

抗生素联合牙周基础治疗对合并慢性牙周炎的 T2DM 患者血糖控制影响的荟萃分析

咸钧 于湧 梁伟腾 吴超

天津市第四中心医院口腔科 300140

通信作者:梁伟腾, Email: 17612299559@163.com

【摘要】 目的 全面评估与单纯牙周基础治疗(龈下刮治和根面平整,SRP)相比,牙周基础治疗联合全身性抗生素治疗,对 2 型糖尿病伴慢性牙周炎患者血糖控制的影响。**方法** 通过计算机检索 PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、WanFang Data、LILACS、CNKI、CBM 等数据库中所有关于牙周基础治疗联合全身性抗生素治疗对 2 型糖尿病合并慢性牙周炎患者 HbA1c 影响的随机对照研究,并由 2 名专业研究者严格筛选文献、提取资料后,采用 RevMan5.3 软件进行荟萃分析,通过 χ^2 检验分析各研究结果之间的异质性后,选用固定效应模型进行荟萃分析。**结果** 最终纳入 5 项研究,荟萃分析结果显示,对于合并慢性牙周炎的 2 型糖尿病患者,与单纯牙周基础治疗相比,联合应用抗生素并不能显著降低其 HbA1c 水平 ($OR = -0.12, 95\% CI: -0.39 \sim 0.15, P = 0.39$)。**结论** 牙周基础治疗联合应用抗生素治疗慢性牙周病对 2 型糖尿病患者血糖控制无额外获益。

【关键词】 牙周病;2 型糖尿病;抗生素;血糖控制;HbA1c

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.004

Effects of systemic antibiotics combined with periodontal basic therapy on blood glucose control in patients with T2DM complicated with chronic periodontitis: a meta-analysis Xian Jun, Yu Yong, Liang Weiteng, Wu Chao. Department of Stomatology, The 4th Tianjin Central Hospital, Tianjin 300140, China

Corresponding author: Liang Weiteng, Email: 17612299559@163.com

【Abstract】 Objective To assess the effects of periodontal basic therapy (scaling and root planing, SRP) combined with systemic antibiotics, compared with periodontal basic therapy along, on blood glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with chronic periodontitis. **Methods** The databases including PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, WanFang Data, LILACS, CNKI and CBM were searched to collect all randomized control trials (RCTs) about the effects of systemic antibiotics combined with periodontal basic therapy on HbA1c control in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with chronic periodontitis. The meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software after rigorous screening of the literature by two professional researchers and extraction of data. After analyzing the heterogeneity between the results of each study through the χ^2 inspection, the fixed effect model was selected for meta-analysis. **Results** Finally, five studies were included. The results of the meta-analysis showed that compared with periodontal basic therapy alone, there was no significant difference in the reduction of HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus treated with adjunctive use of antibiotics ($OR = -0.12, 95\% CI: -0.39-0.15, P = 0.39$). **Conclusion** Combined use of systemic antibiotics with periodontal basic therapy in the treatment of chronic periodontal disease has no additional benefit for glycemic control in patients with type 2 diabetes.

【Key words】 Periodontitis; Type 2 diabetes mellitus; Antibiotics; Blood glucose control; HbA1c

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.004

牙周病与糖尿病是两种相互关联的慢性疾病:一方面,糖尿病是牙周炎发生、发展的危险因素之

一,糖尿病患者牙周炎的发病率明显高于健康受试者,且随着时间的推移,牙周病变进展的风险显著增

加^[1-2]。牙周病被认为是糖尿病的第 6 个并发症^[3]。另一方面,牙周炎可能对糖尿病患者血糖控制有负面影响,并可促进糖尿病并发症的出现^[4-5]。此外,研究表明,有效的牙周治疗能够改善糖尿病患者的血糖控制,糖尿病患者在接受牙周相关治疗后,其胰岛素用量及 HbA1c 水平均降低^[6-8]。一项荟萃分析发现,在接受相关牙周治疗 3 ~ 4 个月, HbA1c 水平下降比例为 0.29% (0.10% ~ 0.48%)^[9]。

