

## 抗生素对肠道定植抗力的影响研究进展

方鼎丽 方芳 郭沁园 薛云新 王岱\*

(分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室, 厦门大学公共卫生学院, 厦门 361102)

**摘要:** 哺乳动物的胃肠道寄居着复杂的微生物种群, 这些微生物种群被称为肠道微生物群, 其与宿主的健康和疾病状态息息相关。肠道菌群可以防止外源病原体在胃肠道中定植, 这种现象被称为“定植抗力”。对肠道微生态的干扰, 譬如抗生素的使用, 可能会改变微生物的组成, 影响宿主免疫功能, 并导致定植抗性的丧失, 从而使宿主易于被病原体定植。本文对肠道定植抗力的形成机制以及抗生素对定植抗力影响的研究进展进行综述, 旨在为人们合理使用抗生素、研发抗生素替代疗法提供理论参考。

**关键词:** 抗生素; 肠道菌群; 定植抗力

**中图分类号:** R978, Q931 **文献标志码:** A

## Research progress on the effect of antibiotics on intestinal colonization resistance

Fang Ding-li, Fang Fang, Guo Qin-yuan, Xue Yun-xin and Wang Dai

(State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, Xiamen University, Xiamen 361102)

**Abstract** The gastrointestinal tract of mammals is home to a complex population of microorganisms, known as the gut microbiota, which is closely related to the state of health of the host. The intestinal flora can prevent the colonization of exogenous pathogens in the gastrointestinal tract, a phenomenon known as “colonial resistance”. Disturbances to the intestinal microecology, such as the use of antibiotics, may change the composition of microorganisms, affect the host’s immune function, and cause the loss of colonization resistance, making the host vulnerable to colonization by pathogens. This article reviews the research on the mechanism of intestinal colonization resistance and the impact of antibiotics on colonization resistance, aiming to provide a theoretical reference for the rational use of antibiotics and researching alternative therapies for antibiotic treatment.

**Key words** Antibiotics; Intestinal flora; Colonization resistance

### 1 肠道菌群的概况

从婴儿出生开始, 一旦开始暴露于外界环境, 微生物群就开始形成。研究表明, 除了提供营养和维生素外, 微生物群还会影响宿主的新陈代谢, 免疫和消化系统, 行为和神经系统疾病<sup>[1-6]</sup>。此外, 微生物群被认为是宿主抵御肠道病原体的屏障, 被称

为“定植抗力”<sup>[7-9]</sup>。

肠道微生物群内以及微生物群与宿主之间是竞争与合作的关系。尽管不同健康个体之间存在着组成上的差异, 但微生物群执行的功能是高度保守的<sup>[10]</sup>, 其有助于我们体内不同组织的稳态调节<sup>[11]</sup>。在无菌动物中进行的实验证明, 早期生活中的微生物群定植对

收稿日期: 2020-02-04

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81971905); 福建省海洋经济发展补助资金项目(No. FJHJF-L-2019-4); 福建省教育厅中青年教师教育科研项目(No. JT180009); 分子疫苗学与分子诊断学国家重点实验室开放研究项目(No. SKLVD2018KF005)

作者简介: 方鼎丽, 女, 生于1994年, 在读硕士研究生, 主要研究方向谷氨酰胺对病原菌T3SS毒力基因表达及其对宿主粘附力的影响。

E-mail: fdl1012@qq.com \*通讯作者, E-mail: daiwang@xmu.edu.cn

于免疫系统的最佳发育是必需的。相反,在没有微生物群的情况下,动物的肠粘膜免疫不发达,免疫细胞数量减少,导致抵抗致病菌的能力减弱<sup>[6]</sup>。

## 2 定植抗力的发现

### 2.1 支持定植抗力存在的证据

肠道微生物群在抵御入侵细菌和抑制肠道内少数原生细菌的过度生长起着关键作用。微生物群在宿主防御肠道病原体中的作用最初是由Bohnhoff等<sup>[12]</sup>在1950年代早期发现的。该研究调查了接受抗生素治疗的患者发生继发感染的原因,他们发现口服链霉素的小鼠肠道微生物群的密度显著降低,对肠道沙门氏菌的易感性也有所增加。随后,在使用了不同的动物模型、病原体和抗生素后,同样发现抗生素会削减肠道微生物群的密度,对肠道病原菌的易感性增加。因此,人们使用“肠道定植抗力”一词来描述肠道微生物群赋予肠道的保护力<sup>[13]</sup>,亦即肠道中的正常菌群可以抵御外来病原菌的侵染。

