

Clostridium Butyricum Adjunctive Antibiotics for Lung Disease

Chenyue Hou Pengfei Li* Chao Gu

School of Medicine, Tarim University, Alar, Xinjiang, 843300, China

Abstract

Clostridium butyricum (*C. butyricum*) is a class of probiotics that can regulate gut microbiota, alleviate intestinal inflammation, treat lung diseases, and prevent tumor occurrence. Currently, research suggests that gut microbiota and symbiotic microbiota play a key role in lung immune response. The purpose of adjuvant therapy is to increase drug efficacy or reduce drug toxicity and side effects. In the drug treatment of pulmonary infections, it mostly damages the immune system to achieve the effect of resisting bacteria. The adjuvant use of probiotic *Clostridium butyricum* provides new ideas for reducing body damage after medication. The paper provides a review of this issue, explores the mechanisms related to antibiotics, and proposes new ideas for reducing the damage caused by lung infection treatment.

Keywords

clostridium butyricum; ancillary effect; lung infections

丁酸梭菌辅助抗生素治疗肺部疾病

侯晨悦 李鹏飞* 顾超

塔里木大学医学院, 中国·新疆 阿拉尔 843300

摘要

丁酸梭菌 (*Clostridium butyricum*, *C. butyricum*) 是一类可调节肠道菌群、缓解肠道炎症、治疗肺部疾病、预防肿瘤发生的益生菌, 目前研究认为肠道微生物及共生菌群在肺部免疫反应中起到关键作用。辅助用药目的是增加药物疗效或者减轻药物毒副作用, 在肺部感染的药物治疗中大多损害了自身免疫系统以达到抵抗病菌的效果, 益生菌丁酸梭菌的辅助使用为用药后减轻机体损伤提供新思路。论文就此问题做出综述, 探讨与抗生素相关机制, 为减轻肺部感染治疗带来的损伤提出新思路。

关键词

丁酸梭菌; 辅助作用; 肺部感染

1 引言

丁酸梭菌 (*Clostridium butyricum*, *C. butyricum*), 又名酪酸菌, 革兰氏阳性菌, 可产生淀粉酶, 无任何毒副作用且耐高温 (80°C, 20min; 90°C, 5min 条件下全部存活)。丁酸梭菌对青霉素、氨苄西林、链霉素、庆大霉素、妥布霉素、氯霉素等抗生素具有一定抗性, 其抗炎作用主要基于对抗炎因子的促进作用及促炎因子的抑制作用^[1]。肺部感染在中国致病率较高, 除了会引起终末气道、肺泡、肺间质的炎症,

也会使远端肠道微生物组的改变, 肠道菌群可以通过淋巴循环或者血液循环进入肺部, 导致肺部炎症发生, 特别是与脑卒中后感染类似的危重疾病, 肠道黏膜受损使肠道菌群的移位变得更加容易^[2]。有研究发现, 在感染新冠后的患者的肠道微生物组中, 丁酸梭菌的丰度显著下降^[3], 这表明丁酸梭菌的减少可能会加重病毒性肺炎的病情程度, 从而引起强度更高的炎症反应。

临床治疗肺部感染, 尤其是治疗获得性肺炎, 一般采用注射美罗培南、亚胺培南西司他丁等碳青霉烯类抗生素, 或者是头孢哌酮钠舒巴坦钠、万古霉素等其他类抗生素的方法, 视肺炎病情情况而定, 这些抗生素以抑制或损害自身免疫因子为基础, 表现为中性粒细胞减少, 嗜酸性细胞增多, 血小板增多或减少, 白细胞减少, 血清转氨酶升高, 同时伴有神经系统紊乱, 肾脏代谢问题。现在临床上仍存在滥用抗生素的现象, 不仅可能使肠道菌群紊乱, 机体的免疫应答也会出现不良现象, 丁酸梭菌对于减轻肺部感染、调节抗生素治疗下机体的炎症。