由于糖尿病患者伤口愈合受损且牙周炎的风险较高,在牙周基础治疗即龈下刮治和根面平整 (SRP) 的基础上,进一步辅助使用全身性抗生素治疗已被广泛应用。研究显示,不管在非糖尿病患者还是糖尿病患者中,该联合治疗方案对牙周病变控制均有确切的临床获益,如降低患者的探测深度、附着丧失及出血指数等相关牙周临床参数^[10-13]。

虽然已有大量研究证实单纯应用牙周基础治疗对糖尿病患者的血糖控制具有积极作用,但对于在牙周基础治疗的基础上辅助应用全身性抗生素治疗对糖尿病患者血糖控制的影响,尚存在较大的争议^[14-17]。因此,需要综合所有相关研究来进行全面分析。本研究旨在评估在牙周基础治疗的基础上辅助使用全身性抗生素治疗与单独牙周基础治疗相比,对糖尿病患者血糖控制的影响。

1 资料与方法

1.1 文献剔除与纳入标准

1.1.1 纳入研究 纳入标准为在牙周基础治疗的基础上联合全身性抗生素治疗对糖尿病患者血糖控制影响的随机对照研究 (RCT)。研究对象为合并慢性牙周炎的 2 型糖尿病患者,无年龄限制。干预组为牙周基础治疗联合全身性抗生素治疗牙周炎,对照组为单纯应用牙周基础治疗辅助应用或不应用安慰剂。随访指标为 HbA1c。

1.1.2 文献剔除 (1) 无明确诊断标准。(2) 全身性抗生素仅用于牙周支持治疗或作为缓释装置或龈下灌注抗菌剂等。(3) 随访时间小于 3 个月。(4) 未提供准确 HbA1c 值。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 通过计算机检索 PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, WanFang Data, LILACS, CNKI, CBM 等数据库。英文检索式如下: #1 periodontal disease OR aggressive periodontitis OR chronic periodontitis; #2 periodontal treatment OR periodontal

therapy OR nonsurgical periodontal treatment OR dental scaling OR subgingival curettage OR root planning; #3 type 2 diabetes OR T2DM OR diabetes mellitus OR diabetic patient; #4 antibiotic OR anti infective agent OR systemic treatment OR azithromycin OR metronidazole OR amoxicillin OR doxycycline OR tetracycline OR adjunctive therapy; #1 and #2 and #3 and #4

中文检索词包括:牙周病、牙周炎、牙周基础治疗、牙周非手术治疗、辅助治疗、龈下刮治术、根面平整术、2 型糖尿病、抗生素、抗感染、阿奇霉素、甲硝唑、多西环素、四环素、阿莫西林、随访、随机对照研究、前瞻性研究。

1.2.2 筛选文献及提取资料 由两名独立专业评审员阅读所有筛选出的文献标题和摘要,剔除重复及内容明显不符、无法获取全文的文献后,进一步阅读全文,严格按照纳入、排除标准筛选文献。当有分歧产生时,及时通过与另外一名评审员讨论解决分歧。资料提取内容包括研究人群的一般特征、样本量、随访时间、干预措施、结果等数据。

1.2.3 文献质量评估 (1) 偏倚风险评估:采用 Cochrane 协作网推荐的工具来评价各研究的偏倚风险^[18]。主要从以下 8 个方面进行评估:随机序列生成、分配隐藏、盲法、不完整数据结果、选择性结果报告、随访缺失 (当随访缺失 < 20% 时为低偏倚风险)、诊断可靠性 (可靠性良好时为低偏倚风险) 以及基线组之间的可比性。

(2) 证据整体质量评估:采用 GRADE 证据质量分级系统评价整体证据的质量^[19]。降低证据质量等级的因素包括:研究的局限性、结果不一致性、间接证据、精确性、发表偏倚;增加证据质量等级的因素包括:效应值、剂量-效应关系、可能的混杂因素。高级证据包括:RCT 及质量升高两级的观察性研究;中级证据包括:质量降低一级的 RCT、质量升高一级的观察性研究;低级证据包括:质量降低二级的 RCT、观察性研究;极低级证据包括:质量降低三级的 RCT、质量降低一级的观察性研究、系列病例观察、个案报道。

