0.319
女	59(59.00)	52(52.00)	
男	41(41.00)	48(48.00)	
年龄(岁)	31.43 $\pm$ 6.35	33.26 $\pm$ 6.80	0.808
BMI(kg/m ²)			0.058
体重不足(<18.5)	13(13.00)	13(13.00)	
正常(18.5~23.9)	64(64.00)	49(49.00)	

续表 1 一般资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]			
项目	IBS 组	对照组	P
超重/肥胖(≥ 24.0)	23(23.00)	38(38.00)	0.570
吸烟情况			
从不吸烟	44(44.00)	48(48.00)	
吸烟	56(56.00)	52(52.00)	0.395
喝酒情况			
不喝酒	49(49.00)	43(43.00)	
喝酒	51(51.00)	57(57.00)	0.091
学历			
本科以下	24(24.00)	17(17.00)	
本科	54(54.00)	69(69.00)	
本科以上	22(22.00)	14(14.00)	0.120
婚姻状况			
单身	56(56.00)	45(45.00)	
已婚	44(44.00)	55(55.00)	

2.2 食源性抗菌药物暴露情况 IBS 组患者的抗菌

表 3 不同性别的 IBS 患者和对照的抗菌药物暴露情况[n(%)]

抗菌药物暴露	女性			男性		
	IBS 组($n=59$)	对照组($n=52$)	P	IBS 组($n=41$)	对照组($n=48$)	P
任何一种	38(64.41)	21(40.38)	0.011	21(51.22)	15(31.25)	0.056
β -内酰胺类	24(40.68)	11(21.15)	0.027	14(34.15)	9(18.75)	0.098
氟喹诺酮类	17(28.81)	10(19.23)	0.240	6(14.63)	3(6.25)	0.191
磺胺类	1(1.69)	1(1.92)	0.928	2(4.88)	1(2.08)	0.467
四环素类	5(8.47)	2(3.85)	0.317	7(17.07)	5(10.42)	0.359
大环内酯类	2(3.39)	0(0.00)	0.180	0(0.00)	0(0.00)	—

注：—表示无数据。

2.3 抗菌药物暴露与 IBS 的关系 采用二元 Logistic 回归估计抗菌药物暴露对 IBS 的发病风险的影响。在未调整协变量的情况下,与无抗菌药物暴露比较,抗菌药物暴露会增加 IBS 的发病风险($OR=2.558$; $95\%CI:1.446\sim4.526$, $P=0.001$);在调整年龄、性别、BMI、性别、吸烟情况、喝酒情况、婚姻状况和学历的情况下,抗菌药物暴露与 IBS 的发病风险之间的关联仍然具有统计学意义($OR=2.851$; $95\%CI:1.540\sim5.281$, $P=0.001$)。另外,无论是否调整协变量的情况下, β -内酰胺类抗菌药物暴露均显著增加 IBS 的发病风险($P<0.001$)。其他类型抗菌药物的暴露与 IBS 发病风险的关系无显著相关性,见表 4。

2.4 肠道菌群 为了探索肠道菌群在抗菌药物暴露与 IBS 之间的潜在作用,本文对 4 组受试者的粪便进行了 16S rRNA 基因测序。在门水平方面,4 组肠道菌群的优势物种(平均相对丰度 0.1%)分别为厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和梭杆菌门。其中,厚壁菌门

药物暴露率为 59.00%,显著高于对照组的 36.00%,差异具有统计学意义($P=0.001$)。其中,IBS 组和对照组血清中 β -内酰胺类抗菌药物暴露情况存在显著差异($P=0.005$),而其他类型抗菌药物的暴露情况在两组之间则差异无统计学意义,见表 2。另外,亚组(女性和男性)分析结果显示,女性 IBS 受试者任何一种抗菌药物暴露和 β -内酰胺类抗菌药物暴露显著高于对照组;而男性则差异无统计学意义,见表 3。

表 2 IBS 患者和对照的抗菌药物暴露情况[n(%)]

抗菌药物暴露	分组		P
	IBS 组($n=100$)	对照组($n=100$)	
任何一种	59(59.00)	36(36.00)	0.001
β -内酰胺类	38(38.00)	20(20.00)	0.005
氟喹诺酮类	23(23.00)	13(13.00)	0.066
磺胺类	3(3.00)	2(2.00)	0.651
四环素类	12(12.00)	7(7.00)	0.228
大环内酯类	2(2.00)	0(0.00)	0.155

的丰度在 IBS 组、IBSU 组、CON 组、CONU 组中分别为(64.93 ± 1.46)%、(64.72 ± 1.68)%、(63.22 ± 0.99)和(63.30 ± 0.82)%,且差异具有统计学意义($P<0.001$)。其他门水平的肠道菌群在 4 组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5、图 2。

