

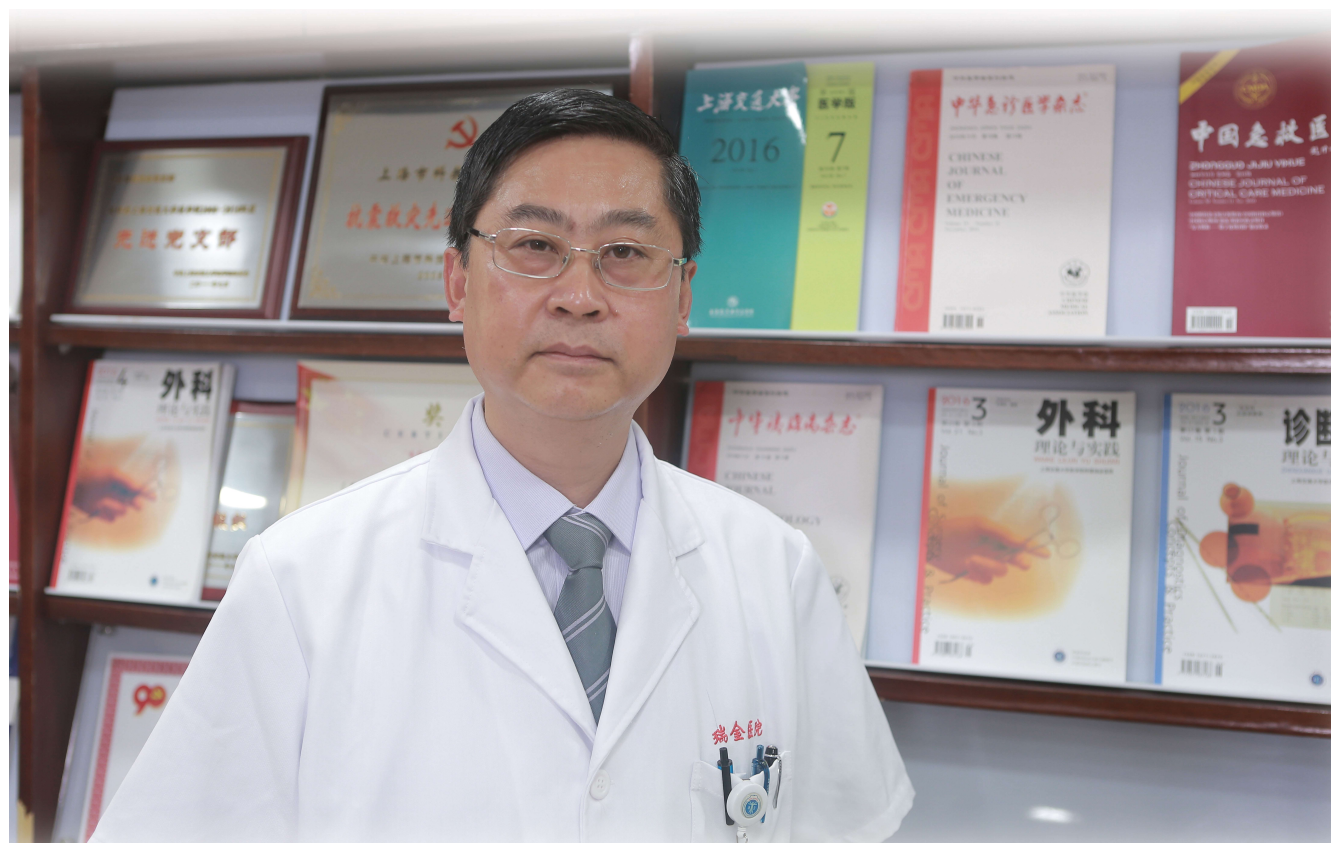
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 4 月 28 日 第 26 卷 第 12 期 (Volume 26 Number 12)



