

Study on Metabolic Changes of Intestinal Microflora in Infant with Community-Acquired Pneumonia after Antibiotics Treatment

Xiang Li¹, Tingting Wu², Zhongqin Jin², Xin Wang³, Qingbin Wu^{2*}

¹Suzhou Science and Technology Town Hospital, Suzhou Jiangsu

²Children's Hospital of Soochow University, Suzhou Jiangsu

³Zhejiang Academy of Agricultural Sciences, Hangzhou Zhejiang

Email: *qingbin6638@163.com

Received: Jul. 14th, 2019; accepted: Aug. 5th, 2019; published: Aug. 12th, 2019

Abstract

Objective: The aim of this study was to explore the metabolites produced by intestinal microflora after antibiotic treated infants using an *in vitro* colonic fermentation model with infant faecal microbiota. **Method:** The experimental group consisted of 23 children who were hospitalized in the Department of Respiratory, Affiliated Children's Hospital of Suzhou University from May to September 2017, and these children all were diagnosed with community-acquired pneumonia and treated with antibiotics at the same time. The control group was 16 children with normal physical examination in children's health section. The concentration of short chain fatty acid (SCFA) in feces was detected by GC. And then the fresh fecal samples were inoculated into the *in vitro* fermentation systems, which contained Basal (YCFA) and oligosaccharides medium. The SCFA concentration at 24 h was detected. SPASS 19.0 was used to analyze the data. **Results:** 1) The contents of the total SCFA, propionic acid and butyric acid in the feces of infants in antibiotic group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$); but there is no difference in acetic acid value ($P = 0.65$). 2) The ratio of the percentage of acetic acid, propionic acid and butyric acid in normal control group was 59.1:20.9:15.6, and the ratio of the three acids in antibiotic group was 84.5:6.3:6.1. The contents of propionic acid and butyric acid in antibiotic group were significantly lower than that in normal control group ($P < 0.05$). 3) After fermentation for 24 h, the contents of total SCFA, propionic acid and butyric acid in each oligosaccharide medium were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no difference in acetic acid contents in the media including YCFA, MAI, and XYI; and the acetic acid content in the other mediums was lower than that in the control group ($P < 0.05$). 4) The production of gas in these mediums (including FOS, GOS, IMO, MOS, INU, STA, MAI, XYI) in antibiotic group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). But there was no significant difference between the two groups in 24 h gas production ($P > 0.05$) in these mediums including LAU, RAU, and XOS. **Conclusion:** After treatment of antibiotics in infants with community-acquired pneumonia, the metabolites produced by intestinal microflora were significantly inhibited, which was showed as the total content of SCFA, propionic acid and butyric acid, and some acetic acid-producing bacteria were also inhibited.

*通讯作者。

Keywords

Community Acquired Pneumonia, Antibiotics, Intestinal Microbiota, Oligosaccharides, *In Vitro* Fermentation Model, Short Chain Fatty Acids

