PURINA Institute

Advancing Science for Pet Health

Digest

第三期：
将微生物学付诸实践

肠道菌群失调的诊断和临床解读
Jan Suchodolski
（兽医医学博士，AGAF，ACVM文凭）

抗生素反应性肠病：真的存在吗？
Julien Dandrieux
（理学学士，兽医医学博士，ACVIM(SAIM)文凭，MRCVS）

慢性肠病的营养管理和粪便移植(FMT)
Kathrin Busch
（兽医医学博士，ECVIM-CA文凭）

肠道菌群失调的诊断和临床解读

Jan S. Suchodolski（兽医医学博士， AGAF，DACVM）
得克萨斯农工大学（美国得克萨斯州大学城）

微生物群评估

由于大多数粪便细菌是绝对厌氧菌，需要专门的培养基，因此常规的**细菌培养**不起作用，一项研究表明，不同实验室之间的评估结果并不一致。[1]

二代测序对研究非常有用，但用于患病动物个体评估时缺乏可重复性。

菌群失调指数(DI)是一种基于聚合酶链反应（PCR）的商业检测方法，可对核心细菌进行定量分析，并准确预测患病动物个体的整体微生物群变化。[2] 菌群失调指数的变化会与个别细菌（特别是参与转化胆汁酸的梭状芽胞杆菌）一起解读，因为其丰度下降是菌群失调的主要原因（解读见图1）。[3]

持续菌群失调是慢性肠病（CE）的常见特征。有非特异性肠道临床症状的动物的菌群失调指数也可能会升高，这表明存在慢性肠道功能障碍。[4] 菌群失调指数还可用于筛选粪便移植(FMT)供体，约15%的临床健康动物可能存在亚临床状态下的菌群失调。

治疗

由于菌群失调是慢性肠道疾病的常见病因，因此通常需要多模式的治疗方法。慢性肠病患宠的菌群失调指数升高可能反映了粘膜重塑的严重性和长期性，即使在临床缓解期，菌群失调的情况通常也会持续存在。因此，应始终将饮食控制作为一线的治疗方法，随后，根据具体情况和需求，可以结合其他策略进行治疗，如使用益生菌、益生元、粪便移植和抗生素（在极少数情况下使用）。 营养疗法通过改变肠道管腔微环境来改善临床症状，但其通常不能直接解决菌群失调问题。对患有慢性肠病的犬持续进行一年的皮质类固醇抗炎治疗后，发现菌群失调指数下降，以及梭状芽胞杆菌水平恢复正常。粪便移植也有助于快速恢复肠道微生物群的平衡，但在确诊为患有慢性肠病的动物中，通常需要几周时间才能使菌群失调恢复正常，并且可能需要进行多次移植（具体次数取决于临床症状的复发情况）。[5]

焦点内容

- 慢性肠病(CE)中的粘膜组织重塑通常会导致持续性的菌群失调。
- 广谱抗生素的使用会引起严重的菌群失调。
- 急性腹泻会导致轻微和短暂的菌群失调。
- 饮食调节应该作为治疗慢性肠病的一线方法。

参考文献

1. Werner, M., Suchodolski, J. S., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Hartmann, K., & Unterer, S. (2020). Diagnostic value of fecal cultures in dogs with chronic diarrhea. Journal of Veterinary *Internal Medicine*, *34* (1), 199-208. doi: 10.1111/jvim.15982

2. Sung, C. H., Pilla, R., Chen, C. C., Ishii, P. E. , Toresson, L., Allenspach-Jorn, K., . . . Suchodolski, J. S. (2023). Correlation between targeted qPCR assays and untargeted DNA shotgun metagenomic sequencing for assessing the fecal microbiota in dogs. *Animals*, *13*(16), 2597. doi: 10.3390/ani13162597