12/2018

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

- 693 肠道梭菌在腹泻发生及治疗中的作用机理

郭艳芳, 舒兰, 谭周进

临床研究

- 700 Cys-C、 β 2-MG、Scr和BUN水平在预测慢加急性肝衰竭患者合并肝肾综合征中的价值

徐晓琳

- 707 FibroTouch®无创肝脏硬度测定值与血清标志物对慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度评估的相关性分析

冷雪君, 颜学兵

- 716 兰索拉唑四联疗法对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者的疗效及IFN- γ 、IL-2、IL-12等炎症因子的影响

陈建霞, 王金鑫

临床实践

- 724 胃溃疡患者接受循证护理对生活及营养指标影响

罗春红, 章琦君

- 729 人性化护理模式联合情境体验式健康教育对胃癌根治术患者负性心理、治疗依从性及生活质量的影响

徐兰兰, 萧家芳, 徐萍萍

- 735 连续性血液净化联合清胰利胆颗粒治疗重症急性胰腺炎的应用价值

梁英英, 黄兰芳, 王金英

- 742 卡培他滨+奥沙利铂同期放化疗在II、III期直肠癌根治术后的应用效果

俞根华, 张军, 张海兵, 陈永朝, 龚旭锋

- 748 美常安联合美沙拉嗪在UC患者中的应用效果及其对患者SOD、MDA、白细胞介素和TNF- α 的影响

石晓红, 谈丰平, 江文华

消 息

- 699 《世界华人消化杂志》正文要求
- 723 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 741 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 754 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

毛恩强, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师. 现任上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊科主任. 长期从事内科、外科急危重病的临床与科研工作, 具有丰富临床经验, 倡导以脏器功能保护为核心的“救”与“治”的高度统一. 尤其是在休克、重症胰腺炎等领域创立了众多新方法、新技术, 控制性液体复苏策略被国际指南采纳, 提出和建立的“重症胰腺炎强化治疗方案”已被广泛推广应用, 获得了显著成效. 发表医学论著140余篇, 其中SCI收录30余篇. 主持国家级、市级课题15余项. 曾获得中华医学科技进步一等奖、教育部科学技术进步二等奖、上海科技进步一等奖等奖项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 马亚娟; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-04-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 12 April 28, 2018

EDITORIAL

- 693 Role of intestinal *Clostridium* in pathogenesis and treatment of diarrhea

Guo YF, Lan S, Tan ZJ

CLINICAL RESEARCH

- 700 Value of cystatin C, β 2 macroglobulin, serum creatinine, and blood urea nitrogen in predicting hepatorenal syndrome in patients with acute-on-chronic liver failure
Xu XL
- 707 Correlation between non-invasive liver stiffness measured by FibroTouch and serum markers in evaluating fibrosis degree in patients with chronic hepatitis B
Leng XJ, Yan XB
- 716 Lansoprazole based quadruple therapy for treatment of patients with *Helicobacter pylori* associated gastric ulcer: Efficacy and impact on serum levels of interferon- γ , interleukin-2, and interleukin-12
Chen JX, Wang JX

CLINICAL PRACTICE

- 724 Effect of evidence-based nursing on quality of life and nutritional indicators in patients with gastric ulcer
Luo CH, Zhang QJ
- 729 Effect of humanistic nursing combined with situational health education on negative psychology, treatment compliance, and quality of life in patients undergoing radical resection for gastric cancer
Xu LL, Xiao JF, Xu PP
- 735 Value of continuous blood purification combined with Qingyi Lidan granules in treatment of severe acute pancreatitis
Liang YY, Huang LF, Wang JY
- 742 Efficacy of concurrent radiotherapy and chemotherapy with capecitabine plus oxaliplatin after treatment of stage II/III rectal cancer
Yu GH, Zhang J, Zhang HB, Chen YC, Gong XF
- 748 *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* enteric-coated capsules combined with mesalazine for treatment of patients with ulcerative colitis: Efficacy and impact on serum levels of SOD, MDA, interleukins, and TNF- α
Shi XH, Tan FP, Jiang WH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 12 April 28, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, En-Qiang Mao, Professor, Chief Physician, Department of Emergency, Affiliated Ruijin Hospital to School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Ruijin 2nd Road, No.197, Shanghai 200025, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Ya-Juan Ma* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date April 28, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

肠道梭菌在腹泻发生及治疗中的作用机理

郭艳芳, 舒兰, 谭周进

郭艳芳, 舒兰, 湖南中医药大学第一附属医院 湖南省长沙市 410007

谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

谭周进, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药微生态学的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81173214.