对无菌动物的研究也证实了微生物群的定植抗力功能。与抗生素处理的小鼠类似,许多报道显示无菌小鼠的肠道或其他部位比普通小鼠更容易被感染,补充肠道微生物群通常可以降低甚至逆转这种易感性。研究表明,对无菌小鼠补充毛螺菌科的肠道菌群可以提高小鼠对艰难梭菌的定植抗力,且梭菌属的代表闪烁梭菌(*Clostridium scindens*)可通过恢复次级胆汁酸的产生提高抗生素治疗后小鼠对艰难梭菌的抵抗力<sup>[14]</sup>。同样,对新生小鼠补充梭状芽胞杆菌(*Clostridia*)后,恢复了小鼠对于鼠伤寒沙门氏菌和鼠柠檬酸杆菌的定植抗力<sup>[15]</sup>。此后,人们将微生物群作为潜在疗法进行研究。最初的方法是通过粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT),将粪便从健康供体转移到患者的肠道。FMT在治疗复发性艰难梭菌感染方面有效率可达90%<sup>[16]</sup>,进行FMT的病人粪便中拟杆菌,未分类的鞭毛纲科和梭状芽胞杆菌水平增加,且肠道中次级胆汁酸脱氧胆酸盐,石胆酸盐和熊去氧胆酸盐、短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)等代谢物均有所增加<sup>[17]</sup>。同样,抗生素治疗后被机会性病原体(包括耐万古霉素的肠球菌和肺炎克雷伯氏菌)定植的小鼠,在健康供体小鼠的FMT治疗后得到了恢复<sup>[18-19]</sup>。Silvia等<sup>[20]</sup>则从粪便中分离鉴定出四种肠道共生细菌(*C. boltea*、*B. producta*、*B. sartorii*和*P. distasonis*),将其移植到小鼠体内,可增强小鼠对耐万古霉素肠球菌(vancomycin resistant enterococci, VRE)的定植抗力。

这些证据皆证明了肠道菌群的抗定植力的存在。

### 2.2 定植抗力的形成机制

肠道微生物的定植抗力由一系列机制介导形成,其通常包括通过微生物群直接靶向病原体、调节肠道壁以清除病原体、以及诱导免疫应答以杀死病原体。

大多数情况下,共生菌群通过产生细菌素直接杀死或抑制病原体。研究表明,肠道共生大肠埃希菌的分离株可分泌细菌素抑制肠出血性大肠埃希菌(*Enterohemorrhagic E. coli*, EHEC)<sup>[21-22]</sup>,苏云金芽胞杆菌产生苏云金菌素,可抑制艰难梭菌和单核细胞增生李斯特菌<sup>[23]</sup>,乳酸菌产生一种叫做羊毛硫抗生素的细菌素家族,可以靶向病原体和其他共生细菌<sup>[24]</sup>。除了细菌素外,肠道共生菌还可以通过产生短链脂肪酸(SCFAs)<sup>[25]</sup>或次级胆汁酸<sup>[14]</sup>来拮抗病原体。对人肠道中的共生细菌拟杆菌属基因组进行生物信息学分析表明,拟杆菌属编码VI型分泌系统(type VI secretion systems, T6SSs)基因,证明肠道菌群也可能通过T6SS抵抗外来病原菌<sup>[26]</sup>。

除了直接靶向病原体,肠道菌群还可以通过改变肠道微环境来影响病原体定植,其中包括营养物质的竞争。例如,肠道中的共生大肠埃希菌可以与致病性大肠埃希菌竞争氨基酸和糖<sup>[27-28]</sup>。微生物群还与病原体竞争痕量金属,如铁<sup>[29-30]</sup>和锌<sup>[31]</sup>,没有高亲和力和转运蛋白的病原则会被淘汰。肠道中共生的兼性厌氧菌也可以隔离来自生态位的残留氧,从而降低氧气依赖型毒力基因的表达(如福氏志贺氏菌、或抑制某些病原菌的有氧代谢(如鼠柠檬酸杆菌)<sup>[32]</sup>。肠道共生菌群也可以通过产生代谢物来影响病原菌的毒力,例如丁酸盐,其可以下调鼠伤寒沙门氏菌和肠炎沙门氏菌中的毒力基因的表达<sup>[33]</sup>。微生物群还可产生次级胆汁酸脱氧胆酸钠,减少空肠弯曲杆菌引起的结肠炎<sup>[34]</sup>。相反,肠道微生物也可通过发酵产生1,2-丙二醇,以便鼠伤寒沙门氏菌在肠道中进行扩张和定植<sup>[35]</sup>。

肠道微生物也可以通过调节宿主免疫系统发挥定植抗力。有研究报道,宿主炎症可以为病原体复制提供有利条件<sup>[36]</sup>,并且有多种肠道共生菌具有抑制宿主炎症反应的能力。例如,拟杆菌属、梭菌属、乳杆菌属、链球菌属和双歧杆菌属的成员通过促进FoxP3+调节性T细胞的分化来抑制炎症反应<sup>[37-39]</sup>,也可以通过阻断普氏粪杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)的NF- $\kappa$ B活化和抗炎细胞因子产生来实现<sup>[40]</sup>。肠道共生

菌中的某些革兰阴性菌可以诱导机体产生IgG，其可抵抗大肠埃希菌和沙门菌的感染<sup>[41]</sup>。也有研究表明，无菌小鼠缺乏先天免疫系统的多种成分，其病原体识别受体如Nod2<sup>[42]</sup>，炎性小体<sup>[43]</sup>和抗微生物肽(AMPs)<sup>[44]</sup>的表达均降低。此外，无菌和抗生素处理的小鼠均表现出骨髓生成水平降低，更容易受到系统性李斯特菌感染<sup>[45]</sup>，但是对其进行肠道微生物的重建后免疫功能恢复到正常水平。

