

---

# “良药”变“毒剂”竟是肠道菌群的“锅”

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/10295.html>

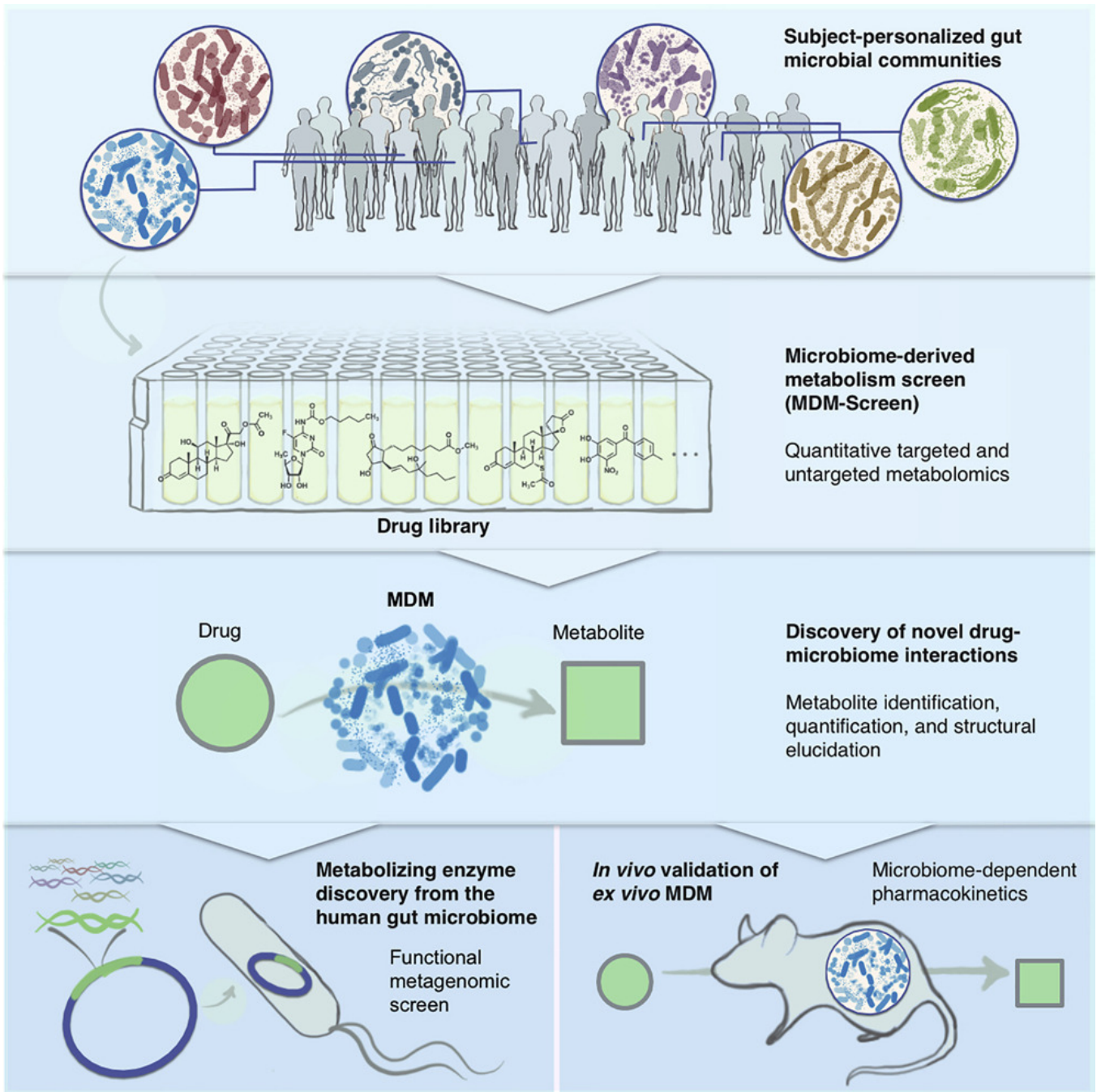
*本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！*

“良药”变“毒剂”竟是肠道菌群的“锅”。

即使是获诺贝尔医学奖的PD-1抗体药物在面对使用抗生素的患者时，也黯然失色。当患者使用抗生素后，肠道菌群改变，进而影响了药物对人体的效果。药物效果如何，还得见菌使色。

近日，美国普林斯顿大学的研究人员开发出一种系统评估人的肠道菌群转化或代谢口服药物的方法，进而打开了为何人们对同种药物有不同反应的黑箱。

研究展示了肠道细菌如何代谢药物的更完整的图像，有利于开发针对个人肠道菌群药效更好的个性化药物。该研究于6月11日发表在《细胞》杂志上。



## 闷声干大事的肠道菌群

人体中有各种各样的细菌，肠道内的菌群种类达数百种，细菌总量超100兆，正是这些细菌组成了我们复杂的肠道菌群，其抽象的状态被称为肠道微生态。当药物进入人体后，这些肉眼看不到的微生态系统正在闷声发挥着或好或坏的作用。