图1. 犬菌群失调指数(DI)。症状严重的犬的梭状芽胞杆菌大量减少，梭状芽胞杆菌是一种有益的胆汁酸转化细菌，对维持肠道菌群的平衡很重要。菌群失调指数高于2（犬）或1（猫）表示重度菌群失调，而菌群失调指数介于0至2（犬）和0至1（猫）表示轻度至中度的菌群失调。在一项研究中，一组患慢性肠病犬的菌群失调指数持续升高，而梭状芽胞杆菌水平下降。相比之下，一些患急性腹泻犬的菌群失调指数会轻微且短暂（1-2周）改变。广谱抗生素的使用会引起菌群失调，但通常会在治疗后2到4周内恢复正常，然而有些动物的菌群失调情况可能会持续数月。奥美拉唑的使用会导致菌群失调指数短暂升高，但不影响梭状芽胞杆菌的水平，菌群失调指数通常在治疗后1到2周内会恢复正常。此外，对于长期食用营养不均衡的自制宠粮（例如，以高蛋白/高脂肪(HPHF)生肉为基础的饮食）的某些动物，其菌群失调指数可能较高但梭状芽胞杆菌水平仍然保持正常。[6] 经2023年普瑞纳研究院犬猫临床营养手册许可出版。

3. Wang, S., Martins, R., Sullivan, M. C., Friedman, E. S., Misic, A. M., El-Fahmawi, A., De Martinis, E. C. P., O'Brien, K., Chen, Y., Bradley, C., Zhang, G., Berry, A. S. F., Hunter, C. A., Baldassano, R. N., Rondeau, M. P., & Beiting, D. P. (2019). Diet-induced remission in chronic enteropathy is associated with altered microbial community structure and synthesis of secondary bile acids. *Microbiome, 7*(1), 126. doi: 10.1186/s40168- 019-0740-4

4. Sung, C. H., Marsilio, S., Chow, B., Zornow, K. A., Slovak, J. E., Pilla, R., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Park, S. Y., Hong, M. P., Hill, S. L., & Suchodolski, J. S. (2022). Dysbiosis index to evaluate the fecal microbiota in healthy cats and cats with chronic enteropathies. *Journal of Feline Medicine and Surgery, 24*(6), e1-e12. doi: 10.1177/1098612X22107 7876

5. Toresson, L., Spillmann, T., Pilla, R., Ludvigsson, U., Hellgren, J., Olmedal, G., & Suchodolski, J. S. (2023). Clinical effects of faecal microbiota transplantation as adjunctive therapy in dogs with chronic enteropathies—A retrospective case series of 41 dogs. *Veterinary Sciences, 10*(4), 271. doi: 10.3390/ vetsci10040271

6. Schmidt, M., Unterer, S., Suchodolski, J. S., Honneffer, J. B., Guard, B. C., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Fritz, J., & Kolle, P. (2018). The fecal microbiome and metabolome differs between dogs fed Bones and Raw Food (BARF) diets and dogs fed commercial diets. *PLoS One, 13*(8), e0201279. doi: 10.1371/-journal.pone.0201279

抗生素反应性肠病：真的存在吗？

Julien Dandrieux（理学学士，兽医医学博士， DACVIM（SAIM），MRCVS）
爱丁堡大学伊斯特布什校区（英国苏格兰中洛锡安郡）

慢性炎症性肠病(CE)是一种持续三周或以上的原发性胃肠疾病。在治疗前，需要先进行检查以排除其它的肠外疾病和寄生虫感染，然后会进行连续的治疗试验。在过去，初步检查时通常会包括内窥镜活检，但现在这种方法仅限于对治疗无反应或病情严重的病例。许多动物的健康状况会因饮食变化而受到影响，因此，首次治疗通常会采用食物试验，并使用水解蛋白或新型蛋白来源的宠粮来进行。[1]