3 抗生素治疗对肠道“定植抗力”的影响

自从亚历山大·弗莱明(Alexander Fleming)在1928年发现第一种抗生素(青霉素)以来，人类从天然物质中提取或通过人工合成了数千种抗生素物质。抗生素的出现保护人类免受各种病原菌的侵袭，挽救了成千上万的生命。然而，大量使用抗生素也会对人体健康产生负面影响。一个直接的影响是抗生素的施用可以驱动肠道菌群中抗生素抗性基因的产生和传播，在抗生素的选择性压力下，灵敏菌株将被淘汰，从而使耐药菌株具有增长优势。抗生素的抗性基因可以通过接合，转导和转化3种机制在细菌中水平分布。在人类肠道微生物组中不同细菌物种之间，传播的抗生素抗性基因的百分比约为6%，比传播的抗菌肽抗性基因的百分比高4.8倍<sup>[46]</sup>。此外，抗生素可导致菌群失调，肠道菌群的破坏会导致多种疾病，包括糖尿病、肥胖症、肠炎、哮喘、类风湿性关节炎、抑郁症、自闭症和重度感染<sup>[47]</sup>。因此，抗生素将不可避免地对肠道的抗定植能力产生影响<sup>[48]</sup>。

根据肠道“定植抗力”的形成机制，抗生素可改变肠道微生物组成、肠道微环境以及肠道免疫功能，从而对肠道的定植抗力产生影响(图1)。

3.1 抗生素对肠道微生物组成的影响

许多研究证实了抗生素给药后肠道菌群的构成发生不同程度的变化。最近有研究表明，将暴露于抗生素后的肠道微生物群落接种至无菌成年妊娠小鼠，其把受干扰的微生物群高保真地传递给了后代，此外，接种了受抗生素处理的肠道微生物菌群的IL10缺陷型母鼠后代发展为明显的结肠炎<sup>[49]</sup>。临床上的研究也证实，产前和产后抗生素治疗可能会影响早产儿早期肠道菌群的组成，产前接触抗生素的婴儿肠道中拟杆菌、双歧杆菌等有益菌含量显著降低<sup>[50]</sup>。氨苄西林、庆大霉素、甲硝唑、新霉素和万古霉素等药物联用可将大肠中的细菌数量减少10倍，并减少厚壁菌门和黏膜相关乳酸杆菌属的瘤细菌<sup>[51]</sup>。环丙沙星给药期间大约1/3的细菌类群的丰度发生了变化。尽管在环丙沙星治疗后第4周，菌群基本恢复到预处理的状态，但是有几种细菌分类群未能恢复，这表明在短期口服抗生素后菌群的变化可以延续。对人类粪便微生物群的另一项研究表明，克林霉素的7d疗程减少了拟杆菌属内的多样性，并导致了高度耐药细菌增加。克林霉素治疗后长达2年，细菌种群没有恢复到原来的组成<sup>[52]</sup>。同样，用万古霉素治疗的小鼠<sup>[53-54]</sup>或患者<sup>[54]</sup>的微生物群受到更为严重而持久的破坏，且由于某些细菌类群的永久消失，微生物群总体多样性显著降低。有趣的是，在另一项研究中停止万古霉素治疗后2周，小鼠恢复了肠道菌群，其中肠球菌属，梭状芽孢杆菌属和肠杆菌科的细菌含量较高<sup>[55]</sup>。同样，口服头孢氨苄(一种广谱抗生素)治疗的新生儿中肠球菌属和肠杆菌科也增加<sup>[56]</sup>。这些细菌是医院获得性感染的主要原因。

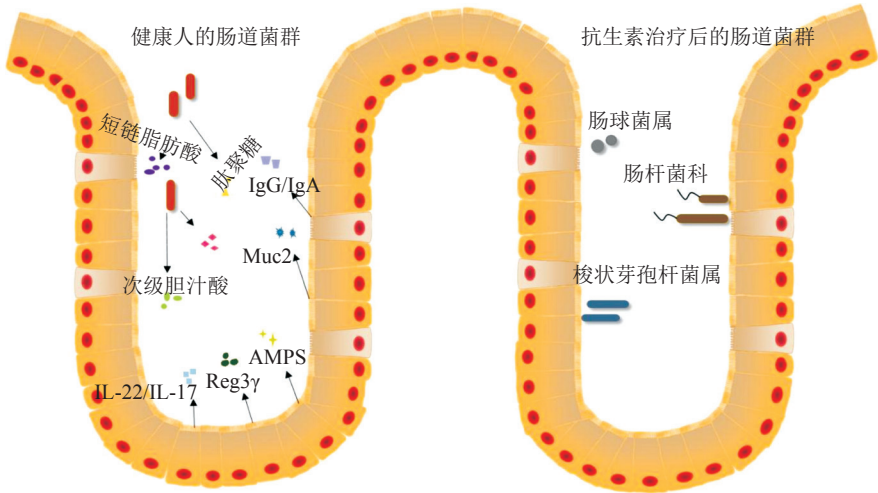


图1 抗生素治疗对肠道定植抗力的影响示意图

Fig. 1 Effect of antibiotic treatment on intestinal colonization resistance



抗生素对肠道菌群组成的破坏会进一步提高宿主对病原菌的易感性。研究表明,非达霉素和万古霉素均能改变小鼠肠道菌群的组成,但是与非达霉素治疗组小鼠相比,万古霉素治疗组的小鼠菌群恢复速度较慢,且对艰难梭菌的定植抗力显著降低,其定植可维持至感染后第十天<sup>[57]</sup>。即便对小鼠进行逐渐减少万古霉素剂量的“锥度疗法”,依然无法避免小鼠对艰难梭菌和耐万古霉素的肠球菌的定植抗性遭到破坏<sup>[58]</sup>。

