

## 长期低剂量抗生素的暴露对孕妇及婴幼儿的影响

李曼玉, 尹 婕, 马良坤\*

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 妇产科, 北京 100730)

**摘要:** 抗生素的不当使用可导致严重的妊娠并发症及产褥期疾病的发生。同时抗生素的暴露能够影响生命体早期肠道微生态构建, 进而导致后代免疫系统疾病、神经系统疾病及代谢性疾病发病率的增加。然而, 长期低剂量抗生素的研究尚处于动物实验阶段。

**关键词:** 抗生素; 孕产妇; 婴幼儿; 肠道菌群

中图分类号: R715.3 文献标志码: A

## Effects of long-term low-dose antibiotics exposure on the pregnant women and infants

LI Man-yu, YIN Jie, MA Liang-kun \*

(Department of Obstetrics and Gynecology, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China)

**Abstract:** Improper use of antibiotics can lead to serious pregnancy complications and puerperal disorders. At the same time, the exposure to antibiotics can affect the construction of intestinal microecology in the early stage of life, and then lead to the increase of the morbidity rate of immune system diseases, nervous system diseases and metabolic diseases. However, the research on long-term and low-dose antibiotics' exposure is still in the stage of animal experiments.

**Key words:** antibiotics; pregnancy; infants; intestinal microecology

抗生素是20世纪最伟大的医学发现, 因挽救成千上万感染者的生命而受到广泛的关注。1958年, 研究发现抗生素能够提高家禽的生长效率, 自此, 养殖业开始在饲料中添加低剂量抗生素以提高产量。以前认为若抗生素的残留剂量在兽药最高残留限量标准以下, 人体服用后产生的不良影响较小。但近年来研究发现长期接触此种低浓度抗生素可能会对人体的肠道微生态产生影响。孕妇以及婴幼儿属于特殊人群, 同样剂量添加是否会对他们产生更为严重的不良影响, 相关研究较少, 本文拟就低剂量抗生素

对孕妇、婴幼儿影响的研究现状做如下综述。

### 1 长期低剂量抗生素的暴露现状

抗生素作为生长促进剂、疫病防治剂广泛应用于畜牧业中。2013年中国消耗了9.27万吨抗生素(含36种抗生素), 其中48%用于医用, 其余被动物消耗<sup>[1]</sup>。亚太地区抗生素的使用几乎为欧洲的3倍<sup>[2]</sup>。抗生素作为提高产量的手段, 如此大量的使用, 不仅仅带来了细菌耐药问题, 同时抗生素残留所导致的人体健康问题也逐渐引起各国的重视。动物

体内的抗生素 75% 是不吸收的, 通过尿液或粪便排出体外, 和污水/废水一起成为污染环境的来源。随后, 通过食物链的传递、富集作用进入人体产生不良影响。中国已在儿童尿液中检出抗生素, 其中兽用抗生素的检出更加证实此富集途径的存在<sup>[3-4]</sup>。同样, 随着低剂量抗生素对于孕妇及胎儿的影响逐渐得到关注, 学者们开始检测孕妇体内抗生素的暴露量并评估其产生的不良影响<sup>[5]</sup>。

## 2 长期低剂量抗生素对孕妇的影响

妊娠过程为受精卵逐渐分裂分化为胚胎、胎儿并最终分娩的过程。这种微妙及复杂的过程容易受到各种化学药物、放射物质的干扰, 导致流产、早产和器官发育畸形, 给孕妇及其家庭带来严重的身体损伤、心理伤害及家庭负担。2014 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 根据药物的安全性将妊娠期用药分为 A、B、C、D 和 X 5 大类。D、X 类有明确的致畸风险, 多种抗生素位列其中, 如氨基糖苷类存在明确的耳、肾及神经毒性, 氟喹诺酮类可导致神经发育异常及肝脏损害等, 严重者可直接导致流产的发生<sup>[6-7]</sup>。虽然临床用药会针对孕妇选择相对安全的 A、B 类抗生素, 如青霉素、头孢类抗生素等, 但畜牧业对于喹诺酮类药物、金霉素和土霉素等抗生素的使用无特殊限制, 经食物链富集到孕妇体内, 通过长期作用可导致流产、胎儿畸形等不良结局。妊娠期抗生素的持续暴露, 可导致母体口腔菌群、肠道菌群及阴道菌群的失调, 同时可诱发抗生素耐药问题。产科并发症如未足月胎膜早破、产褥期子宫内膜炎、败血症和脓毒血症的发生率明显增加。