婴幼儿社区获得性肺炎使用抗生素后肠道菌群代谢改变的探讨

李 想¹, 吴婷婷², 金忠芹², 王 欣³, 武庆斌^{2*}

¹苏州市科技城医院, 江苏 苏州

²苏州大学附属儿童医院, 江苏 苏州

³浙江农业科学院, 浙江 杭州

Email: *qingbin6638@163.com

收稿日期: 2019年7月14日; 录用日期: 2019年8月5日; 发布日期: 2019年8月12日

摘 要

目的: 采用肠道微生态体外发酵模型对使用抗生素后的婴儿肠道菌群代谢进行探讨。方法: 收集2017年5月至2017年9月期间于苏州大学附属儿童医院呼吸科住院的23例明确诊断社区获得性肺炎并同时有静脉使用抗生素治疗的婴幼儿为观察组。同时收集同期于儿童保健科例行体检的16例正常婴幼儿为对照组。采集并处理其粪便标本后置于低聚糖培养基中恒温发酵, 24 h后采用气相色谱法(GC)检测各培养基中的短链脂肪酸(SCFA)含量, 最后应用SPASS 19.0对数据进行统计学分析。结果: 1) 观察组婴幼儿粪便中总短链脂肪酸(SCFA)、丙酸、丁酸的含量明显低于正常对照组($P < 0.05$), 乙酸值无差异($P = 0.65$)。2) 对照组粪便中乙酸:丙酸:丁酸的百分比为59.1:20.9:15.6, 观察组三者比值为84.5:6.3:6.1, 其中丙酸、丁酸含量明显低于正常对照组($P < 0.05$)。3) 观察组24 h发酵后, 各低聚糖培养基总SCFA、丙酸、丁酸含量明显低于对照组($P < 0.05$), 乙酸含量除YCFA、MAI、XYI无差异, 其余培养基乙酸含量亦低于对照组($P < 0.05$)。4) 两组24 h产气量相比, 除LAU、RAF、XOS无差异($P > 0.05$), 其余各低聚糖培养基(包括FOS、GOS、IMO、MOS、INU、STA、MAI、XYI)观察组明显低于对照组($P < 0.05$)。结论: 社区获得性肺炎婴幼儿使用抗生素后, 肠道菌群的代谢被抑制, 表现为SCFA总含量、丙酸和丁酸含量, 部分产乙酸菌群也被抑制。

关键词

社区获得性肺炎, 抗生素, 肠道菌群, 低聚糖, 体外发酵模型, 短链脂肪酸

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)是儿童期尤其是婴幼儿常见感染性疾病, 是儿童住院的最常见原因, 也是5岁以下儿童死亡的首位病因[1]。针对细菌、支原体或真菌等感染引起的社

区获得性肺炎, 抗菌药物的使用是非常必要的[1] [2]。但是, 抗菌药物的使用常会对肠道菌群(Intestinal microbiota)产生影响, 引起肠道菌群紊乱, 严重时可导致抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD) [3]。肠道菌群发生紊乱, 主要表现菌群结构及多样性发生改变, 其生长繁殖对底物代谢产生的物质——小分子有机酸(short chain fat acid, SCFA)亦随之发生变化。目前对不同疾病状态下肠道菌群结构的变化以及各种短链脂肪酸生理功能的研究取得了较大进展[4] [5], 但对粪便 SCFA 变化的研究相对较少。肠道微生态体外发酵模型是一种创新技术平台[6], 通过体外系统可部分模拟肠道功能用来研究肠道微生物的发酵代谢活性特征; 选择多种低聚糖(多糖)为底物, 采集粪便进行发酵并探索肠道菌群与代谢产物之间的关系, 操作简便, 可重复性强, 且该方法学得到学术界认可[6], 故本研究采用该模型初步探索 CAP 患儿经抗生素治疗致菌群紊乱后的代谢产物 SCFA 的变化, 为抗生素使用导致肠道菌群紊乱程度的评估提供可能的判断指标和数据支持。

2. 研究对象与材料

2.1. 研究对象

观察组为 2017 年 5 月至 2017 年 9 月期间于苏州大学附属儿童医院呼吸科住院的 23 例明确诊断 CAP 并同时有静脉使用抗生素治疗的婴幼儿, 其中男 10 例, 女 13 例, 年龄在 1 岁~3 岁之间, 平均年龄 1.66 岁, 均符合以下入选标准: 1) 年龄小于 3 周岁; 2) 符合社区获得性肺炎诊断标准; 3) 观察组婴幼儿均有静脉使用抗生素治疗(如阿莫西林、头孢美唑、头孢呋辛、头孢地嗪、头孢曲松、头孢哌酮、阿奇霉素), 使用时间 3~7 天; 4) 排除消化道及呼吸道感染以外的感染性疾病、肠易激综合征、炎症性肠病等可能影响肠道菌群稳态及实验数据结果的相关疾病。

对照组为同期于儿童保健科例行体检的 16 例正常儿童, 其中男 8 例, 女 8 例, 年龄在 1 岁~3 岁之间, 平均年龄 1.84 岁, 均符合以下入选标准: 1) 年龄小于 3 周岁; 2) 4 周内无呼吸道感染及消化道感染病史; 3) 4 周内无抗生素使用史; 4) 排除功能性便秘、腹泻、肠易激综合征、功能性消化不良等胃肠病疾病及其它器质性疾病。