【基金项目】塔里木大学校长基金项目“紫草素对肺癌肿瘤微环境中免疫细胞的调节作用研究”(项目编号: TDZKSS202264)。

【作者简介】侯晨悦 (2004-), 女, 中国河北张家口人, 在读本科生, 从事临床医学研究。

【通讯作者】李鹏飞 (1995-), 男, 中国陕西咸阳人, 硕士, 讲师, 从事中药抗肿瘤免疫研究。

免疫反应、缓解抗生素带来的不良影响有重要意义。多项研究表明丁酸梭菌对肠炎、肺部感染和肿瘤具有一定防治作用，且丁酸梭菌这种益生菌及其代谢产物安全性已经得到了确定，丁酸梭菌在肺部感染疾病治疗中发挥着重要作用。由于丁酸梭菌对抗生素不敏感，可以同时和抗生素一起使用，基于目前的研究论文将论述丁酸梭菌对美罗培南、头孢哌酮钠舒巴坦钠、万古霉素的辅助性作用机制。

2 丁酸梭菌与美罗培南

美罗培南 (Meropenem) 是 β -内酰胺类抗生素，美罗培南具有二甲基--氨基酰基吡咯烷硫键，对革兰氏阴性菌抗菌活性较强，穿透力强可达菌群内部^[4]，而处于革兰氏阴性菌上的PBP_s (青霉素结合蛋白)可稳定结合美罗培南，防止水解，丁酸梭菌通过 Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR) -2 途径促进生长因子 (transforming growth factor, TGF) - β 分泌，进一步促进调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 分化，抑制辅助 T 细胞 1 和抑制辅助 T 细胞 17 的促炎反应^[5]，从而起到抗炎作用，减少了美罗培南对免疫反应系统的损害。美罗培南的使用可以损伤到白细胞 (WBC)、血小板，出现血小板、粒细胞和淋巴细胞水平下降、嗜酸性粒细胞增多的现象，消化系统的功能障碍有缺乏维生素 K 和维生素 B 族的症状。丁酸梭菌能在肠道内产生维生素 K 和维生素 B 族，恰好可以缓解这种消化系统的疾病。

美罗培南严重的不良反应还有伴有血便的重症结肠炎、肾衰竭^[6]、肝功能障碍及中枢神经系统意识障碍等，丁酸梭菌可产生果胶裂解酶和果胶甲基化酶，即把果胶转化为寡聚半乳糖和 4,5- 不饱和半乳糖醛，最终变成乙酸和少量丁酸，促进患者消化和吸收营养物质，增强免疫力。丁酸梭菌对美罗培南的辅助作用在一定程度上可以减轻抗生素带来的不良影响，但其作用机制还待进一步研究。

3 丁酸梭菌与头孢哌酮钠舒巴坦钠

头孢哌酮钠舒巴坦钠 (Sulbactam and Cefoperazone) 是一类复合制剂，通过在细菌繁殖期抑制细胞壁粘肽的合成，破坏细胞壁而起到杀菌作用^[7]。头孢哌酮钠舒巴坦钠一般被应用于重症肺炎，使用同时还会造成机体中性粒细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少、低凝血酶原血症、嗜酸性粒细胞增多等，长期使用该抗生素还会造成可逆性中性粒细胞减少症，对肾脏和肝脏功能也有损害^[8]，马春红教授^[9]提出口服丁酸梭菌改善生命早期抗生素 (Antibiotics, ABX) 干预导致的肝脏驻留 NK 细胞 (Liver-resident NK, LrNK) 成熟停滞，这对于儿科治疗肺部感染在缓解肝脏损伤方面具有重要意义。

丁酸梭菌在治疗头孢哌酮钠舒巴坦钠带来的胃肠道炎症具有一定作用，Gray 等人^[10]发现肠道树突状细胞可以诱导固有淋巴样细胞 (innate lymphoid cell, ILC) -4 上的趋化因子受体 3 表达，促进 IL-22 的 ILC3s 位移到肺部介导肺部炎症，保护肺组织。根据李皓琳等人的研究^[11]，头孢哌酮