上述研究表明,抗生素的施用会影响甚至破坏肠道菌群,这是影响肠道菌群发挥后续的信号传导、拮抗病原体功能的第一步,也是破坏肠道菌群定植抗力的关键一步。

### 3.2 抗生素对肠道微环境的影响

抗生素可通过改变细菌代谢产物和肠道微环境来影响宿主的“定植抗力”。代谢组学分析表明,抗生素可对肠道中的碳水化合物、氨基酸,胆汁酸等细菌代谢产物产生影响<sup>[59-61]</sup>。抗生素治疗会导致微生物群代谢产物发生变化,从而改变肠道对于病原菌的易感性。链霉素通过诱导宿主活性氮(reactive nitrogen species, RNS)的产生,使肠道中的糖类发生氧化,生成半乳糖酸盐和草酸盐,为鼠伤寒沙门菌和大肠埃希菌提供了定植优势<sup>[62]</sup>。肠道的共生大肠埃希菌通过纤维的发酵产生短链脂肪酸(SCFA),可维持上皮的完整性,调节Treg细胞的分化和积累以及调节炎症和免疫反应<sup>[63-64]</sup>。甲硝唑或万古霉素治疗小鼠会降低盲肠中的SCFA浓度<sup>[65]</sup>。同样,口服甲硝唑,万古霉素或杆菌肽治疗的志愿者的粪便SCFA含量也显著降低<sup>[66]</sup>,SCFA的产生减少导致Th17和Treg细胞数量的减少,加剧小鼠口服感染白色念珠菌期间的肠道炎症。SCFA干预可促进抗生素治疗小鼠的白色念珠菌清除和炎症消退<sup>[67]</sup>。Bouskra等<sup>[68]</sup>证明,将氨苄西林、新霉素、甲硝唑和万古霉素联用杀灭肠道微生物群会减少循环肽聚糖水平,从而减少中性粒细胞介导杀死肺炎链球菌的数量。艰难梭菌是引起抗生素相关性腹泻的主要原因,次级胆汁酸可显著抑制其生长。头孢哌酮、克林霉素和万古霉素联合用药导致拉克螺旋藻科和鲁米诺球菌科丧失以及大肠中胆汁酸向次生胆汁酸的转化减少,增加了艰难梭菌感染的风险。此外,抗生素可诱导肠道中的氨基酸(尤其是脯氨酸)改变,从而影响艰难梭菌的扩张与定植<sup>[14]</sup>。同样,哌拉西林/三唑巴坦治疗后会破坏小鼠对于艰难梭菌的定植抗性,由于肠道微生物

产生的许多代谢物质可被机体吸收并排入尿液,通过测定小鼠尿液中的11种细菌代谢产物的水平,发现哌拉西林/三唑巴坦治疗后尿液中有3种细菌的代谢产物发生显著变化<sup>[69]</sup>。替加环素、利奈唑胺和头孢曲松可暂时破坏肠道对于艰难梭菌的定植抗性,而哌拉西林/三唑巴坦引起的定植抗性紊乱则在治疗后持续7d,这可能与抗生素对氨基酸、胆汁酸、脂质等肠道微生物代谢产物影响程度不同有关<sup>[70]</sup>,再次证明抗生素通过改变肠道代谢产物所介导的定植抗性破坏。

肠道菌群的代谢产物是细菌与细菌、细菌与宿主对话互作的“媒介”,而抗生素对肠道菌群代谢产物的影响会造成细菌发出的信号产生紊乱,或者无法发出信号。例如,细菌的NOD1受体蛋白识别来自革兰阴性细菌的肽聚糖,抗生素对肠道菌群的破坏降低了源自革兰阴性细菌的肽聚糖浓度,使肠道菌群无法感应这一信号,导致下游的一系列级联反应受阻。因此,抗生素对肠道菌群代谢产物的影响很大程度上会中断细菌之间、细菌与宿主之间的对话,从而影响肠道菌群的定植抗力。

### 3.3 抗生素对肠道免疫功能的影响

出生后共生微生物在胃肠道的定植对宿主免疫系统有着深远的影响<sup>[71]</sup>。肠道上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)与共生微生物密切接触,在生理上限制共生和致病微生物进入肠道。除了这种屏障功能外,位于肠隐窝底部的潘氏细胞(paneth cell)分泌抗菌肽(AMPS),肠道中的共生菌可以刺激AMPS的表达。微生物群还可通过激活IECs和Paneth细胞中的Toll样受体(TLR)来诱导Reg3 $\gamma$ (一种对革兰阳性菌具有杀菌活性的C型凝集素)表达<sup>[44]</sup>。无菌小鼠的IECs和Paneth细胞表达的reg3 $\gamma$ 水平较低<sup>[72]</sup>。