2.2. 材料

2.2.1. 发酵培养基

培养基包括基础培养基(YCFA)和低聚糖培养基: 乳果糖(LAU)、棉籽糖(RAF)、低聚果糖(FOS)、低聚半乳糖(GOS)、低聚异麦芽糖(IMO)、低聚甘露醇(MOS)、低聚木糖(XOS)、菊粉(INU)、可溶性淀粉(STA)、甘露糖醇(MAI)、木糖醇(XYI)等(基础与低聚糖培养基成品由杭州海路医疗科技有限公司提供)。

2.2.2. 试验仪器

自动粪便分析处理仪(苏州海路生物技术有限公司, 中国)、涡旋震荡仪(上海启前电子科技有限公司, 中国)、电子天平(常州奥豪斯仪器有限公司, 中国)、气相色谱仪(北京普瑞分析仪器有限公司, 中国)。

3. 研究方法

3.1. 标本采集

粪便收集要求如下: 1) 粪便需存放于洁净容器中, 未混有尿液或其他物质; 2) 社区获得性肺炎患儿粪便收集时间要求抗生素治疗 3 天~7 天后; 3) 粪便常温下密闭保存, 2 小时内处理进行体外发酵实验。

3.2. 实验步骤

按发酵培养基试验要求, 按部就班进行培养基接种、孵化以及测试, 培养基发酵过程中的 12 个 24 h 样本, 采用气相色谱法(gas chromatography, GC)检测每个样本中的短链脂肪酸(SCFA)总量及其组分乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸含量。

3.3. 统计学处理

采用 Microsoft Excel 建立数据库, 应用 SPSS 19.0 统计学软件对本实验中相关数据进行处理。计量资料, 采用均数±标准差($x \pm s$)表示, 正态分布计量资料比较采用 t 检验, 计量资料非正态分布或方差齐性不满足, 则采用非参数秩和检验。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

4. 结果

4.1. 粪便发酵前两组间 SCFA 含量比较

观察组 SCFA 总酸、丙酸、丁酸的测定值与对照组相比较, 明显减少(P 值分别为 0.03、 <0.01 、 <0.01), 见表 1。对照组乙酸: 丙酸: 丁酸的百分含量比为 59.1:20.9:15.6, 观察组乙酸: 丙酸: 丁酸的百分含量比值为 84.5:6.3:6.1, 两组区间比较存在显著差异($P < 0.01$)。

Table 1. Comparison of SCFA between the two groups before fecal fermentation

表 1. 粪便发酵前两组间 SCFA 的比较

	观察组	对照组	Z 值	P 值
总酸	3.87 ± 0.53	5.11 ± 0.60	-2.17	0.03
乙酸	3.27 ± 0.46	3.02 ± 0.40	-0.45	0.65
丙酸	0.24 ± 0.06	1.07 ± 0.16	-4.25	<0.01
丁酸	0.24 ± 0.07	0.81 ± 0.12	-3.80	<0.01

4.2. 粪便发酵后两组间总酸含量比较

体外培养基发酵后, 两组间 SCFA 总酸含量进行比较, 观察组 SCFA 总酸含量均显著低于正常对照组($P < 0.01$), 见表 2。

4.3. 粪便发酵后两组间乙酸、丙酸、丁酸含量比较

体外培养基发酵后, 两组间乙酸含量出现分化, MAI、XYI 培养基无明显差别($P > 0.05$), 但是, 观察组: LAU、RAF 的乙酸含量明显低于对照组($P < 0.05$), FOS、GOS、IMO、MOS、XOS、INU、STA 等乙酸含量显著低于正常对照组($P < 0.01$), 见表 2。

体外培养基发酵后, 观察组各培养基丙酸含量均明显低于对照组, 其中 YCFA、LAU、RAF、FOS、GOS、MOS、STA、XYI 培养基显著低于对照组($P < 0.01$), IMO、XOS、INU、MAI 培养基明显低于正常对照组($P < 0.05$), 见表 2。体外培养基发酵后, 观察组各培养基的丁酸含量显著低于正常对照组($P < 0.01$), 见表 3。

Table 2. Comparison of total SCFA content between the two groups after fecal fermentation for 24 h
表 2. 粪便发酵 24 h 后两组间总 SCFA 含量比较