作者贡献分布: 本文由郭艳芳完成写作; 舒兰教授与谭周进教授审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. tanzhjin@sohu.com
电话: 0731-85381154

收稿日期: 2018-03-17

修回日期: 2018-04-06

接受日期: 2018-04-13

在线出版日期: 2018-04-28

Role of intestinal *Clostridium* in pathogenesis and treatment of diarrhea

Yan-Fang Guo, Lan Shu, Zhou-Jin Tan

Yan-Fang Guo, Lan Shu, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan Province, China

Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173214.

Correspondence to: Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hu'nan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2018-03-17

Revised: 2018-04-06

Accepted: 2018-04-13

Published online: 2018-04-28

Abstract

Clostridium is a group of facultative anaerobic bacteria in the intestinal tract and is closely related to many diseases. By producing toxins and gas, *Clostridium difficile* and *Clostridium perfringens* can induce diarrhea. *Clostridium butyricum*, *Faecalibacterium prausnitzii* and other probiotics, *Clostridium* toxin vaccine, antibiotics, fecal bacteria transplantation, and other means are the main methods which are clinically used to inhibit the proliferation of harmful *Clostridium* and restore the balance of intestinal flora. In this paper, we will review the role of intestinal *Clostridium* in the pathogenesis and treatment of diarrhea to promote the exploration of new therapeutic methods for diarrhea caused by intestinal *Clostridium* infection.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Clostridium difficile*; *Clostridium perfringens*; *Clostridium butyricum*; *Faecalibacterium prausnitzii*; Diarrhea

Guo YF, Lan S, Tan ZJ. Role of intestinal *Clostridium* in pathogenesis and treatment of diarrhea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(12): 693-699 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/693.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.693>

摘要

梭菌是肠道一大类兼性厌氧细菌,与许多疾病息息相关. 其中艰难梭菌和产气荚膜梭菌主要通过产生毒素和气体诱发腹泻. 临床主要通过酪酸梭菌、普拉梭菌等益生菌、梭菌疫苗、抗生素以及粪菌移植等手段抑制有害梭菌的增殖,恢复肠道菌群平衡治疗梭菌感染性腹泻. 本文主要阐述肠道梭菌对腹泻机理的影响和治疗作用,为探索肠道梭菌感染性腹泻的治疗提供研究思路.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 艰难梭菌; 产气荚膜梭菌; 酪酸梭菌; 普拉梭菌; 腹泻

核心提要: 肠道梭菌感染性腹泻主要是由于各种病因破坏机体肠道内的菌群平衡, 使得艰难梭菌和产气荚膜梭菌大量繁殖, 产生毒素或气体, 刺激肠道发生腹泻. 酪酸梭菌、普拉梭菌等益生菌、梭菌疫苗、抗生素和粪菌移植对该类腹泻有一定疗效.

