

## 微生物所在人体肠道细菌耐药基因研究方面取得进展

文章来源：微生物研究所

发布时间：2013-08-21

【字号：小 中 大】

人体肠道中栖息着种类繁多的微生物，其数量超过人体自身细胞的10倍以上。这些微生物的基因组中（microbiome）蕴含大量的遗传信息，被称为是“人体的第二个基因组（the second genome of human body）”。人体肠道微生物对人体肠道内营养物质的代谢、人体自身的发育、免疫及疾病的产生等方面起到极其重要的作用。例如，肠道微生物可以保护肠道上皮细胞免受损伤，可以调控宿主脂肪的储存以及刺激肠道血管生成，阻止病原菌在组织中的定植及促进免疫系统的发育和分化等。随着人们对肠道微生物认识的不断加深，有关肠道菌群与人类健康的关系的新的热点问题也不断被提出。例如，近来有研究者认为人体肠道微生物是抗生素耐药基因的“储存库”。然而，这一问题并没有被深入揭示。

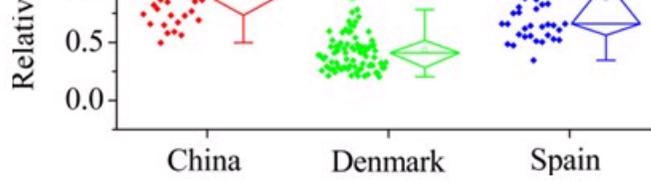
中科院微生物研究所朱宝利课题组胡永飞、杨犀等对来自三个不同国家（丹麦、西班牙、中国）的162个健康人肠道微生物元基因组（Metagenome）中的耐药基因进行了深入分析。研究首先建立了一个含有四百万个人体肠道微生物基因的数据集，随后从该数据集中鉴别出1093个耐药基因。通过与其它8个不同环境元基因组的比较分析发现，人体肠道微生物中耐药基因的比例最高。此外，与其它人体肠道微生物的功能基因相比，耐药基因更倾向于存在某些特定的细菌门，如变形菌门。

研究进一步将1093个耐药基因分成149个不同的耐药基因型；中国人肠道中含有70个耐药基因型，丹麦人45个，西班牙人49个。随后利用高通量测序原始数据对所有耐药基因的相对丰度进行计算，结果显示，中国人肠道微生物耐药基因的丰度最高，西班牙人居中，丹麦人最低。对耐药基因单核苷酸多态性的聚类分析表明，中国人肠道耐药基因不同于丹麦和西班牙人，而后两者同属于欧洲国家。这种差异可能一方面由于肠道菌群的差异造成，另一方面很可能归咎于不同地域抗生素使用的偏好性不同。

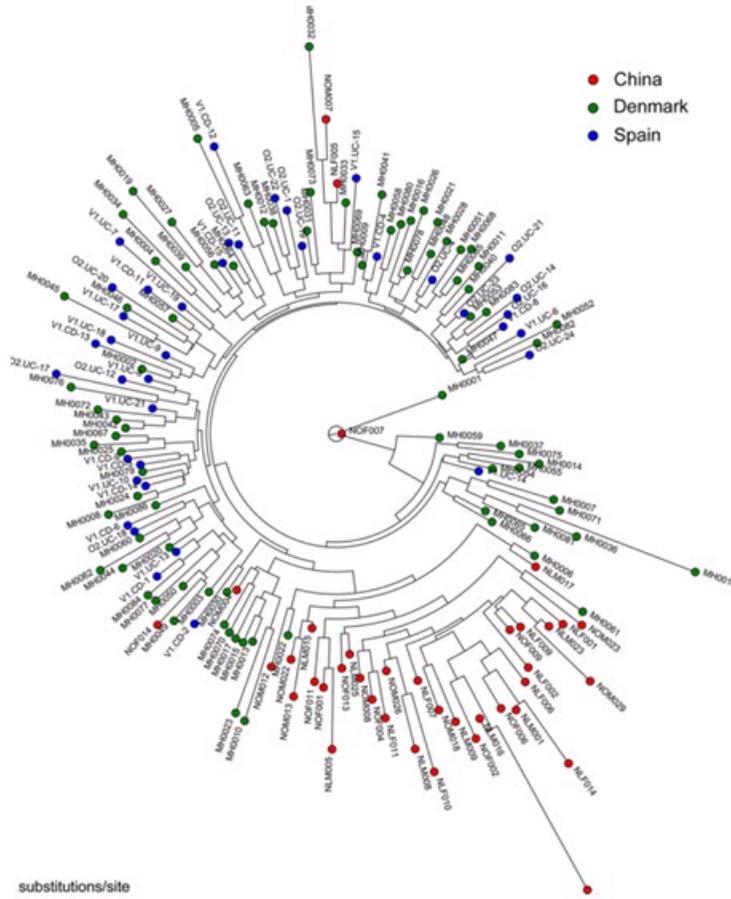
进一步分析发现，无论在哪个国家人群中，四环素耐药基因型的丰度都是最高的。研究随后构建了3个健康人肠道元基因组的Fosmid文库（20万克隆），并利用不同的抗生素对文库进行筛选，结果同样证实，具有四环素抗性的克隆数比例最高。接下来，研究对欧洲20个国家近10年抗生素的使用情况进行了统计，结果表明四环素类抗生素一直以来在动物中的使用量（包括畜牧养殖）显著高于其它抗生素，而临床上使用量很少。因此，人体肠道微生物中的耐药基因（尤其是高丰度的耐药基因）很可能与兽用抗生素相关。遗憾的是，研究人员没有拿到中国抗生素使用情况的官方数据。

抗生素滥用是全球面临的风险，这个风险在中国尤为突出，不仅临床滥用情况严重，畜牧养殖业中抗生素的滥用状况更是不容乐观。抗生素的滥用和过度使用无疑将富集或诱导出各种类型的耐药基因；这些耐药基因可能通过多种途径（如食物链）最终传递到人体中，而肠道这种细菌密度极高（ $10^{11}$ – $10^{12}$ 细胞/克肠内容物）的环境又极大地增加了基因横向转移的风险；一旦某些耐药基因转移到人体病原菌中，将使临床抗感染治疗面临更多新的挑战。

该研究成果近期发表在*Nature Communications*杂志上（*Nat. Commun.* 4: 2151. doi: 10.1038/ncomms3151）。



图注：三个不同国家肠道耐药基因相对丰度比较



图注：三个不同国家肠道耐药基因单核苷酸多态性聚类

打印本页

关闭本页