	观察组	对照组	t 值/Z 值	P 值
YCFA	13.10 ± 1.42	19.10 ± 2.08	-2.47	0.02
LAU	13.85 ± 2.03	24.50 ± 1.61	-3.82	<0.01
RAF	20.42 ± 3.29	34.72 ± 2.93	-3.07	<0.01
FOS	8.60 ± 1.79	26.67 ± 2.55	-4.28*	<0.01
GOS	10.03 ± 2.06	28.85 ± 2.24	-4.20*	<0.01
IMO	15.51 ± 2.52	33.76 ± 2.68	-4.85	<0.01
MOS	9.37 ± 1.51	28.16 ± 2.83	-5.85	<0.01
XOS	15.51 ± 2.37	29.89 ± 3.25	-3.66	<0.01
INU	8.23 ± 1.39	25.89 ± 2.47	-6.67	<0.01
STA	10.35 ± 2.26	33.86 ± 3.07	-4.34*	<0.01
MAI	12.83 ± 2.30	30.33 ± 3.64	-4.27	<0.01
XYI	13.64 ± 1.34	19.85 ± 1.82	-2.81	<0.01

注：*表示为 Wicoxon 等级秩和检验结果得出的 z 值。

Table 3. Comparison of SCFA content between the two groups after fecal fermentation for 24 h
表 3. 粪便发酵 24 h 后两组间 SCFA 含量比较

培养基	观察组			对照组			T1/Z1	T2/Z2	T3/Z3	P1	P2	P3
	乙酸	丙酸	丁酸	乙酸	丙酸	丁酸						
YCFA	11.08 ± 1.17	3.39 ± 0.35	2.22 ± 0.46	9.50 ± 0.97	1.27 ± 0.23	0.78 ± 0.15	-1.04	-5.34	-2.57*	0.34	<0.01	0.01
LAU	19.23 ± 1.81	2.18 ± 0.42	2.11 ± 0.92	12.90 ± 1.87	0.68 ± 0.33	0.11 ± 0.03	-2.34	-2.83	-4.37*	0.02	<0.01	<0.01
RAF	28.97 ± 3.39	2.46 ± 0.64	2.76 ± 1.49	18.99 ± 3.18	0.83 ± 0.30	0.20 ± 0.06	-2.10	-2.57	-3.38*	0.04	0.01	<0.01
FOS	21.16 ± 2.34	3.16 ± 0.67	1.52 ± 1.04	8.18 ± 1.74	0.3 ± 0.07	0.10 ± 0.03	-3.83*	-4.21	-4.40*	<0.01	<0.01	<0.01
GOS	24.07 ± 2.47	1.85 ± 0.35	1.98 ± 1.09	9.50 ± 2.03	0.35 ± 0.09	0.07 ± 0.02	-3.63*	-4.14	-4.71*	<0.01	<0.01	<0.01
IMO	27.70 ± 3.11	2.35 ± 0.53	3.10 ± 1.45	14.21 ± 2.36	0.92 ± 0.41	0.13 ± 0.04	-3.52	-2.17	-4.17*	<0.01	0.04	<0.01
MOS	17.82 ± 2.46	4.47 ± 1.01	4.99 ± 1.63	7.87 ± 1.23	1.27 ± 0.44	0.16 ± 0.04	-3.54*	-3.23	-4.54*	<0.01	<0.01	<0.01
XOS	20.40 ± 2.64	4.25 ± 1.20	3.97 ± 1.73	12.67 ± 1.91	2.03 ± 0.54	0.42 ± 0.22	-2.08*	-1.97*	-2.88*	0.04	0.049	<0.01
INU	18.93 ± 2.51	2.80 ± 0.82	3.33 ± 1.33	7.16 ± 1.28	0.85 ± 0.36	0.13 ± 0.04	-4.18	-2.41	-4.31*	<0.01	0.02	<0.01
STA	27.35 ± 2.99	2.67 ± 0.56	2.95 ± 1.67	9.98 ± 2.23	0.29 ± 0.05	0.08 ± 0.02	-3.88*	-4.26	-4.54*	<0.01	<0.01	<0.01
MAI	16.04 ± 2.46	8.34 ± 3.28	4.53 ± 1.82	11.05 ± 2.31	0.67 ± 0.23	0.72 ± 0.34	-1.91*	-2.33	-2.87*	0.06	0.03	<0.01
XYI	11.07 ± 1.03	3.28 ± 0.32	4.46 ± 1.50	12.24 ± 1.71	1.48 ± 0.24	0.74 ± 0.14	-0.03*	-4.52	-3.03*	0.99	<0.01	<0.01