## 3 长期低剂量抗生素对胎儿及新生儿的影响

最初认为胎儿在子宫内处于“贫瘠”的无菌状态, 但随后大量的实验证实并非如此, 对胎盘及分娩后 24 h 内的新鲜胎便进行微生物检测, 成功检出少量菌群<sup>[8-9]</sup>。低剂量抗生素通过母胎之间血液循环作用于胎儿, 或通过乳汁被新生儿摄入后, 影响其肠道微生态的正常建立, 从而影响胎儿及新生儿的生长发育。目前, 已有很多研究对抗生素在妊娠期暴露导致大于孕龄儿或肥胖相关因子增加进行了阐

明<sup>[10-11]</sup>, 但妊娠期低剂量抗生素暴露是否同样存在影响及此种影响确切的发生机制仍处于持续探索阶段。动物研究中已证实, 暴露于低剂量抗生素的孕鼠所生小鼠不仅明显增大, 甚至大于生后 24 d 才接触抗生素小鼠, 且大多数来自母体的乳酸杆菌消失, 取而代之的是其他类型的细菌<sup>[12]</sup>。另有实验也证实了此种影响的持续性和长期性<sup>[13]</sup>。由此可以推测, 低剂量抗生素对于生命早期微生物的建立的作用会对后代生长发育产生影响, 此种影响甚至大于出生后接触抗生素的群体。

## 4 长期低剂量抗生素对婴幼儿的远期影响

肠道微生态是胃肠道内所有微生物的总和, 将近 3 000 多种, 已证实超过 25 种健康问题和肠道微生态存在关联。目前认为影响婴幼儿肠道菌群建立的因素主要包括: 基因、喂养方式、药物的使用 (尤其是抗生素的使用)、断奶时辅食的添加、饮食结构以及周围环境等<sup>[14]</sup>。

抗生素的使用、滥用和残留, 对人类健康造成了多方面的危害, 出生早期的抗生素暴露将导致一系列肠道微生态失衡, 主要表现为有益的乳酸菌、双歧杆菌等丰度减少, 一部分致病菌丰度增加, 同时能够筛选耐药菌群, 对生命体产生长期深远的影响。但也有少数研究反对此种结论<sup>[15]</sup>。

### 4.1 早期肠道微生物定植对免疫系统形成的影响

伴随着婴幼儿肠道菌群的定植, 其肠道黏膜屏障和免疫系统也在发育成熟。肠道正常微生态能够促进树突状细胞的成熟、保证 TLR 的正常表达、维持 TH1/TH2 的平衡, 从而产生 TGF $\beta$  和 IL-10 等细胞因子, 促进调节性 T 细胞的分化, 抑制免疫细胞对自身细胞的杀伤作用, 从而避免自身免疫性疾病的发生并减少过敏性疾病的发生, 如湿疹、哮喘等<sup>[16]</sup>。

### 4.2 早期肠道微生物定植对代谢性疾病发生的影响

肠道微生物群落的基因多样性提供了很多宿主不具备的酶和生化代谢途径, 能通过发酵宿主不能消化利用的营养物质, 帮助宿主获得更多能量及利用底物。另外, 肠道菌群的代谢产物-短链脂肪酸可作为信号分子, 影响肠蠕动及营养素的吸收<sup>[17]</sup>, 从而显著增加儿童超重和肥胖的风险<sup>[18-20]</sup>。