郭艳芳, 舒兰, 谭周进. 肠道梭菌在腹泻发生及治疗中的作用机理. 世界华人消化杂志 2018; 26(12): 693-699 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i12/693.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i12.693>

0 引言

腹泻是由多种病因导致的每天大便次数大于3次、粪质清稀或如水样的疾病. 正常情况下, 因年龄或饮食差异引起的大便次数增多, 但粪质正常不视为腹泻, 比如, 母乳喂养的婴儿每天排多次黄色软糊便; 粗纤维进食过多的人群每天解多次黄绿色便属于人体正常生理现象. 我国根据腹泻病程的时间长短, 可分为急性腹泻(小于2 wk); 迁延性腹泻(2 wk-2 mo); 慢性腹泻(大于2 mo). 国外以2 wk病程为界将腹泻分为急性腹泻和慢性腹泻, 其慢性腹泻相当于我国的迁延性、慢性腹泻. 急性腹泻常见的病因包括感染、饮食不慎、药物损害. 慢性腹泻的病因主要包括感染、过敏因素、乳糖不耐受以及炎症性肠病等^[1].

梭菌(*Clostridium*)是肠道内一大类正常的兼性厌氧细菌, 属于厚壁菌门, 能产生芽孢. 根据对人体的作用可分为有益梭菌和有害梭菌两大类. 有益梭菌主要包括酪酸梭菌、普拉梭菌等, 它们通过维持肠道厌氧环境, 抑制炎症因子分泌, 保护肠黏膜屏障, 维持肠道菌群平衡防治腹泻. 目前除艰难梭菌和产气荚膜梭菌外, 其他有害梭菌与腹泻的相关性研究报道尚未发现, 但有研究者提出其他部位的梭菌感染或能增加肠道有害梭菌的易感性, 引起肠道炎症导致腹泻^[2]. 这种观点有利于将目前研究发现导致腹泻的艰难梭菌和产气荚膜梭菌与其他有害梭菌相联系, 或有助于深层次探索肠道梭菌与腹泻发生的内在机理, 促进梭菌感染性腹泻的药理研究.

1 西医对腹泻发生的认识

根据发病机理可将腹泻分为五类: 渗透性腹泻、渗出性腹泻、分泌性腹泻、动力性腹泻、混合性腹泻. 渗

透性腹泻的发病机理在于肠腔渗透压大于血浆渗透压. 渗出性腹泻主要是由于肠黏膜炎症所致. 肠黏膜炎症一方面会增加肠道渗透压, 另一方面会刺激分泌前列腺素, 促进肠动力, 加重腹泻. 分泌性腹泻是由于黏膜隐窝细胞的分泌功能超过肠绒毛腔面上皮细胞的吸收能力, 肠黏膜隐窝细胞中的第二信使如环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)、钙离子等增加是诱导黏膜分泌的重要环节. 动力性腹泻是由于肠蠕动过快, 肠道内容物快速通过肠腔, 肠黏膜未能及时消化吸收所致. 腹泻发病机制联系紧密, 常相互作用导致腹泻加重, 称之为混合性腹泻. 肠道梭菌所致腹泻与肠道黏膜炎症以及肠道黏膜分泌功能密切相关.

2 肠道梭菌引起腹泻的机理

2.1 艰难梭菌感染的高危因素 艰难梭菌为革兰氏阳性专性厌氧菌, 是最常见的院内感染, 与20%的抗生素相关性腹泻密切相关^[3-5]. 正常生理情况下肠道菌群处于拮抗状态, 肠道内有益菌能抑制艰难梭菌的过度生长, 并降解其产生的毒素, 从而维持肠道正常生理功能. 最初认为克林霉素、头孢菌素和青霉素的使用是导致艰难梭菌感染性腹泻的主要原因, 因艰难梭菌对这三种抗生素具有较强的耐药性, 使用后易导致肠道有益菌减少, 艰难梭菌大量增殖. 其后发现灌肠、鼻胃管、胃肠手术和抗蠕动药物是艰难梭菌感染的高风险因素, 研究认为这些高风险因素的共同特征在于干扰肠道正常菌群产生机体屏障保护机制^[6]. 艰难梭菌感染的高危因素发病机制还有望进一步探讨.