注：t1、t2、t3 分别是正常对照组乙酸、丙酸、丁酸含量与抗生素组比较值。p1、p2、p3 对应 t1、t2、t3。
 *表示为 Wicoxon 等级秩和检验结果得出的 z 值。

5. 讨论

5.1. 抗生素对肠道菌群及其代谢影响

使用抗生素可导致肠道菌群紊乱已达成共识[7] [8] [9]。此外, 肠道菌群的代谢环境及其与宿主间的相互作用也会受到重大影响[9] [10]。Pérez-Cobas 等通过多种分析组学相结合的方法分析了 β -内酰胺类抗生素使用后, 人体肠道菌群及其代谢的变化, 结果显示: 抗生素使用后的第 6 天革兰氏阴性菌减少, 菌群多样性降低, 肠道菌群代谢活性和对胆酸、胆固醇、激素和维生素等的转运降低; 第 11 天肠道菌群的多样性和丰富度达到最低值; 第 14 天革兰氏阳性菌开始生长, 出现菌群交替现象。抗生素对肠道菌群与宿主间的相互作用也产生重大影响, 主要包括能量代谢过程的糖酵解、三羧酸循环以及氨基酸代和微量元素吸收等, 这些代谢活动在抗生素停用后短时间内无法恢复至正常水平[10]。本研究显示, 抗生素组中的总 SCFA 酸、乙酸、丙酸和丁酸含量均显著低于正常对照组, 证实抗生素对肠道菌群的代谢有明显抑制作用。

5.2. 抗生素对 SCFA 的影响

短链脂肪酸(SCFA)也称为挥发性脂肪酸, 是由 1~6 个碳原子组成的有机脂肪酸, 主要包括乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸、己酸和异己酸。人体内的 SCFA 有两种来源, 一是食物直接供给, 二是肠道内细菌发酵, 其中肠道细菌发酵为主要来源。肠道细菌发酵主要是由肠道内的细菌菌群(主要指厌氧菌包括乳杆菌属、拟杆菌属和双歧杆菌属等)利用经小肠未吸收利用的非淀粉多糖、抗性淀粉和低聚糖等, 通过糖酵解途径和磷酸戊糖途径酵解产生, 其中以乙酸、丙酸、丁酸含量最高, 乙酸约为 40~100 mmol/Kg, 丙酸为 15~40 mmol/Kg, 丁酸 10~30 mmol/kg 内容物, 三者的百分含量比约为 60~70:15~20:15~20 [5] [11]。吸收后的 SCFA 在人体内参与不同器官的代谢过程[12] [13]。

曾有研究通过气相色谱法测定抗生素使用前后 SCFA 排泄情况, 与对照组相比, 临床使用抗生素可显著降低肠道 SCFA 含量及产酸率, 尤其是联合使用抗生素对肠道菌群产生 SCFA 的影响更大[14] [15]。本研究结果显示, 观察组粪便中 SCFA 总酸、丁酸、丙酸含量显著低于正常对照组(见表 1), 粪便中的乙酸:丙酸:丁酸的百分比为 84.5:6.3:6.1, 比率明显失调, 提示婴幼儿肺炎使用抗生素后, 肠道菌群紊乱, 发酵多糖功能被抑制。本研究结果与上述方法结果一致, 结果表明, 测定粪便中发酵前 SCFA 总酸以及各酸含量, 可以做出肠道菌群失调的判断, 并且, 方法学要比测序简单、快捷。