下一步为什么不使用抗生素？

抗生素（如甲硝唑、泰乐菌素或土霉素）以前常用于对食物试验无反应的病例。但有研究提出多个论点反对使用抗生素治疗慢性肠病：

- 慢性肠病的标志是肠道菌群失调，抗生素会加重肠道菌群失调，可能需要几个月才能恢复正常。
- 长期随访的结果表明，大多数接受抗生素治疗的慢性肠病犬最终会复发，这需要它们持续或周期性的接受抗生素治疗。
- 人们越来越担心抗生素使用不当会导致细菌耐药性的问题。考虑到短期反应（如有）和重复使用抗生素的需求，慢性肠病不应当被视为必须依赖抗生素治疗的疾病。

什么时候考虑使用抗生素？

鉴于上述原因，不应轻易考虑使用抗生素治疗，并应遵循合理使用抗生素的指导建议。[2]

焦点内容

- **确诊患有慢性炎症性肠病(CE)的犬通常对抗生素治疗有短暂的反应，但要注意是否会出现细菌耐药性。出于这个原因，抗生素不应作为治疗犬慢性炎症性肠病的常用药物。**
- **肉芽肿性结肠炎是一种特殊类型的慢性肠病，主要发生于拳师犬和法国斗牛犬，是需要用抗生素进行治疗的疾病。**
- **粪便移植(FMT)是一种新的策略，研究证明其可改善由慢性肠病引起的肠道菌群失调。**

如果动物（尤其已检出细菌感染的动物）出现全身性炎症迹象（如发热、中性粒细胞增多伴左移或中性粒细胞减少），应考虑给予抗生素治疗。

此外，有研究发现了慢性肠病的一个亚型，即肉芽肿性结肠炎，主要发生于拳师犬和法国斗牛犬。这种疾病的特征是大肠杆菌侵入结肠粘膜。这些犬对慢性肠病常用的治疗方法没有反应，反而对氟喹诺酮类药物有很好的反应，但通常需要较长的疗程，并且存在耐药性的问题。[3] 鉴于疾病的严重性、病因特性，以及对常规治疗无反应的情况，建议采用合适的抗生素来治疗这种类型的慢性肠病。可以进行结肠壁细菌培养来评估抗生素的耐药性并指导抗生素的合理选择。

我们应考虑用什么来代替抗生素?

营养管理是首选的治疗策略，可能需要进行多次食物试验才能确定患病动物对食物是否没有反应或只有部分反应。如果犬对食物试验没有反应，或最初有反应但后来胃肠道症状再次出现，则可考虑用不同的策略来代替抗生素治疗（**图1**）。

如果发作不频繁且轻微，可选择在家进行支持性治疗（如止吐药和/或食欲刺激剂）。对于症状较为明显的犬，已经提出了多种旨在改善肠道微生物群的策略。

对于一些表现出大肠相关症状的犬，补充纤维可能会有所帮助。另一种可能的策略是使用益生菌。但目前几乎没有关于益生菌对慢性肠病患犬的疗效的科学证据或文献支持。

最近，人们越来越关注粪便移植(FMT)。该项技术的目的是将健康个体的肠道微生物群转移到患病动物体内。尽管理想的供体、给药途径和受体目前仍处于研究中，但有证据表明，这种策略对某些宠物是有效的。[4]

总体而言，多项研究已经提出了反对给患慢性肠病的犬使用抗生素的论点，这些研究特别强调了抗生素可能带来的短期效果和耐药性问题，这些问题会对动物和人类健康产生影响。鉴于慢性肠病的特征是菌群失调，人们正在积极探索替代抗生素的治疗方案，其中粪便移植的使用受到了越来越多的关注。

图1. 针对食物试验无反应宠物的替代抗生素治疗的策略汇总。

参考文献

1. Makielski, K., Cullen, J., O'Connor, A., & Jergens, A. E. (2019). Narrative review of therapies for chronic enteropathies in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 33*(1), 11-22. doi: 10.1111/jvim.15345