抗生素的处理会通过肠道菌群影响肠道固有免疫功能,降低抗“定植能力”。阿莫西林治疗基本上根除了小肠中乳酸杆菌属,降低结肠中厌氧菌和好氧菌的密度,从而降低了小肠和大肠中MHC I类和II类基因的表达和近端小肠中的抗菌肽(AMPS)表达,并增加了远端小肠中肥大细胞蛋白酶的表达。Reg3 $\gamma$ 是一种分泌的C型凝集素,可杀死包括耐万古霉素肠球菌(VRE)在内的革兰阳性细菌。用甲硝唑、新霉素和万古霉素治疗小鼠会减少回肠末端Reg3 $\gamma$ 的表达<sup>[73]</sup>。Reg3 $\gamma$ 的下调显著降低了抗生素在小鼠体内对VRE的杀菌功效。甲硝唑治疗导致结肠中巨噬细胞和NK细胞数量增加,并减少黏蛋白层主要成分Muc2的肠道表达<sup>[74]</sup>。黏液层变薄可增加上皮细胞

和微生物群之间接触的机会,从而促进肠道的炎症反应。

肠道淋巴组织的发育也受到抗生素治疗的影响。出生时用黏菌素或万古霉素治疗的小鼠分别杀死革兰阴性或革兰阳性细菌,淋巴滤泡(ILFs)数量减少<sup>[68]</sup>。与革兰阴性肽聚糖在NOD1刺激引起的ILF增长的作用相一致,黏菌素对ILF的影响比万古霉素更大<sup>[68]</sup>。向抗生素治疗的小鼠腹膜内施用NOD1配体MurNAcTriDAP增强了中性粒细胞的杀伤能力<sup>[68]</sup>。在另一项研究中,阿莫西林/克拉维酸的给药会降低人体内的IgG血清水平,而不会影响IgA或IgM水平<sup>[75]</sup>。已经证明,在固有层肠中的第3组先天性淋巴样细胞对于将微生物保留在肠腔中、并防止细菌通过白介素IL-22依赖性途径进行转运至关重要。抗生素对肠道菌群的消耗可影响第3组先天淋巴样细胞的募集和发育,导致IL-22产量减少,并使宿主更容易受到病原体的侵袭<sup>[64]</sup>。

适应性免疫细胞的数量与功能同样受抗生素治疗的影响。研究证明,抗生素治疗改变了小鼠的肠道微生物组,同时也改变了这些肠道微生物的代谢产物,这些代谢物质的变化会影响肠道中某些基因的表达(如参与适应性免疫应答的Foxp3和Cd3g),最终导致免疫系统的发育受到影响<sup>[76]</sup>。氨苄西林治疗后的鼠肠道中的调节性T细胞降低,细胞毒性T细胞上升<sup>[77]</sup>。用万古霉素、新霉素、氨苄西林、甲硝唑等4种抗生素联合治疗后的小鼠外周血中的B细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞均减少,而骨髓中的B细胞减少、T细胞(主要是CD8<sup>+</sup>T细胞)则增加,这一变化与肠道微生物的损耗有关。进一步研究发现,补充肠道微生物后的小鼠T、B细胞的计数均得到恢复<sup>[78]</sup>。同样,用万古霉素、新霉素、氨苄西林、甲硝唑治疗的小鼠 $\gamma$ T细胞表达的Reg3 $\gamma$ 将有所降低<sup>[79]</sup>。抗生素给药还减少了小肠中CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞产生的 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )和IL-17细胞因子<sup>[51]</sup>。与革兰阳性梭菌属驱动结肠Treg细胞分化的作用一致,万古霉素治疗可减少结肠中Treg细胞的数量<sup>[80]</sup>。

抗生素引起的肠道免疫稳态的改变,可能导致更严重的肠道感染。例如,抗生素治疗期间先天免疫力减弱,会促进小肠和大肠中VRE的感染,肠道中大于97%的微生物是VRE<sup>[55]</sup>。艰难梭菌的感染也几乎与抗生素如克林霉素,头孢菌素或氟喹诺酮类药物的使用有关<sup>[81]</sup>。

综上,抗生素治疗会改变肠道微生物的组成,

降低肠道菌群的多样性,引起耐药菌的大量繁殖;同时也会改变肠道微环境,影响肠道共生菌群与宿主之间的信号传导,导致肠道免疫力下降,引发更为严重的感染。

#### 4 展望

抗生素为医学生物领域带来不可磨灭的巨大贡献,但近年来抗生素的广泛使用导致耐药基因在环境中持续广泛地传播,打破生态系统的平衡。深入了解肠道定植抗性的机制、抗生素对定植抗性的影响有助于寻求抗生素治疗的替代方法。益生菌和粪便微生物群移植(FMT)是处理抗生素引起的肠道生态失调的两种有效治疗方法,此外,寻找有效降低病原菌致病性但不产生耐药性的抗毒力药物,也是当前抗菌药物开发的重点。