1.3 统计学处理 采用 RevMan5.3 软件进行荟萃分析,通过卡方检验分析各研究结果之间的异质性,验水准为 $\alpha = 0.1$, 并采用 I^2 衡量异质性的程度:当 $P > 0.1, I^2 < 50\%$ 时,则采用固定效应模型;反之,当 $P \leq 0.1, I^2 \geq 50\%$ 时,则采用随机效应模型进行荟萃

分析。通过依次剔除各个研究后再次进行荟萃分析,评估效应值大小来进行敏感性分析,发表偏倚通过绘制漏斗图直观判断。

2 结果

2.1 文献检索结果 根据检索词检索并去除重复的文献后共有 2 011 篇文章,两名独立专业评审员阅读所有筛选出的文献标题和摘要后,剔除重复及内容明显不符、无法获取全文的文献 1 965 篇,仔细阅读剩余 46 篇文献全文后,排除诊断不明确、结局指标不相符、多重干预措施等文章 41 篇,最终纳入 5 个 RCT^[15,20-23]。

2.2 纳入研究的基本特征 共纳入 287 例研究对

象,年龄 53 ~ 62 岁,糖尿病病程 6 ~ 14 年,研究中使用阿奇霉素、甲硝唑、多西环素等不同类型抗生素作为干预措施,随访时间 4 ~ 12 个月(表 1)。

2.3 纳入研究的偏倚风险分析 图 1 显示了各个研究的偏倚风险情况,所有研究均为 RCT,其中 4 项研究为双盲研究^[15,20-21,23]。Gaikwad 等^[22]的研究在结果评估方面盲法缺失,存在一定的检出偏倚;Tsalikis 等^[23]的研究数据不完整,存在一定的失访偏倚(图 1)。通过漏斗图直观判断未见明显发表偏倚(图 2)。

2.4 纳入研究的证据质量评价 采用 GRADE 证据质量分级系统评价 5 项研究整体的证据质量为高级(表 2)^[19]。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究设计类型	研究对象	样本量(例)	一般资料			干预措施	随访时间(月)
				年龄(岁)	性别(女/男)	糖尿病病程(年)		
Botero 2013 ^[20]	双盲 RCT	血糖控制欠佳且合并牙周炎的 1 型和 2 型糖尿病患者	干预组:33 对照组:37	55.9 ± 12.6 58.2 ± 11.1	22/11 27/10	14.0 ± 10.5 13.6 ± 9.3	干预组:SRP + 阿奇霉素 500 mg qd × 3 d 对照组:SRP + 安慰剂 500 mg qd × 3 d	9
Engelbreton 2011 ^[21]	双盲 RCT	合并牙周炎的 2 型糖尿病患者	干预组 1:15 干预组 2:15 对照组:15	53.2 ± 3.0 54.4 ± 2.0 53.8 ± 2.0	8/7 8/7 9/6	11.6 ± 13.2 6.1 ± 5.1 7.6 ± 4.7	干预组 1:SRP + 多西环素 20 mg bid × 3 个月 干预组 2:SRP + 多西环素 100 mg bid × 14 d 对照组:SRP + 安慰剂 × 3 个月	3
Miranda 2014 ^[15]	双盲 RCT	血糖控制欠佳且合并牙周炎的 2 型糖尿病患者	干预组:29 对照组:27	54.0 ± 8.2 53.7 ± 8.0		8.0 ± 3.2 7.4 ± 3.6	干预组:SRP + 甲硝唑 400 mg tid × 14 d + 阿莫西林 500 mg tid × 14 d 对照组:SRP + 安慰剂 × 14 d	12
Gaikwad 2013 ^[22]	RCT	合并牙周炎的 2 型糖尿病患者	干预组:25 对照组:25				干预组:SRP + 多西环素 100 mg qd × 15 d 对照组:SRP	4
Tsalikis 2014 ^[23]	双盲 RCT	血糖控制较好且合并牙周炎的 2 型糖尿病患者	干预组:31 对照组:35	62.9 ± 10.0 57.9 ± 8.2	13/18 15/20	11.8 ± 5.9 10.2 ± 5.7	干预组:SRP + 多西环素 负荷剂量 200 mg、100 mg qd × 20 d 对照组:SRP + 安慰剂 负荷剂量 200 mg、100 mg qd × 20 d	6