在 SCFA 当中, 乙酸是人体肠道内细菌发酵多糖的主要产物, 发酵产生乙酸的菌群主要包括双歧杆菌属、拟杆菌属、梭菌属等[13]; 此外, 蛋白质在肠道内的降解过程也可产生少量乙酸[11]。肠道内的乙酸吸收入血后, 主要被运送到肝脏进行代谢, 参与合成胆固醇、长链脂肪酸、谷氨酸以及谷氨酰胺等; 乙酸还可作为重要的能源物质, 为心脏、脑以及肌肉等组织提供能量[13]。本研究表明, 观察组与对照组儿童粪便中发酵前的乙酸含量差别不大, 但经体外低聚糖发酵后, 两组间乙酸含量出现分化, 观察组 LAU、RAF、FOS、GOS、IMO、MOS、XOS、INU、STA 等培养基, 乙酸含量明显低于对照组($P < 0.05$)。而 MAI、XYI 培养基无明显差别($P > 0.05$)。因此, 有理由认为使用抗生素后, 肠道菌群中可利用代谢这些多糖产生乙酸的菌群数量减少或发酵能力减弱, 仅有少数菌群, 如代谢 MAI 和 XYI 多糖的菌群变化不大, 这与抗菌药物的使用对肠道内产生乙酸的优势菌群具有抑制或杀灭作用相吻合。

丙酸主要由肠道内的梭菌属及拟杆菌门发酵产生, 经肠道吸收后进入血液, 再经血液循环运至肝脏, 为其提供能量并参与糖异生过程。有研究发现, 丙酸在机体内能够很好的抑制胆固醇的合成, 进一步研究指出, 丙酸抑制胆固醇合成的机制主要是丙酸可降低胆固醇合成的限速酶(HMG-CoA 还原酶)活性[13]。另外, 丙酸作为一种重要的信号分子, 通过 AMPK 信号通路, 调节体内胰岛素、胰高血糖素、肾上腺素

以及生长激素等激素的水平,参与血糖调节,当丙酸缺乏时,血糖调节异常常与糖代谢异常疾病如酮病的发生相关[13][16]。本研究结果显示,在抗生素组体外发酵产生的丙酸含量均明显低于正常对照组,说明抗生素的使用对产生丙酸的肠道菌群影响显著,严重抑制丙酸的生成。丙酸合成减少,对机体能量代谢所带来的风险,应当引起重视。

丁酸被认为是人体内最重要的小分子有机酸,主要由肠道内厚壁菌门产生,肠道内的丁酸主要作为能源被肠上皮细胞吸收利用[5][13][17]。吸收进入血液循环的丁酸还可作为一种重要的信号分子,对宿主多种生理机能的正常运行具有极为重要的调节作用,包括维持肠道内环境稳定、减轻肠道内的炎症反应、促进肠粘膜修复、抑制肿瘤细胞的增殖分化、调节基因表达、预防结肠炎及结肠癌的发生等[13][17]。肠道丁酸合成减少,常会对机体产生不利影响,如丁酸促进肠道粘膜修复、刺激肠粘膜对钠的吸收、降低肠道PH以及影响消化酶活性等作用可能会降低[13][16][18];对人体的其他系统如免疫调节作用、抗炎抗氧化、调节人体激素水平、调节基因表达等功能也会受到影响[13][18][19]。本研究显示,与正常对照组相比,抗生素组儿童粪便经体外发酵产生的丁酸明显减少,甚至被抑制,这与抗菌药物使用时主要产生丁酸的肠道优势菌群被抑制(或杀灭)相一致。