大量研究报道了由肠道微生物介导的定植抗性机制,并对起到重要作用的物种进行筛选鉴定。目前已经建立了与人类健康有关的重要肠道微生物群物种的目录,但我们对定植抗性的理解仍然不够深入和完整。未来的研究方向是探索微生物群内细菌之间的这些动态关系,剖析这些复杂的互动网络将有助于探究介导定植抗性的精确机制,并深入了解控制特定细菌相互依赖性的基础,这将为研发更有效的菌群治疗方法提供理论指导。

#### 参考文献

- [1] Ferreyra J A, Ng K M, Sonnenburg J L. The Enteric Two-Step: nutritional strategies of bacterial pathogens within the gut[J]. *Cell Microbiol*, 2014, 16(7): 993-1003.
- [2] Sampson T R, Mazmanian S K. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 565-576.
- [3] Maynard C L. 14—the microbiota in immunity and inflammation[J]. *Clin Immunol*, 2019: 207-219.
- [4] Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: Metabolism of nutrients and other food components[J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(1): 1-24.
- [5] Sharon G, Garg N, Debelius J, et al. Specialized metabolites from the microbiome in health and disease[J]. *Cell Metab*, 2014, 20(5): 719-730.
- [6] Felix S, Fredrik B C. The gut microbiota--masters of host development and physiology[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(4): 227-238.
- [7] Martens E C, Mareike N, Desai M S. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the intestinal mucosal barrier[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018,

- 16(8): 457-470.
- [8] Bohnhoff M, Drake B L, Miller C P. Effect of streptomycin on susceptibility of intestinal tract to experimental *Salmonella* infection[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1954, 86(1): 132-137.
  - [9] Mushin R, Dubos R. Colonization of the mouse intestine with *Escherichia coli*[J]. *J Exp Med*, 1965, 122(4): 745-757.
  - [10] Schroeder B O, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease[J]. *Nat Med*, 2016, 22(10): 1079.
  - [11] Lozupone C A, Stombaugh J I, Gordon J I, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota[J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 220-230.
  - [12] Bohnhoff M, Drake B L, Miller C P. The effect of an antibiotic on the susceptibility of the mouse's intestinal tract to *Salmonella* infection[J]. *Antibiot Annu*, 1955-1956, 3: 453-455.
  - [13] van der Waaij D, Berghuis-de Vries J M, Lekkerkerk-van der Wees J E C. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice[J]. *J Hyg (Lond)*, 1971, 69(3): 405-411.
  - [14] Buffie C G, Bucci V, Stein R R, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*[J]. *Nature*, 2015, 517(7533): 205-208.
  - [15] Kim Y G, Sakamoto K, Seo S U, et al. Neonatal acquisition of *Clostridia* species protects against colonization by bacterial pathogens[J]. *Science*, 2017, 356(6335): 315-319.
  - [16] Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal Microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection A systematic review[J]. *J Clin Gastroenter*, 2014, 48(8): 693.
  - [17] Seekatz A M, Theriot C M, Rao K, et al. Restoration of short chain fatty acid and bile acid metabolism following fecal microbiota transplantation in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. *Anaerobe*, 2018, 53: 64.
  - [18] Caballero S, Carter R, Ke X, et al. Distinct but spatially overlapping intestinal niches for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(9): e1005132.
  - [19] Ubeda C, Bucci V, Caballero S, et al. Intestinal microbiota containing *Barnesiella* species cures vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization[J]. *Infect Immun*, 2013, 81(3): 965-973.
  - [20] Caballero S, Kim S, Carter R A, et al. Cooperating commensals restore colonization resistance to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*[J]. *Cell Host & Microbe*, 2017, 21(5): 592-602.e594.
  - [21] Schamberger G P, Diez-Gonzalez F. Selection of recently isolated colicinogenic *Escherichia coli* strains inhibitory to *Escherichia coli* O157: H7[J]. *J Food Prot*, 2002, 65(9): 1381-1387.
  - [22] Etcheverria A I, Arroyo G H, Perdigon G, et al. *Escherichia coli* with anti-O157: H7 activity isolated from bovine colon[J]. *J Appl Microbiol*, 2006, 100(2): 384-389.
  - [23] Rea M C, Sit C S, Clayton E, et al. Thuricin CD, a posttranslationally modified bacteriocin with a narrow spectrum of activity against *Clostridium difficile*[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(20): 9352-9357.
  - [24] Rea M C, Clayton E, O'Connor P M, et al. Antimicrobial activity of lacticin 3,147 against clinical *Clostridium difficile* strains[J]. *J Med Microbiol*, 2007, 56(Pt 7): 940-946.
  - [25] Cherrington C A, Hinton M, Pearson G R, et al. Short-chain organic acids at pH 5.0 kill *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. without causing membrane perturbation[J]. *J Appl Bacteriol*, 1991, 70(2): 161-165.
  - [26] Coyne M J, Roelofs K G, Comstock L E. Type VI secretion systems of human gut *Bacteroidales* segregate into three genetic architectures, two of which are contained on mobile genetic elements[J]. *Bmc Genomics*, 2016, 17(1): 58.
  - [27] Leatham M P, Banerjee S, Autieri S M, et al. Precolonized human commensal *Escherichia coli* strains serve as a barrier to *E. coli* O157: H7 growth in the streptomycin-treated mouse intestine[J]. *Infect Immun*, 2009, 77(7): 2876-2886.
  - [28] Momose Y, Hirayama K, Itoh K. Competition for proline between indigenous *Escherichia coli* and *E. coli* O157: H7 in gnotobiotic mice associated with infant intestinal microbiota and its contribution to the colonization resistance against *E. coli* O157: H7[J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2008, 94(2): 165-171.
  - [29] Cassat J E, Skaar E P. Iron in infection and immunity[J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 13(5): 509-519.
  - [30] Deriu E, Liu J Z, Pezeshki M, et al. Probiotic bacteria reduce salmonella typhimurium intestinal colonization by competing for iron[J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(1): 26-37.
  - [31] Gielda L M, DiRita V J. Zinc competition among the intestinal microbiota[J]. *MBio*, 2012, 3(4): e00171-00112.
  - [32] Lopez C A, Miller B M, Rivera-Chavez F, et al. Virulence factors enhance *Citrobacter rodentium* expansion through aerobic respiration[J]. *Science*, 2016, 353(6305): 1249-1253.
  - [33] Gantois I, Ducatelle R, Pasmans F, et al. Butyrate specifically down-regulates salmonella pathogenicity island 1 gene expression[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2006, 72(1): 946-949.
  - [34] Sun X, Winglee K, Gharaibeh R Z, et al. Microbiota-derived metabolic factors reduce campylobacteriosis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(6): 1751-1763.e2.
  - [35] Faber F, Thiennimitt P, Spiga L, et al. Respiration of microbiota-derived 1,2- propanediol drives *Salmonella*