钠舒巴坦钠会引起凝血功能异常，主要原因是头孢哌酮钠舒巴坦钠分子中含有 N- 甲基硫代四唑的侧链会在肝脏中与维生素 K 竞争性地结合 γ 谷氨酰羧化酶而导致维生素 K 依赖性凝血因子的合成障碍，在重症肺部感染中，有概率且概率不低会造成凝血功能异常，为了防止该情况的出现，可以使用丁酸梭菌维持维生素 K 水平；其次，丁酸梭菌可通过代谢产生丁酸和抗菌肽等物质抑制病菌繁殖，可在肠道中阻止病菌向肺部的转移，同时调节肠道微生态平衡，减轻头孢哌酮钠舒巴坦钠的不良不良反应；丁酸梭菌在人体内还可以提高血清免疫球蛋白 G (IgG) 和免疫球蛋白 M (IgM) 水平，从而增强人体免疫力。

4 丁酸梭菌与万古霉素

万古霉素 (Vancomycin) 是一类肾毒性较强的糖肽类窄谱抗生素，细菌细胞壁包含一个由 N- 乙酰胞壁酸 (NAM) 和 N- 乙基氨基葡萄糖胺 (NAG) 的聚合物组成的肽聚糖层，万古霉素结合 D- 丙氨酸和 D- 丙氨酸，从而抑制葡萄糖基转移酶 (肽聚糖合酶) 和 P- 磷脂载体而阻止肽聚糖层中 NAM 和 NAG 的合成和聚合，丁酸梭菌可以辅助增强万古霉素的药物效能，肠道菌群中的肽聚糖和脂多糖可作为病原体相关模式分子 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 可以在肠道与 Toll 样受体、NOD 样受体 (NOD like receptor, NLR) 等模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 结合启动炎症反应和免疫反应^[12]，这种抑制作用会减弱细胞壁作用导致细胞壁破裂至细菌死亡。

万古霉素仅对革兰氏阳性菌有效^[13]，如肺炎链球菌或者金黄色葡萄球菌引起的肺部感染，静脉注射万古霉素常见的不良反应有肾毒性、低血压和超敏反应，丁酸梭菌促使肠道微生物群介导肽聚糖进入肺内皮细胞，被万古霉素识别，增强免疫反应和炎症小体的产生，减少万古霉素在体内长时间滞留对肾脏产生毒性；口服万古霉素会引起胃肠道不良反应，例如腹痛、恶心、味觉丧失，丁酸梭菌还可以维持肠道内微生物群生态平衡，抑制肠道免疫反应。

5 总结与前景

肺部感染在中国致病率较高，多见于老年患者术后恢复过程中，在使用抗生素的同时还伴有化痰止咳的药物治疗，还有其他一些并发症药物，现抗生素的过于泛滥使许多细菌都具有耐药性，降低了药物的治疗效果，丁酸梭菌的提出以及“肠-肺轴”理论^[3]为治疗肺部感染提出了新思路，见图 1。

丁酸梭菌通过介导炎症反应的发生和阻止肠道致病菌向肺部的转移，辅助抗生素的使用，这对于治疗肺部感染具有重要意义。随着生物基因工程的发展，我们有望改造出一类具有靶向治疗作用的丁酸梭菌，来降低抗生素给人体带来的损伤和毒素或者增强药物效能，这代表着益生菌在治疗肺部感染的一大进步^[14]。