2. Cerquetella, M., Rossi, G., Suchodolski, J. S., Schmitz, S. S., Allenspach, K., Rodríguez-Franco, F., Furlanello, T., Gavazza, A., Marchegiani, A., Unterer, S., Burgener, I. A., Pengo, G., & Jergens, A. E. (2020). Proposal for rational antibacterial use in the diagnosis and treatment of dogs with chronic diarrhoea. *Journal of Small Animal Practice, 61*(4), 211-215. doi: 10.1111/jsap.13122

3. Manchester,A.C.,Dogan,B.,Guo,Y.,&Simpson,K.W. (2021). Escherichia coli-associated granulomatous colitis in dogs treated according to antimicrobial susceptibility profiling. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 35*(1), 150-161. doi: 10.1111/jvim.15995

4. Toresson, L., Spillmann, T., Pilla, R., Ludvigsson, U., Hellgren, J., Olmedal, G., & Suchodolski, J. S. (2023). Clinical effects of faecal microbiota transplantation as adjunctive therapy in dogs with chronic enteropathies—A retrospective case series of 41 dogs. *Veterinary SCEnces, 10*(4), 271. doi: 10.3390/ vetsci10040271

慢性肠病的营养管理和粪菌移植(FMT)

Kathrin Busch（兽医医学博士，DECVIM-CA）
路德维希-马克西米利安-慕尼黑大学

慢性肠病的病因涉及多种因素。除了遗传易感性和过度的局部免疫反应外，肠道微生物群的变化也与人类炎症性肠病的发生密切相关。[1] 研究还发现，与健康犬相比，大多数患有慢性肠病(CE)犬的肠道微生物群都会发生改变。[2]

饮食

宠粮的配方能够对肠道微生物群的组成产生显著的短期和长期正面效应。[3] 此外，其还会影响粘膜免疫系统、肠道通透性和肠道蠕动。因此，饮食调整是治疗患有慢性肠病犬的关键措施。即便是中度到重度的病例，仅仅通过改变宠粮也能为其带来临床改善。[4]

尽管如此，重要的是要认识到肠病通常会反复发作，即使在临床缓解期，也可能会复发。预计在更换宠粮后的1到2周可观察到临床改善。如果更换宠粮后临床症状未能得到改善，至少应再尝试一种宠粮（例如水解蛋白配方宠粮）。即使在尝试多种宠粮（包括水解蛋白配方宠粮）后临床症状仍没有明显改善，我们依然建议继续提供最合适的宠粮。此外，这些犬还需要额外的治疗手段（如粪便移植或免疫抑制治疗）。

粪便移植（FMT)

粪便移植是指将健康供体的粪便转移到患病受体的肠道中，目的是影响肠道微生物群。在人类医学中，经研究证实，粪便移植在治疗艰难梭菌感染方面比抗生素更有效，并有潜力成为治疗其他多种胃肠及胃肠外疾病（如代谢综合征和肥胖症、神经系统疾病和肝病）的有效手段。[5] 在兽医学中，感染细小病毒的幼犬接受粪便移植后，它们的粪便稠度恢复到正常的时间和住院时间均有所缩短。[6] 最近的一项研究评估了对标准治疗无反应的患慢性肠道疾病犬，在接受粪便移植的41只犬中，有31只的临床症状有所减轻，表现为粪便稠度或整体活跃度的改善。[7]

粪便移植的主要适应症目前包括慢性肠病和抗生素引起的腹泻。粪便移植能够引起肠道微生物群的变化，但这种变化往往是暂时的，通常在3到4周后会逐渐消失。

对于患有慢性疾病的宠物，我们建议在进行粪便移植的同时，调整其饮食，以维持长期的健康和防止疾病复发。虽然粪便移植有潜力应用于胃肠外疾病的治疗，但目前这方面的研究和证据还不够充分。