注:SRP:龈下刮治和根面平整;RCT:随机对照研究

	a	b	c	d	e	f	g
Botero JE 2013	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗	⊗
Engelbreton SP 2011	⊕	⊗	⊕	⊕	⊕	⊗	⊗
Miranda TS 2014	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕	⊕	⊗
Gaikwad SP 2013	⊕	⊗	⊗	⊖	⊕	⊗	⊗
Tsalikis L 2014	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	⊗	⊗

注:a:是否使用随机分配方法;b:是否隐匿分组;c:是否对研究对象、治疗方案实施者实施盲法;d:是否对结果测量者实施盲法;e:结果数据是否完整;f:是否选择性报告研究结果;g:是否有其他偏倚来源;+:是;-:否;?:不确定

图 1 纳入研究的偏倚风险分析

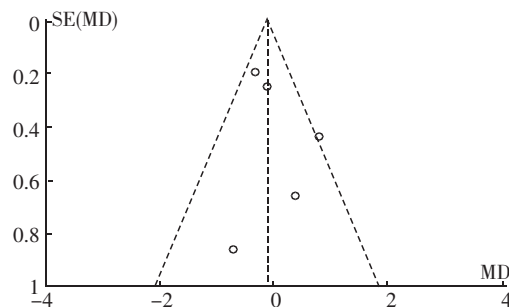


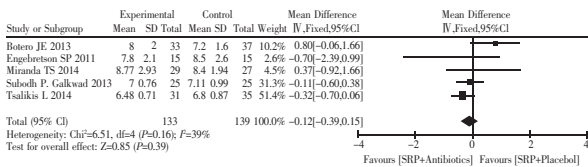
图 2 发表偏倚评估漏斗图

表 2 GRADE 系统证据评价结果

研究设计	降低证据质量因素					增加证据质量因素			质量等级
	局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	效应值很大	可能的混杂因素降低疗效	剂量效应关系	
RCT	有	无	无严重间接性	无严重不精确性	未发现	无	无	有	高级

注:RCT:随机对照研究

2.5 荟萃分析结果 经 χ^2 检验,各研究结果间存在统计学同质性 ($I^2 = 38\%$, $P = 0.16$),故采用固定效应模型进行荟萃分析(图 3)。结果显示,与单纯牙周基础治疗相比,联合应用抗生素治疗慢性牙周炎对 2 型糖尿病患者 HbA1c 的降低差异无统计学意义 ($OR = -0.12, 95\% CI: -0.39 \sim 0.15, P = 0.39$)。



注:SRP:龈下刮治和根面平整

图 3 牙周基础治疗联合全身性抗生素治疗对合并慢性牙周病的 2 型糖尿病患者血糖控制的影响

2.6 敏感性分析 牙周基础治疗联合全身性抗生素治疗对 2 型糖尿病患者 HbA1c 影响的分析中,依次逐一剔除研究后,异质性未发生改变,各合并效应量无明显改变,结果与剔除前总体趋势一致。

3 讨论

目前已有大量研究证实,与不进行任何治疗相比,牙周基础治疗联合或者不联合全身性抗生素治疗均对合并牙周炎的糖尿病患者的血糖控制具有积极作用^[9,24-25]。而本研究对此结论做了进一步补充——与单纯应用牙周基础治疗相比,联合应用抗生素治疗对合并牙周炎的 2 型糖尿病患者 HbA1c 的降低并没有额外获益。