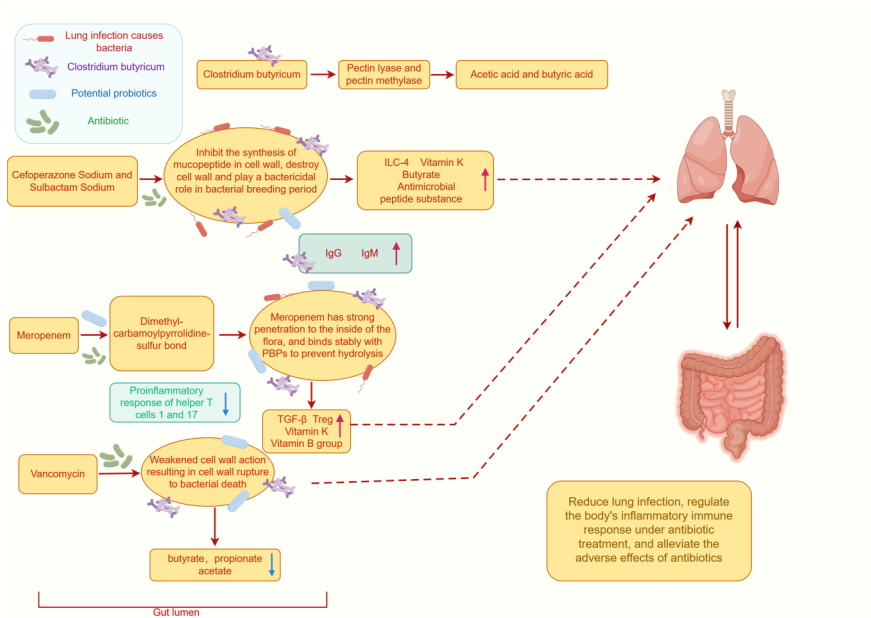


图 1 丁酸梭菌辅助抗生素治疗肺部感染

参考文献

[1] LEVIN, B. J., et al., A prominent glyceryl radical enzyme in human gut microbiomes metabolizes trans-4-hydroxy-L-proline[J]. Science 355.6325 (2017): eaai8386.

[2] STANLEY D, MASON L J, MACKIN K E, et al. Translocation and dissemination of commensal bacteria in post-stroke infection[J]. Nat Med, 2016,22(11):1277-1284.

[3] 曹佳琦,张明,何寒,等.益生菌丁酸梭菌防治肺部疾病的研究进展[J].中国医院药学杂志,2023,43(21):2448-2452.

[4] 陈伦圣,李志波,尚宝明,等.亚胺培南/西司他丁钠和美罗培南应用于重症肺部感染的治疗成本效果分析[J].贵州医药,2019,43(2):233-236.

[5] STOEVA M K, GARCIA-SO J, JUSTICE N, et al. Butyrate-producing human gut symbiont, Clostridium butyricum, and its role in health and disease[J]. Gut microbes, 2021,13(1):1-28.

[6] 王红霞.美罗培南与亚胺培南/西司他汀治疗重度呼吸道的效果比较[J].实用临床医药杂志,2018,22(23):125-127.

[7] 李莉.头孢哌酮舒巴坦钠治疗下呼吸道感染的临床疗效观察[J].生物磁学,2005,5(2):18-19.

[8] 江玉琨,陈志婷.西药药剂头孢哌酮钠舒巴坦钠的临床应用效果评价[J].滁州职业技术学院学报,2023,22(2):68-70.

[9] TIAN P, YANG W, GUO X, et al. Early life gut microbiota sustains liver-resident natural killer cells maturation via the butyrate-IL-18 axis[J]. Nature communications, 2023,14(1):1710.

[10] GRAY J, OEHRLE K, WORTHEN G, et al. Intestinal commensal bacteria mediate lung mucosal immunity and promote resistance of newborn mice to infection[J]. Sci Transl Med, 2017,9(376).

[11] 李皓琳,朱朝艳.头孢哌酮钠舒巴坦钠引起凝血功能异常的病例报告分析[J].海峡药学,2019,31(11):259-262.

[12] WYPYCH, TOMASZ P., LAKSHANIE C. WICKRAMASINGHE, BENJAMIN J. MARALAND. The influence of the microbiome on respiratory health[J]. Nature immunology 20.10 (2019):1279-1290.

[13] 吕慧,饶早苑.美罗培南及万古霉素在肺部感染治疗中应用效果及安全性分析[J].黑龙江医药,2022,35(4):827-830.

[14] SPATZ M, DA C G, VENTIN-HOLMBERG R, et al. Antibiotic treatment using amoxicillin-clavulanic acid impairs gut mycobiota development through modification of the bacterial ecosystem[J]. Microbiome, 2023,11(1):73.