### 4.3 早期肠道微生物定植对宿主神经系统发育的影响

动物实验中通过检测小鼠的活动能力和焦虑行为,发现与无特定病原体小鼠相比,无菌小鼠表现出活动能力增加和焦虑行为减少。而当无菌小鼠具有正常肠道菌群时,它与无特定病原体小鼠的活动能力和焦虑行为一致。肠道细菌可能参与生命早期神经系统程序性发育的过程,早期接触肠道细菌会对个体的脑和行为模式产生持久的影响<sup>[21]</sup>。目前,常见的精神疾病如自闭症与肠道微生态的密切关系证实了肠脑循环的存在<sup>[16,22]</sup>。

## 5 问题与展望

除临床上短期足剂量抗生素的使用外,畜牧养殖业也在大量的使用抗生素以达到促进生长、防疫治疫、增加产量的目的。本研究回顾了大量文献资料,指出长期小剂量抗生素的暴露会影响新生儿肠

道微生物定植,进而影响婴幼儿免疫系统、神经系统的建立及成熟、影响机体的代谢功能。但目前仍存在以下问题亟待解决:1)目前缺乏长期小剂量抗生素对孕产妇、婴幼儿等特殊人群影响的临床观察研究,仅限于动物实验。2)由于饮食环境多样且不断变化,对于何为长期低剂量抗生素的使用仍无定量标准。3)在社会大环境难以改变的情况下,是否存在有效的干预措施?尚需有效的前瞻性病例对照研究。4)肠道菌群的结构因人而异,其建立受多种因素的影响(如是否饲养宠物、生活环境等),难以做到标准化研究,此为研究的一大困境。目前,随着真实世界研究证据等级的提升,此种研究手段可能是一种可行的替代方案。未来临床上应更加重视抗生素合理使用,重视长期小剂量抗生素暴露对孕产妇、新生儿的影响,及早发现并治疗新生儿可能由于肠道微生物定植异常所致的相关疾病,以促进孕产妇及新生儿健康。

### 参考文献:

- [1] Zhang Q, Ying G, Pan C, *et al.* Comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of China: source analysis, multimedia modeling, and linkage to bacterial resistance [J]. *Environ Sci Technol*, 2015, 49: 6772-6782.
- [2] 王媛媛, 孙淑芳, 庞素芬, 等. 全球兽用抗菌药物使用情况 [J]. *中国动物检疫*, 2018, 35: 62-65.
- [3] Wang H, Wang B, Zhao Q, *et al.* Antibiotic body burden of Chinese school children: a multisite biomonitoring-based study [J]. *Environ Sci Technol*, 2015, 49: 5070-5079.
- [4] Wang H, Wang N, Wang B, *et al.* Antibiotics detected in urines and adipogenesis in school children [J]. *Environ Int*, 2016, 89-90: 204-211.
- [5] Wang H, Wang N, Qian J, *et al.* Urinary antibiotics of pregnant women in eastern china and cumulative health risk assessment [J]. *Environ Sci Technol*, 2017, 51: 3518-3525.
- [6] Muanda F, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion [J]. *Cmaj*, 2017, 189: e625-e633.
- [7] Ziv A, Masarwa R, Perlman A, *et al.* Pregnancy outcomes following exposure to quinolone antibiotics - a systematic-review and meta-analysis [J]. *Pharm Res*, 2018, 35: 109. doi: 10.1007/s11095-018-2383-8.
- [8] Hansen R, Scott K, Khan S, *et al.* First-pass meconium samples from healthy term vaginally-delivered neonates: an analysis of the microbiota [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0133320. doi: 10.1371/journal.pone.0133320.
- [9] Aagaard K, Ma J, Antony K, *et al.* The placenta harbors a unique microbiome [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6: 237-265.
- [10] Zhao Y, Zhou Y, Zhu Q, *et al.* Determination of antibiotic concentration in meconium and its association with fetal growth and development [J]. *Environ Int*, 2019, 123: 70-78.
- [11] Mueller N, Rifas-Shiman S, Blaser M, *et al.* Association of prenatal antibiotics with foetal size and cord blood leptin and adiponectin [J]. *Pediatr Obes*, 2017, 12: 129-136.
- [12] Cho I, Yamanishi S, Cox L, *et al.* Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity [J]. *Nature*, 2012, 488: 621-626.
- [13] Leclercq S, Mian F, Stanisz A, *et al.* Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior [J]. *Nat Commun*,