- expansion during colitis[J]. *Plos Pathogens*, 2017, 13(1): 1-11.
- [36] Stecher B, Robbiani R, Walker A W, *et al.* *Salmonella enterica* serovar typhimurium exploits inflammation to compete with the intestinal microbiota[J]. *PLoS Biol*, 2007, 5(10): 2177-2189.
- [37] Mazmanian S K, Liu C H, Tzianabos A O, *et al.* An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system[J]. *Cell*, 2005, 122(1): 107-118.
- [38] Kwon H K, Lee C G, So J S, *et al.* Generation of regulatory dendritic cells and CD<sup>4</sup><sup>+</sup>Foxp<sup>3</sup><sup>+</sup> T cells by probiotics administration suppresses immune disorders[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(5): 2159-2164.
- [39] Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, *et al.* Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota[J]. *Nature*, 2013, 500(7461): 232-236.
- [40] Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, *et al.* Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(43): 16731-16736.
- [41] Zeng M Y, Cisalpino D, Varadarajan S, *et al.* Gut microbiota-induced immunoglobulin G controls systemic infection by symbiotic bacteria and pathogens[J]. *Immunity*, 2017, 44(3): 647-658.
- [42] Kobayashi K S, Chamaillard M, Ogura Y, *et al.* Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract[J]. *Science*, 2005, 307(5710): 731.
- [43] Maayan L, Thaïss C A, David Z, *et al.* Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling[J]. *Cell*, 2015, 163(6): 1428-1443.
- [44] Shipra V, Behrendt C L, Ismail A S, *et al.* Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 105(52): 20858-20863.
- [45] Khosravi A, Yáñez A, Price J, *et al.* Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection[J]. *Cell Host & Microbe*, 2014, 15(3): 374-381.
- [46] Kintsès B, Méhi O, Ari E, *et al.* Phylogenetic barriers to horizontal transfer of antimicrobial peptide resistance genes in the human gut microbiota[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(3): 447-458.
- [47] Sheng Z, Chen D C. Facing a new challenge: The adverse effects of antibiotics on gut microbiota and host immunity[J]. *Chin Med J*, 2019, 132(10): 1.
- [48] Kim S, Covington A, Pamer E G. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens[J]. *Immunol Rev*, 2017, 279(1): 90-105.
- [49] Schulfer A F, Battaglia T, Alvarez Y, *et al.* Intergenerational transfer of antibiotic-perturbed microbiota enhances colitis in susceptible mice[J]. *Nat Microbiol*, 2018, 3(2): 234-242.
- [50] Zou Z H, Liu D, Li H D, *et al.* Prenatal and postnatal antibiotic exposure influences the gut microbiota of preterm infants in neonatal intensive care units[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2018, 17(1): 9.
- [51] Hill D A, Hoffmann C, Abt M C, *et al.* Metagenomic analyses reveal antibiotic-induced temporal and spatial changes in intestinal microbiota with associated alterations in immune cell homeostasis[J]. *Mucosal Immunol*, 2010, 3(2): 148-158.
- [52] Jernberg C, Lömark S, Edlund C, *et al.* Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota[J]. *Isme J*, 2007, 1(1): 56-66.
- [53] Lewis B B, Buffie C G, Carter R A, *et al.* Loss of microbiota-mediated colonization resistance to *Clostridium difficile* infection with oral vancomycin compared with metronidazole[J]. *J Infect Dis*, 2015, 212(10): 1656.
- [54] Isaac S, Scher J U, Djukovic A, *et al.* Short-and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(1): 128-136.
- [55] Carles U, Ying T, Jenq R R, *et al.* Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(12): 4332-4341.
- [56] Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, *et al.* Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota[J]. *FEMS Immunol Med Mic*, 2009, 56(1): 80-87.
- [57] Ajami N J, Cope J L, Wong M C, *et al.* Impact of oral fidaxomicin administration on the intestinal microbiota and susceptibility to *Clostridium difficile* colonization in mice[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(5): AAC.02112-02117.
- [58] Tomas M E, Mana T S C, Wilson B M, *et al.* Tapering courses of oral vancomycin induce persistent disruption of the microbiota that provide colonization resistance to *Clostridium difficile* and vancomycin-resistant enterococci in mice[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(5). doi: 10.1128/AAC.02237-17.
- [59] Fleming-Davies A, Jabbari S, Robertson S L, *et al.* Mathematical modeling of the effects of nutrient competition and bile acid metabolism by the gut microbiota on colonization resistance against *Clostridium difficile*[J]. *Wom Mathem Biol*, 2017: 137-161.
- [60] Theriot C M, Koenigsknecht M J, Carlson P E, *et al.* Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to *Clostridium difficile*