在属水平方面,前 10 个优势菌属如图 3 所示。在 4 个组中,乳杆菌属水平在 IBS 组、IBSU 组、CON 组、CONU 组中分别为(5.40 ± 1.00)、(5.35 ± 1.01)、(6.74 ± 1.27)和(6.76 ± 0.99),差异具有统计学意义($P<0.001$);双歧杆菌属水平在 IBS 组、IBSU 组、CON 组、CONU 组中分别为(7.46 ± 0.88)、(7.57 ± 0.71)、(8.43 ± 0.64)和(8.40 ± 0.67),差异具有统计学意义($P<0.01$);粪杆菌属水平在 IBS 组、IBSU 组、CON 组、CONU 组中分别为(8.01 ± 2.99)%、(8.43 ± 2.93)%、(10.50 ± 4.43)%和(11.45 ± 4.70)%,差异具有统计学意义($P<0.01$)。其他属水平的肠道菌群在 4 组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表

6、图 3。

表 4 抗菌药物暴露对 IBS 风险的影响

抗菌药物暴露	模型 1		模型 2	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
任何一种	2.558(1.446~4.526)	0.001	2.851(1.540~5.281)	0.001
β-内酰胺类	2.452(1.299~4.626)	0.006	2.533(1.300~4.935)	0.006
氟喹诺酮类	1.999(0.948~4.215)	0.069	2.060(0.933~4.552)	0.074
磺胺类	1.515(0.248~9.270)	0.653	2.342(0.353~15.552)	0.378
四环素类	1.812(0.682~4.811)	0.233	1.825(0.635~5.241)	0.264
大环内酯类	—	0.999	—	0.999

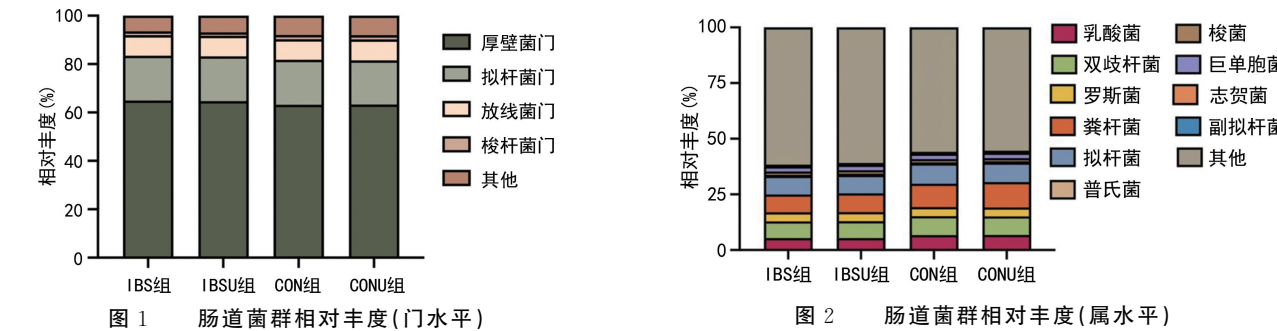
注:模型 1 为未校正混杂变量;模型 2 为调整潜在混杂因素(年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、婚姻状况和学历);—表示无数据。

表 5 肠道菌群相对丰度(门水平, $\bar{x} \pm s$)

分类	IBS		对照组		P
	IBS 组	IBSU 组	CON 组	CONU 组	
厚壁菌门	64.93±1.46	64.72±1.68	63.22±0.99	63.30±0.82	<0.001
拟杆菌门	18.53±1.01	18.49±0.89	18.56±1.42	18.27±1.17	0.508
放线菌门	8.51±1.68	8.47±2.30	8.51±1.01	8.60±0.91	0.973
梭杆菌门	1.56±0.71	1.43±0.68	1.71±0.67	1.77±0.68	0.066
其他	6.48±2.56	6.89±2.79	8.00±2.26	8.06±1.65	<0.001

表 6 肠道菌群相对丰度(属水平, $\bar{x} \pm s$)

分类	IBS		对照组		P
	IBS 组	IBSU 组	CON 组	CONU 组	
乳酸菌	5.40±1.00	5.35±1.01	6.74±1.27	6.76±0.99	<0.01
双歧杆菌	7.46±0.88	7.57±0.71	8.43±0.64	8.40±0.67	<0.01
罗斯菌	4.12±0.43	4.09±0.44	4.12±0.97	3.93±0.89	0.43
粪杆菌	8.01±2.99	8.43±2.93	10.50±4.43	11.45±4.70	<0.01
拟杆菌	8.26±2.33	8.27±2.32	9.07±2.03	8.74±1.72	0.21
普氏菌	0.54±0.20	0.57±0.20	0.54±0.22	0.56±0.24	0.84
梭菌	1.53±0.28	1.58±0.37	1.50±0.31	1.48±0.31	0.40
巨单胞菌	2.22±0.71	2.41±0.65	2.43±0.60	2.41±0.52	0.27
志贺菌	0.20±0.11	0.19±0.11	0.15±0.13	0.20±0.27	0.48
副拟杆菌	0.62±0.22	0.65±0.19	0.62±0.16	0.69±0.16	0.15
其他	61.64±3.91	60.89±4.61	55.90±4.99	55.39±4.88	<0.01