焦点内容

- 对于患慢性肠病的犬猫，营养调整和补充剂应作为首选的治疗策略。
- 如果首次食物试验失败，建议更换另一种饮食再尝试。在考虑免疫抑制治疗或粪便移植之前，应尝试水解蛋白配方宠粮。
- 即使通过改变饮食只能带来部分症状缓解，也不应放弃饮食治疗这一途径。如果犬对饮食治疗完全没有反应，可考虑进行粪便移植，因为粪便移植可调节患慢性肠病犬的肠道微生物群，从而改善其临床症状。

理想的粪便供体应为健康、成年、体重正常、无慢性疾病、行为正常的犬。此外，供体犬在近6个月内未接受过抗生素治疗，且未服用任何药物。[8] 粪便移植的具体步骤如**图1**所示。

图1. 粪便移植的具体步骤。

参考文献

1. Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A. (2018). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology, 11*(1), 1-10. doi: 10.1007/s12328-017-0813-5

2. Pilla, R., & Suchodolski, J. S. (2019). The role of the canine gut microbiome and metabolome in health and gastrointestinal disease. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 498. doi: 10.3389/fvets.2019.00498

3. Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W. A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F. D., & Lewis, J. D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science, 334*(6052), 105-108. doi: 10.1126/science.1208344

4. Mandigers, P. J., Biourge, V., van den Ingh, T. S., Ankringa, N., & German, A. J. (2010). A randomized, open-label, positively-controlled field trial of a hydrolyzed protein diet in dogs with chronic small bowel enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 24*(6), 1350-1357. doi:10.1111/j.1939-1676.2010.0632.x

5. Minkoff, N. Z., Aslam, S., Medina, M., Tanner-Smith, E. E., Zackular, J. P., Acra, S., Nicholson, M. R., & Imdad, A. (2023). Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile (Clostridium difficile). The Cochrane Database of Systematic Reviews, 4*(4), CD013871. doi: 10.1002/14651858.CD013871.pub2

6. Pereira, G. Q., Gomes, L. A., Santos, I. S., Alfieri, A. F., Weese, J. S., & Costa, M. C. (2018). Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine, 32*(2), 707-711. doi: 10.1111/jvim.15072

7. Toresson, L., Spillmann, T., Pilla, R., Ludvigsson, U., Hellgren, J., Olmedal, G., & Suchodolski, J. S. (2023). Clinical effects of faecal microbiota transplantation as adjunctive therapy in dogs with chronic enteropathies–A retrospective case series of 41 dogs. *Veterinary Sciences, 10*(4). doi: 10.3390/vetsci10040271

8. Chaitman, J., & Gaschen, F. (2021). Fecal microbiota transplantation in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 51*(1), 219-233. doi: 10.1016/j.cvsm.2020.09.012

PURINA Institute

Advancing Science for Pet Health

如果客户对宠物营养有疑问

“CentreSquare” 能轻松提供有科学证据支持的可信答案。

CentreSquare 提供免费的在线资源工具包，方便客户咨询有关宠物营养方面的问题。

- 搜索广泛的主题，例如宠物营养、大脑健康、肠道健康等。
- 了解最新的科学信息。
- 用方便客户理解的语言编写易于使用的工具和关键信息。
- 不管是否有充足的时间去搜索，都能在CentreSquare找到有用和相关的信息。

要查看CentreSquare工具和主题，请扫描此处或访问PurinaInstitute.com/CentreSquare.

注册不仅能获得科学交流的渠道还能获得免费电子书*

注册普瑞纳研究院的科学通讯，即可获得：

- 与营养科学领域最新发现相关的信息。
- 免费营养资源和指南，有助于与客户沟通。
- 活动和网络研讨会的邀请函。
- 新内容通知。
- 有助于了解最新消息的时事通讯。

请扫描此处或访问PurinaInstitute.com/注册

Purina商标归Societe des Produits Nestle S.A.所有，其他商标归各自所有者所有。