- infection[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3114.
- [61] Antunes L C M, Han J, Ferreira R B R, *et al.* Effect of antibiotic treatment on the intestinal metabolome[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011 55(4): 1494-1503.
- [62] Faber F, Tran L, Byndloss M X, *et al.* Host-mediated sugar oxidation promotes post-antibiotic pathogen expansion[J]. *Nature*, 2016, 534(7609): 697-699.
- [63] Willing B P, Russell S L, Finlay B B. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9(4): 233-243.
- [64] Becattini S, Taur Y, Pamer E G. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease[J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(6): 458-478.
- [65] Smith P M, Howitt M R, Panikov N, *et al.* The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic treg cell homeostasis[J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573.
- [66] Lewis S, Brazier J, Beard D, *et al.* Effects of metronidazole and oligofructose on faecal concentrations of sulphate-reducing bacteria and their activity in human volunteers[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40(11): 1296-1303.
- [67] Bhaskaran N, Quigley C, Paw C, *et al.* Role of short chain fatty acids in controlling T(regs) and immunopathology during mucosal infection[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1995.
- [68] Bouskra D, Brezillon C, Berard M, *et al.* Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis[J]. *Nature*, 2008, 456(7221): 507-510.
- [69] Obrenovich M E, Tima M, Polinkovsky A, *et al.* Targeted metabolomics analysis identifies intestinal microbiota-derived urinary biomarkers of colonization resistance in antibiotic-treated mice[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(8). doi: 10.1128/AAC.00477-17
- [70] Jump R L P, Kraft D, Hurless K, *et al.* Impact of tigecycline versus other antibiotics on the fecal metabolome and on colonization resistance to *Clostridium difficile* in mice[J]. *Pathog Immun*, 2017, 2(1): 1-20.
- [71] Hill D A, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis[J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28: 623-667.
- [72] Cash H L, Whitham C V, Behrendt C L, *et al.* Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin[J]. *Science*, 2006, 313(5790): 1126-1130.
- [73] Brandl K, Plitas G, Mihu C N, *et al.* Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits[J]. *Nature*, 2008, 455(7214): 804-807.
- [74] Wlodarska M, Willing B, Keeney K M, *et al.* Antibiotic treatment alters the colonic mucus layer and predisposes the host to exacerbated *Citrobacter rodentium*-induced colitis[J]. *Infect Immun*, 2011, 79(4): 1536-1545.
- [75] Dufour V, Millon L, Faucher J F, *et al.* Effects of a short-course of amoxicillin/clavulanic acid on systemic and mucosal immunity in healthy adult humans[J]. *Int Immunopharmacol*, 2005, 5(5): 917-928.
- [76] Zhang X S, Li J, Krautkramer K A, *et al.* Antibiotic-induced acceleration of type 1 diabetes alters maturation of innate intestinal immunity[J]. *Elife*, 2018, 7(e37816): 1-37.
- [77] Castro-Mejía J L, Jaksevic M, Fabricius N F, *et al.* Gut microbiota recovery and immune response in ampicillin-treated mice[J]. *Res Veter Sci*, 2018, 118: 357.
- [78] Josefsdottir K S, Baldrige M T, Kadmon C S, *et al.* Antibiotics impair murine hematopoiesis by depleting the intestinal microbiota[J]. *Blood*, 2017, 129(6): 729-739.
- [79] Ismail A S, Severson K M, Vaishnava S, *et al.* Gammadelta intraepithelial lymphocytes are essential mediators of host-microbial homeostasis at the intestinal mucosal surface[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(21): 8743-8748.
- [80] Atarashi K, Tanoue T, Shima T, *et al.* Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species[J]. *Science*, 2011, 331(6015): 337-341.
- [81] Chang J Y, Antonopoulos D A, Kalra A, *et al.* Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea[J]. *J Infect Dis*, 2008, 197(3): 435-438.