---

普林斯顿大学的研究人员首先收集了21份匿名捐献者的粪便样本，并将每个个体中的细菌种类分类。研究人员发现，这些捐献者的肠道内部都存在一个特别的菌群，部分细菌可以通过现在的实验室培养系统生长。

随后，研究人员选取了575种美国食品药品监督管理局批准的药物，通过生化和分析化学相结合的方法来观察这些药物与所培养的细菌发生的代谢反应。

研究发现，有57例肠道菌群可以改变经过有效分析的438种药物，其中80%是之前研究中未曾发现的。

该研究的共同第一作者、普林斯顿大学分子生物学博士生Bahar Javdan表示。我们在研究中发现每个人的肠道菌群都是独特的。此外，我们还观察到三类主要药物，分别是所有微生物都能代谢的药物、被某些微生物代谢的药物，以及不受任何微生物代谢影响的药物。

也就是说，研究结果显示，肠道菌群对口服药物的不利改变可以有两种：把药物转化成不活跃的状态、降低药物的疗效，或者是把药物转化成有毒的形式，有可能引起副作用。

## 从单一走向整体

人类跟肠道细菌唇齿相依，共同组成一个完整的生命体。在过去，人们常常忽略肠道菌群对药物的作用，认为进入肠道后会直接被吸收，不与肠道菌群发生作用。近年来，研究人员越来越关注肠道菌群与药物之间的交流作用。

药物进入身体后的生物学过程分为直接过程和间接过程，主要存在三种形式，一是肠道菌群直接参与药物成分的代谢，二是肠道菌群改变机体状态之后间接影响药物成分在体内的作用过程，三是药物促发肠道菌群生成别的物质作用于机体。南京医科大学第二附属医院肠病中心主任张发明告诉《中国科学报》，当然，好的菌群干好事，坏的菌群干坏事。

实际上，去年美国耶鲁大学和瑞士苏黎世联邦理工学院的一个研究小组也开展了针对肠道微生物影响药物效果的实验。

---

不同的是，去年的这项研究是观察不同菌株分别与271种临床药物的作用情况，检验了单一种类的肠道细菌是如何代谢口服药物的。

而最新的研究是观察整个肠道菌群与药物之间的作用机制，新的框架可以同时评估一个人的整个肠道微生态。这是一个医学与生态学相互作用的案例，这些菌群中的细菌相互影响着关联谱。如果不是在一个菌群中进行研究，我们永远也观察不到这一点。该报告的共同第一作者、普林斯顿大学Lewis-Sigler整合基因组学研究所研究生Jaime Lopez说。

对于这两种不同形式的研究，张发明认为：各有优点。研究单一细菌与药物的相互作用便于工业生产，但这意味着研究方式可能又回到了上个世纪微生物研究的‘老路’——研究单一微生物。

实际上，对微生物的研究要追溯到17世纪 Antonie van Leeuwenhoek刚开始使用他新研发的手工显微镜研究微生物来谈。在20世纪，尤其是20世纪中上期对微生物的研究主要集中在单一微生物的研究，也更容易所有建树。

但是随着单一细菌的研究之路愈加狭窄，研究人员开始着眼于菌群的研究。单一细菌培养相对简单，同时模拟培养多种细菌和微生物则相对较难。从单一的认知走向对群体的认知，可以更好的得到整体的价值。张发明说。

在实际应用上，对肠道菌群的研究也相对比单一菌株的研究效果更加准确。张发明解释道，把对单一细菌的实验认知应用到人体时，未必是正确，因为人体的环境显然太复杂了。

研究人员也在报告中指出：只有在混合菌群而非单独分离的实验中，才能鉴定出作用于同一药物的微生物组成员的最终结果，除非测试所有成对和更高阶排列。

但是，这并不代表对单一菌株的研究是无用的。张发明认为，移植菌群的疗效大于服用单一菌株；研究单一菌株则更容易讲清楚道理。

---

普林斯顿大学的研究人员对这两种实验方式评价道：我们认为这两种方法是互补的，在针对这些经过优化的、特征明确的供体来源的菌群选药物的同时，提供了药物代谢的个性化视图。两种方法相结合，将成为科学界进一步研究新发现的药物与微生物相互作用的机理细节和药物后果的宝贵资源。

## 革命性的创新

无论是对单一细菌的研究还是菌群的研究，最终都将落地到实际应用，为药物开发提供参考。

研究人员表明，基于微生物药物代谢研究可以通过小鼠模型得到展示，这是适应人类药物开发方法的第一步。

据了解，这种框架对于发现新药非常重要，还可以在临床试验期间帮助更好地分析所测试药物的毒性和功效。

张发明对此充满期待，无论是传统化学药物，还是风头强劲的生物制药，都已开始重视靶向肠道菌群的研究和开发，一定会有很多重要发现。

近年来，粪菌移植作为重建肠道菌群，促进药物疗效和减少药物损伤的高效方式备受关注，张发明团队在此领域拓荒多年，积累了丰富的经验。开拓这个领域虽然困难重重，但是我相信这个领域的发现和创新将是革命性的。（来源：中国科学报 田瑞颖）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.001>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：Bahar Javdan 来源：《细胞》

---

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发