2.2 艰难梭菌引起腹泻的机理 艰难梭菌主要通过产生毒素A、毒素B、二元毒素致病, 造成腹泻或伪膜性结肠炎. 毒素A是艰难梭菌产生的主要的毒力因子之一, 由tcdA基因编码, 为大分子肠毒素, 能趋化白细胞, 通过与肠黏膜刷状缘细胞上毒素受体结合, 改变细胞肌动蛋白骨架, 激活黏膜上皮细胞的cAMP系统导致水盐分泌增加, 造成分泌性腹泻, 甚至引起黏膜出血, 肠壁炎症渗出. 毒素B由tcdB基因编码, 其细胞毒性是毒素A的1000倍, 通过直接损伤肠壁细胞, 造成肠壁细胞凋亡、变性、坏死和脱落, 并引发炎症反应使得纤维素、黏蛋白渗出形成伪膜, 引起渗出性腹泻. 既往认为毒素B需在毒素A在损伤肠黏膜后致病, 随着研究发现在毒素A为阴性的患者中, 毒素B为阳性, 证实毒素B也可单独致病. 二元毒素(clostridium difficile binary toxin, CDT), 是较毒素A和毒素B毒力更强的毒素, 由CDT基因编码. 主要通过破坏细胞骨架以及增强毒素A和毒素B的作用致病. 二元毒素为阳性的菌株绝大多数都产生毒素A和毒素

B, 但有2%的菌株只产生二元毒素, 而不产生毒素A和毒素B, 该发现可能提示二元毒素也可单独致病。2003年在欧洲和北美发现的“高毒素”新菌株: 027/BI/NAP1和PCR-078, 可以产生毒力更强的毒素A和毒素B和二元毒素。人和动物肠道中艰难梭菌078型的基因序列高度一致, 也就是说人和动物感染的艰难梭菌078型可能不存在种族壁垒, 艰难梭菌078型的传播更为便利, 这使艰难梭菌性腹泻的复发率和病死率明显上升^[7-9]。艰难梭菌毒素基因致病性决定区包括tcdA、tcdB、tcdC、tcdD及tcdE, 其中tcdC基因的下调或缺陷与tcdA、tcdB及CDT基因的升高呈负相关^[10], 从艰难梭菌毒素致病性决定区基因深入探索, 或能为治疗艰难梭菌的药物研究提供新思路。

2.3 产气荚膜梭菌引起腹泻的机理

2.3.1 毒素: 产气荚膜梭菌是一类革兰氏阳性有芽胞的厌氧性梭菌, 主要分布于土壤、污水、食物、人畜粪便及肠道中。产气荚膜梭菌可产生17种毒素^[11,12]。主要依据 α (CPA), β (CPB), Σ (ETX)和 ι (ITX)四种毒素将产气荚膜梭菌分为A、B、C、D和E五种类型, 不同类型的产气荚膜梭菌会产生一种或多种毒素导致不同的疾病^[13,14]。其中, 产气荚膜梭菌肠毒素(CPE)和 β 毒素与胃肠道疾病密切相关, 是引起胃肠道疾病的主要毒素。CPE主要由A型产气荚膜梭菌产生, 对消化酶不敏感, 但是对热和酸碱度均非常敏感, 60℃加热10min以上即可破坏, 在pH 4.0以下则变性失活, 在胃液中会被充分破坏, 因此一般不会造成食物中毒引起腹泻, 但一次性食入大量的产气荚膜梭菌芽孢, 则能够于小肠中形成繁殖体, 芽孢破坏后释放肠毒素, 从而造成食物中毒引发腹泻^[15]。同时, CPE具有细胞毒性, 可与真核细胞蛋白结合形成大的复合物导致细胞膜形成小孔, 从而改变了胞膜的通透性, 造成小分子的流失, 引起胶质渗透的平衡破坏和上皮细胞的死亡。CPE在小肠内也诱导大量的上皮细胞脱落和纤毛缩短, 各种组织病理学损伤会造成水电解质失衡改变, 进而引起腹泻的症状。实验研究表明采用CPE特异性抗体能够使A型产气荚膜梭菌引起的食物中毒症状消除, 与大量流行病学研究表明的CPE毒素是A型产气荚膜梭菌引起食物中毒性腹泻和呕吐的重要原因之一相符合^[16]。 β 毒素主要由产气荚膜梭菌B型和C型菌株产生, 可分为 β 1毒素和 β 2毒素, 具有细胞毒性和致死性, 可引起人和动物的坏死性肠炎, 但具体机制尚未明确。有实验研究表明 β 1毒素可以在人脐静脉内皮细胞形成多聚复合物, 这是一种形成孔道的毒素特征, 花生四烯酸和肌醇可从中释放引发炎症反应。 β 2毒素是近年确认的由C型产气荚膜梭菌产生的一种新的毒素。 β 2毒素细胞毒性较 β 1毒