在对临床牙周参数的改善方面,应用阿莫西林联合甲硝唑比使用其他抗生素更为有效,而单用多西环素的疗效介于甲硝唑与阿奇霉素之间^[10]。笔者假设在控制牙周病方面有更好疗效的抗生素可能会更好的改善糖尿病患者血糖控制情况。然而,研究表明,与单纯应用牙周基础治疗相比,联合应用阿莫西林 + 甲硝唑治疗并没有显著降低患者的 HbA1c 水平^[15]。甚至有研究表明,与牙周基础治疗联合阿莫西林 + 克拉维酸相比,单纯应用牙周基础治疗显著改善了糖尿病患者的 HbA1c 水平^[17]。本文纳入的研究大多都使用了多西环素作为牙周基础

治疗的辅助治疗。Wang 等^[26]评估了牙周基础治疗联合多西环素对糖尿病患者血糖控制的影响。该荟萃分析中纳入了 3 项研究,发现联合多西环素并没有显著改善 HbA1c 水平 ($OR = -0.238, 95\% CI: -0.616 \sim 0.140$)。本研究同样发现了类似的结果。

除了对合并牙周炎的 2 型糖尿病患者血糖控制没有额外的获益之外,联合应用全身性抗生素在降低患者牙周的探测深度和出血指数方面的获益也有限^[13]。此外,牙科医生应该意识到抗生素不仅会影响到牙周微生物群,还可能导致肠道菌群失调等变化^[27]。肠道菌群失调可能进一步影响自身免疫,导致炎症性疾病的发生、发展,如炎症性肠病、肥胖和糖尿病等^[28]。此外,抗生素的医疗价值不应仅局限于一例患者,它们具有不可估量的社会影响^[29]。耐药性的不断增长严重威胁人类的生命健康并导致经济负担显著增加。

总之,该荟萃分析未发现联合应用全身抗生素对 2 型糖尿病患者血糖控制提供了显著益处。在获得大样本量的高质量临床试验之前,临床医生需要权衡利弊,慎重考虑在糖尿病患者的牙周治疗中是否联合应用抗生素。

参 考 文 献

- [1] Preshaw PM, de Silva N, McCracken GI, et al. Compromised periodontal status in an urban Sri Lankan population with type 2 diabetes [J]. J Clin Periodontol, 2010, 37 (2): 165-171. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2009.01519.x.
- [2] Choi YH, McKeown RE, Mayer-Davis EJ, et al. Association between periodontitis and impaired fasting glucose and diabetes [J]. Diabetes Care, 2011, 34 (2): 381-386. DOI: 10.2337/dc10-1354.
- [3] Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 1993, 16 (1): 329-334.
- [4] Taylor GW, Burt BA, Becker MP, et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. J Periodontol, 1996, 67 (10 Suppl): 1085-1093. DOI: 10.1902/jop.1996.67.10s.1085.
- [5] Kiran M, Arpak N, Unsal E, et al. The effect of improved perio-