- 2017,8:15062. doi:10.1038/ncomms15062.
- [14] Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life [J]. *Allergol Int*, 2017, 66:515-522.
- [15] Reijnders D, Goossens G, Hermes G, *et al.* Effects of gut microbiota manipulation by antibiotics on host metabolism in obese humans; a randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Cell Metab*, 2016, 24:63-74.
- [16] Milliken S, Allen R, Lamont R. The role of antimicrobial treatment during pregnancy on the neonatal gut microbiome and the development of atopy, asthma, allergy and obesity in childhood [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2019, 18:173-185.
- [17] 田九振, 陈彤. 生命早期应用抗生素与肥胖研究进展 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31:876-878.
- [18] Cox LM, Blaser MJ. Antibiotics in early life and obesity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11:182-190.
- [19] Shao X, Ding X, Wang B, *et al.* Antibiotic exposure in early life increases risk of childhood obesity: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8:170. doi: 10.3389/fendo.2017.00170.
- [20] Heerman W, Daley M, Boone-Heinonen J, *et al.* Maternal antibiotic use during pregnancy and childhood obesity at age 5 years [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2019, 43:1202-1209.
- [21] Diaz Hejtz RF. Fetal, neonatal and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain development and behavior [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016, 21:410-417.
- [22] Hamad A, Alessi-Severini S, Mahmud S, *et al.* Prenatal antibiotics exposure and the risk of autism spectrum disorders: a population-based cohort study [J]. *PLoS One*, 2019, 14, doi: 10.1371/journal.pone.0221921.

## 新闻点击

### 盐摄入量增加会导致胃肠胀气

2019-06-17 在美国《胃肠病学》杂志上发表一份新的研究表明,通过降低钠摄入量可以减少腹胀。

由约翰霍普金斯大学彭博公共卫生学院的研究人员领导的一项研究,重新分析了一项大型临床试验的数据,即20年前进行的停止高血压钠试验的饮食方法(DASH-Sodium),并发现高钠摄入增加了试验参与者的腹胀。研究人员还发现,与低纤维控制饮食相比,高纤维DASH饮食增加了试验参与者的腹胀。

腹胀会在肠道中积聚过量气体,气体的产生可归因于产生气体的肠道细菌分解纤维。还有一些证据表明,钠可以刺激腹胀。Mueller及其同事的研究首次将低钠和高纤维饮食中的钠作为腹胀的原因进行了研究。

该研究分析了DASH-Sodium试验的数据,该试验在1998—1999年,在4个临床中心进行了DASH饮食测试,这是一种高纤维饮食,相对低脂肪、高水果、坚果和蔬菜,对抗低纤维控制饮食。两种饮食中的每一种都在3个钠水平下进行测试,并且412名参与者在试验开始时都具有高血压。该试验的主要目的是确定饮食中钠和其他因素对血压的影响,但包括参与者腹胀报告的数据,即穆勒及其同事分析这项新研究的数据。

研究人员发现,在试验之前,36.7%的参与者报告腹胀,这或多或少与全国腹胀患病率调查一致。他们发现,与低纤维控制饮食相比,高纤维DASH饮食使腹胀的风险增加了约41%;与女性相比,男性更容易受到这种影响。但科学家也确定钠是腹胀的一个因素。当他们将来自DASH和对照饮食的数据结合起来,并将最高钠摄入量与最低摄入量进行比较时,他们发现这些饮食的高钠版本与低钠相比共同增加了约27%的腹胀风险。

关键的问题是减少钠是可以减少腹胀的有效方法,特别是可以帮助人们保持健康的高纤维饮食。

刘晓荻 译

薛惠文 编