3 讨 论

本研究发现,IBS 组的食源性抗菌药物暴露率显著高于对照组;而且,抗菌药物暴露显著增加 IBS 的发病风险($OR = 2.851; 95\%CI: 1.540 \sim 5.281, P = 0.001$)。另外,在肠道菌群门水平上,厚壁菌门的丰度在 IBS 组显著高于对照组;属水平上,IBS 组乳杆菌属、双歧杆菌属和粪杆菌属丰度显著低于对照组。

越来越多的证据表明,抗菌药物暴露会增加肥胖、自身免疫性疾病和过敏性疾病的风险^[10-11]。与本研究的结果一致,大型队列研究和病例对照研究均表明,抗菌药物暴露是 IBS 的危险因素之一^[12-14]。一项对 26 000 多例患者进行的回顾性研究表明,大环内酯类和四环素类药物暴露可能与 IBS 的发生相关^[14]。另外,一项前瞻性病例对照研究发现,抗菌药物治疗非胃肠道感染与 IBS 的发生风险有关($OR = 2.30, 90\%CI: 1.22 \sim 4.33; P = 0.001$)^[13]。有研究发现,抗菌药物暴露是 IBS 的预测因素($OR = 1.8, 95\%CI: 1.0 \sim 3.2$)^[11]。

近年来,关于肠道菌群在 IBS 发病机制中的研究日益增多,这些研究强有力地支持了肠道菌群失调在 IBS 发生发展中的关键作用^[15-16]。在遗传易感的个体中,环境因素(如抗菌药物暴露)会显著改变肠道菌群的构成,从而破坏肠上皮屏障的完整性^[17]。目前,针对 IBS 患者肠道菌群组成变化的研究数据已经相当丰富,尽管这些数据存在不一致,甚至相互矛盾,但仍可从中识别出一些共同的特征。与本研究结果一致,IBS 患者粪杆菌属丰度显著比健康人群低^[7,18-19]。粪杆菌属是肠道中最丰富的细菌种类之一,其可通过抑制 IL-8 产生、促进 IL-10 分泌和上调调节性 T 细胞发挥抗炎作用^[20]。另外,有研究发现 IBS 患者的双歧杆菌的丰度降低^[7,21-22]。同样的,还有研究指出,抗菌药物暴露后,双歧杆菌的丰度也显著降低^[23-25]。双歧杆菌作为一种有益菌,对宿主健康具有有益作用,包括竞争性排斥肠道病原体、调节免疫应答、改善乳糖不耐受、预防肠道疾病等一系列益生功能^[26-27]。IBS 患者和健康对照之间的乳杆菌的水平也存在显著差异,然而不同研究的结果并不一致。一些研究与本研究结果一致,发现乳杆菌数量在 IBS 人群中显著下降,而另一些研究结果则相反^[7,21,28-29]。现有证据表明,在 IBS 患者中,有助于维持宿主生理平衡和适宜免疫反应的肠道菌群丰度有所下降,而具有促炎特性的肠道菌群水平则呈现上升趋势。

本研究存在以下不足之处,首先,本研究纳入的受试者数量相对较少,可能影响结果的普适性;第二,本研究属于观察性研究,不能直接判断肠道菌群、抗菌药物暴露与 IBS 三者之间的因果关系,需要进一步

的研究来验证;第三,本研究未考虑其他可能影响 IBS 发生的因素,如饮食、生活习惯、心理因素等,可能会影响结果的准确性;最后,本研究仅检测了五大类抗菌药物的暴露情况,而食源性抗菌药物种类繁多,可能存在一定的局限性。在未来的研究中,需要扩大样本量,并考虑其他可能影响 IBS 发生的因素,进行多因素分析,以及扩大抗菌药物种类检测范围,提高研究结果的全面性。

本研究旨在探讨食源性抗菌药物暴露对 IBS 的影响。通过纳入 IBS 患者和健康对照者,并检测其血清中抗菌药物暴露情况和肠道菌群组成。研究发现 IBS 患者的抗菌药物暴露率显著高于对照组;抗菌药物暴露显著增加 IBS 的发病风险。IBS 组的肠道菌群组成与对照组存在显著差异,表现为厚壁菌门丰度升高,乳杆菌属、双歧杆菌属和粪杆菌属丰度降低。这些结果表明,食源性抗菌药物暴露可能是 IBS 的危险因素之一,且抗菌药物暴露可能通过改变肠道菌群组成来影响 IBS 的发生发展。