- dental health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Periodontol*, 2005, 32 (3) : 266-272.
- [6] Williams RC Jr, Mahan CJ. Periodontal disease and diabetes in young adults [J]. *J Am Med Assoc*, 1960, 172: 776-778.
- [7] Miller LS, Manwell MA, Newbold D, et al. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: a report of 9 cases [J]. *J Periodontol*, 1992, 63 (10) : 843-848. DOI: 10. 1902/jop. 1992. 63. 10. 843.
- [8] Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin [J]. *J Periodontol*, 1997, 68 (8) : 713-719. DOI: 10. 1902/jop. 1997. 68. 8. 713.
- [9] Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (11) : CD004714. DOI: 10. 1002/14651858. CD004714. pub3.
- [10] Keestra JA, Grosjean I, Coucke W, et al. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Periodontal Res*, 2015, 50 (3) : 294-314. DOI: 10. 1111/jre. 12221.
- [11] Sgolastra F, Gatto R, Petrucci A, et al. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Periodontol*, 2012, 83 (10) : 1257-1269. DOI: 10. 1902/jop. 2012. 110625.
- [12] Grellmann AP, Sfreddo CS, Maier J, et al. Systemic antimicrobials adjuvant to periodontal therapy in diabetic subjects: a meta-analysis [J]. *J Clin Periodontol*, 2016, 43 (3) : 250-260. DOI: 10. 1111/jcpe. 12514.
- [13] Santos CM, Lira-Junior R, Fischer RG, et al. Systemic antibiotics in periodontal treatment of diabetic patients: a systematic review [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (12) : e0145262. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0145262.
- [14] Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, et al. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers [J]. *J Periodontol*, 1996, 67 (Suppl 10S) : 1094-1102. DOI: 10. 1902/jop. 1996. 67. 10s. 1094.
- [15] Miranda TS, Feres M, Perez-Chaparro PJ, et al. Metronidazole and amoxicillin as adjuncts to scaling and root planing for the treatment of type 2 diabetic subjects with periodontitis: 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial [J]. *J Clin Periodontol*, 2014, 41 (9) : 890-899. DOI: 10. 1111/jcpe. 12282.
- [16] Al-Zahrani MS, Bamshmous SO, Alhassani AA, et al. Short-term effects of photodynamic therapy on periodontal status and glycaemic control of patients with diabetes [J]. *J Periodontol*, 2009, 80 (10) : 1568-1573. DOI: 10. 1902/jop. 2009. 090206.
- [17] Rodrigues DC, Taba MJ, Novaes AB, et al. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Periodontol*, 2003, 74 (9) : 1361-1367. DOI: 10. 1902/jop. 2003. 74. 9. 1361.
- [18] Higgins J, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies // Higgins J, Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [M]. 5. 1. 0. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd, 2011. Available from www. handbook. cochrane. org.
- [19] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations [J]. *BMJ*, 2004, 328 (7454) : 1490. DOI: 10. 1136/bmj. 328. 7454. 1490.
- [20] Botero JE, Yepes FL, Ochoa SP, et al. Effects of periodontal non-surgical therapy plus azithromycin on glycemic control in patients with diabetes: a randomized clinical trial [J]. *J Periodontal Res*, 2013, 48 (6) : 706-712. DOI: 10. 1111/jre. 12058.
- [21] Engebretson SP, Hey-Hadavi J. Sub-antimicrobial doxycycline for periodontitis reduces hemoglobin A1c in subjects with type 2 diabetes: a pilot study [J]. *Pharmacol Res*, 2011, 64 (6) : 624-629. DOI: 10. 1016/j. phrs. 2011. 06. 024.
- [22] Gaikwad SP, Gurav AN, Shete AR, et al. Effect of scaling and root planing combined with systemic doxycycline therapy on glycemic control in diabetes mellitus subjects with chronic generalized periodontitis: a clinical study [J]. *J Periodontal Implant Sci*, 2013, 43 (2) : 79-86. DOI: 10. 5051/jpis. 2013. 43. 2. 79.
- [23] Tsalikis L, Sakellari D, Dagalis P, et al. Effects of doxycycline on clinical, microbiological and immunological parameters in well-controlled diabetes type-2 patients with periodontal disease: a randomized, controlled clinical trial [J]. *J Clin Periodontol*, 2014, 41 (10) : 972-980. DOI: 10. 1111/jcpe. 12287.
- [24] Corbella S, Francetti L, Taschieri S, et al. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Diabetes Investig*, 2013, 4 (5) : 502-509. DOI: 10. 1111/jdi. 12088.
- [25] Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, et al. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *J Periodontol*, 2013, 84 (7) : 958-973. DOI: 10. 1902/jop. 2012. 120377.
- [26] Wang X, Han X, Guo X, et al. The effect of periodontal treatment on hemoglobin a1c levels of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9) : e0108412. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0108412.
- [27] Zaura E, Brandt BW, Teixeira de Mattos MJ, et al. Same exposure but two radically different responses to antibiotics: resilience of the salivary microbiome versus long-term microbial shifts in feces [J]. *MBio*, 2015, 6 (6) : e01693-1615. DOI: 10. 1128/mBio. 01693-15.
- [28] Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (1) : 159-165. DOI: 10. 2337/dc14-0.
- [29] Amabile-Cuevas C. Society must seize control of the antibiotics crisis [J]. *Nature*, 2016, 533 (7604) : 439. DOI: 10. 1038/533439a.

(收稿日期: 2019-01-31)

(本文编辑: 刘欣)