6. 小结

总之,使用抗生素可严重影响肠道菌群的稳态,通过体外发酵模型测定发酵前后各种SCFA含量及比例变化可在一定程度上证实肠道菌群紊乱,抗生素使用后肠道菌群代谢活动普遍遭到抑制,发酵产生SCFA较对照组明显降低,尤其丙酸、丁酸百分含量降低显著。测定粪便中发酵前SCFA总酸以及各酸含量,可以做出肠道菌群失调的判断,并且,方法学要比测序简单、快捷,值得扩大样本量进行深入研究,为临床提供有用的工具。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订) (上) [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [2] Harris, M., Clark, J., Coote, N., *et al.* (2011) British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Children: Update 2011. *Thorax*, **66**, ii1-ii23. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200598>
- [3] 武庆斌. 益生菌在儿童抗生素相关性腹泻病中的应用[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(2): 98-100.
- [4] 陈燕, 曹郁生, 刘晓华. 短链脂肪酸与肠道菌群[J]. 江西科学, 2006, 24(1): 38-40.
- [5] 刘松珍, 张雁, 张名位, 等. 肠道短链脂肪酸产生机制及生理功能的研究进展[J]. 广东农业科学, 2013, 40(11): 99-103.
- [6] 支梓鉴, 俞邱豪, 程焕. 肠道微生物体外发酵模型研究进展及其在食品中的应用[J]. 食品工业科技, 2016, 37(14): 353-358.
- [7] Willing, B.P., Russell, S.L. and Finlay, B.B. (2011) Shifting the Balance: Antibiotic Effects on Host-Microbiota Mutualism. *Nature Reviews Microbiology*, **9**, 233-243. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2536>
- [8] Katri, K., Anne, S., Virta, L.J., *et al.* (2016) Intestinal Microbiome Is Related to Lifetime Antibiotic Use in Finnish Pre-School Children. *Nature Communications*, **7**, Article No. 10410. <https://doi.org/10.1038/ncomms10410>
- [9] Antonopoulos, D.A., Huse, S.M., Morrison, H.G., *et al.* (2009) Reproducible Community Dynamics of the Gastrointestinal Microbiota Following Antibiotic Perturbation. *Infection and Immunity*, **77**, 2367-2375. <https://doi.org/10.1128/IAI.01520-08>
- [10] Pérez-Cobas, A.E., Gosalbes, M.J., Friedrichs, A., *et al.* (2013) Gut Microbiota Disturbance during Antibiotic Therapy: A Multi-Omic Approach. *Gut*, **62**, 1591-601. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303184>
- [11] Bianchi, F., Dall'Asta, M., Rio, D.D., *et al.* (2011) Development of a Head-Space Solid-Phase Microextraction Gas Chromatography-Mass Spectrometric Method for the Determination of Short-Chain Fatty Acids from Intestinal Fermentation. *Food Chemistry*, **129**, 200-205. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.04.022>
- [12] Byrne, C.S., Chambers, E.S., Morrison, D.J. and Frost, G. (2015) The Role of Short Chain Fatty Acids in Appetite

Regulation and Energy Homeostasis. *International Journal of Obesity*, **39**, 1331-1338.

<https://doi.org/10.1038/ijo.2015.84>

- [13] Koh, A., De Vadder, F., Kovatchevadatchary, P. and Bäckhed, F. (2016) From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, **165**, 1332-1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
- [14] Tremaroli, V. and Bäckhed, F. (2012) Functional Interactions between the Gut Microbiota and Host Metabolism. *Nature*, **489**, 242-249. <https://doi.org/10.1038/nature11552>
- [15] Kinross, J.M., Darzi, A.W. and Nicholson, J.K. (2011) Gut Microbiome-Host Interactions in Health and Disease. *Genome Medicine*, **3**, 14. <https://doi.org/10.1186/gm228>
- [16] 曹娜, 张亚伟, 吴浩, 等. 丙酸盐在反刍动物中的应用[J]. 中国畜牧兽医, 2017, 44(12): 3519-3524.
- [17] Pryde, S.E., Duncan, S.H., Hold, G.L., Stewart, C.S. and Flint, H.J. (2002) The Microbiology of Butyrate Formation in the Human Colon. *FEMS Microbiology Letters*, **217**, 133-139. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2002.tb11467.x>
- [18] 卢忆, 张晓阳, 张艳莉, 等. 丁酸的生理功能研究进展[J]. 中国食物与营养, 2013, 19(2): 59-62.
- [19] 黄志华, 郑跃杰, 武庆斌. 实用儿童微生态学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.

Hans 汉斯

知网检索的两种方式:

1. 打开知网首页: <http://cnki.net/>, 点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”, 跳转至: <http://scholar.cnki.net/new>, 搜索框内直接输入文章标题, 即可查询;
或点击“高级检索”, 下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2328-045X, 即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/>顶部“旧版入口”进入知网旧版: <http://www.cnki.net/old/>, 左侧选择“国际文献总库”进入, 搜索框直接输入文章标题, 即可查询。

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acrp@hanspub.org