本研究结果具有重要的公共卫生意义,提示临床中应关注食源性抗菌药物暴露对人类健康的影响,并采取措施降低食源性抗菌药物的暴露水平,以预防和控制 IBS 等疾病的发生。

参考文献

- [1] SARMAH A K, MEYER M T, BOXALL A B. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment[J]. *Chemosphere*, 2006, 65(5): 725-759.
- [2] ANGELUCCI F, CECHOVA K, AMLEROVA J, et al. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 108.
- [3] PATANGIA D V, ANTHONY RYAN C, DEMPSEY E, et al. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health[J]. *Microbiologyopen*, 2022, 11(1): e1260.
- [4] SPERBER A D, BANGDIWALA S I, DROSSMAN D A, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of rome foundation global study[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 99-114.
- [5] FORD A C, SPERBER A D, CORSETTI M, et al. Irritable bowel syndrome[J]. *Lancet*, 2020, 396(10263): 1675-1688.
- [6] ZHU S, LIU S, LI H, et al. Identification of gut microbiota and metabolites signature in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 18(9): 346.
- [7] PITTAYANON R, LAU J T, YUAN Y, et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome—a system-

atic review[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(1): 97-108.

[8] DEFREES D N, BAILEY J. Irritable bowel syndrome: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *Prim Care*, 2017, 44(4): 655-671.

[9] PALLEJA 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.

[10] RASMUSSEN S H, SHRESTHA S, BJERREGAARD L G, et al. Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(6): 1508-1514.

[11] SCHEER S, MEDINA T S, MURISON A, et al. Early-life antibiotic treatment enhances the pathogenicity of CD4(+) T cells during intestinal inflammation [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101(4): 893-900.

[12] KROGSGAARD L R, ENGSBRO A L, BYTZER P. Antibiotics; a risk factor for irritable bowel syndrome in a population-based cohort [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(9): 1027-1030.

[13] PAULA H, GROVER M, HALDER S L, et al. Non-enteric infections, antibiotic use, and risk of development of functional gastrointestinal disorders [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27(11): 1580-1586.

[14] VILLARREAL A A, ABERGER F J, BENRUD R, et al. Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome [J]. *WMJ*, 2012, 111(1): 17-20.

[15] CRYAN J F, O'RIORDAN K J, COWANC S M, et al. The Microbiota-Gut-Brain axis [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877-2013.

[16] QUIGLEYE M M. The Gut-Brain axis and the microbiome; clues to pathophysiology and opportunities for novel management strategies in irritable bowel syndrome (IBS) [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(1): 6.

[17] HOLTMANN G J, FORD A C, TALLEY N J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(2): 133-146.

[18] MAHARSHAK N, RINGEL Y, KATIBIAN D, et al. Fecal and Mucosa-associated intestinal microbiota in patients with Diarrhea-Predominant irritable bowel syndrome [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(7): 1890-1899.

[19] VICHVILA A, IMHANN F, COLLIJ V, et al. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(472): eaap8914.

[20] LOPEZ-SILES M, DUNCANS H, GARCIA-GIL L J, et al. *Faecalibacterium prausnitzii*; from microbiology to diagnostics and prognostics [J]. *ISME J*, 2017, 11(4): 841-852.

[21] LIU H N, WU H, CHEN Y Z, et al. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls; a systematic review and meta-analysis [J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(4): 331-337.

[22] WANG L, ALAMMAR N, SINGH R, et al. Gut microbial dysbiosis in the irritable bowel syndrome; a systematic review and meta-analysis of case-control studies [J]. *J Acad Nutr Diet*, 2020, 120(4): 565-586.

[23] RASHID M U, ZAURA E, BUIJS M J, et al. Determining the long-term effect of antibiotic administration on the human normal intestinal microbiota using culture and pyrosequencing methods [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(Suppl 2): S77-S84.

[24] RAYMOND F, OUAMEUR A A, DERASPE M, et al. The initial state of the human gut microbiome determines its reshaping by antibiotics [J]. *ISME J*, 2016, 10(3): 707-720.

[25] ZIMMERMANN P, CURTIS N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota-a systematic review [J]. *J Infect*, 2019, 79(6): 471-489.

[26] ADAK A, KHAN M R. An insight into gut microbiota and its functionalities [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3): 473-493.

[27] LINARES D M, GOMEZ C, RENES E, et al. Lactic acid bacteria and bifidobacteria with potential to design natural biofunctional health-promoting dairy foods [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8(8): 846.

[28] DUAN R, ZHU S, WANG B, et al. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome based on 16s rRNA-targeted sequencing; a systematic review [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(2): e00012.

[29] ZHUANG X, XIONG L, LI L, et al. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome; a systematic review and meta-analysis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(1): 28-38.