素低, 该毒素引起坏死性肠炎的发病机制、受损部位以及临床特征都和 β 1毒素类似, 但 β 2毒素与 β 1毒素没有明显的氨基酸序列的同源性, 免疫相关性也较差。深入研究产气荚膜梭菌的毒素类型, 有利于为产气荚膜梭菌腹泻的预防以及特异性治疗提供依据。

2.3.2 产气: 由于肠道是一个相对厌氧的环境, 厌氧菌是肠道的主要组成部分, 兼性厌氧或者好氧菌占少数。一般来说, 厌氧细菌能在肠道内生长并占据优势, 而好氧细菌在肠道内生长需有氧气支持, 在氧气含量降低的环境生长会受到抑制。有研究表明, 在氧气充足情况下, 兼性厌氧的地衣芽孢杆菌和好氧的枯草芽孢杆菌生长旺盛, 严格厌氧的丁酸梭菌几乎不生长, 该研究对肠道细菌的厌氧程度及生长程度的相关性做出了较好的比对^[17]。产气荚膜梭菌虽属厌氧性细菌, 但对厌氧程度的要求并不太严, 甚至在EH = 200-250 mv的环境内也能生长, 其次产气荚膜梭菌糖发酵能力强, 从而产酸产气。在一定致病条件下, 产气荚膜梭菌发酵产酸产气的特性会破坏肠道厌氧环境, 使得肠道有益菌大量减少, 有害菌增殖发生腹泻。

研究显示, 由于硝酸盐在酸性环境中是呈强氧化性, 肠道致病的肠杆菌科细菌, 比如: 大肠杆菌、沙门氏菌等, 主要通过利用硝酸盐和氧气进行有氧呼吸, 肠道厌氧环境受到严重破坏, 进一步损伤肠道有益菌, 加重肠道炎症。许多肠道厌氧微生物, 比如: 厚壁菌门、拟杆菌门则主要是通过产生丁酸盐来限制硝酸盐和氧气的产生, 从而避免有氧呼吸的肠杆菌科细菌的过度繁殖^[18-20]。据最近研究报道, 正常生理情况下, 肠道微生物与宿主之间形成共生关系, 共同形成免疫屏障防御病原体的入侵, 帮助胃肠道消化食物, 产生维生素、丁酸盐等有益物质。丁酸盐的产生主要来源于肠道丁酸盐产生菌分解膳食纤维, 并通过丁酸盐关键的过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)通路^[21]抑制了肠道细胞中硝酸盐的编码基因诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达, 减少了iNOS和硝酸盐的产生。如果膳食纤维缺乏或摄入不足, 不仅会减少丁酸盐的产生, 肠道微生物也会以宿主的肠道黏液为营养来源, 产生分解肠道黏液的酶侵蚀肠道黏膜屏障, 使得肠道黏膜变薄, 降低黏膜的屏障作用, 增加病原体的易感性^[22]。产气荚膜梭菌产气的机制尚未明确, 加之抗生素不能区分有益菌和有害菌, 对肠道微生态失衡疾病的治疗并非最佳选择, 若能从产气荚膜梭菌产气产酸的条件和机制出发, 探索肠道有益菌通过何种相应机制有效抑制其产气产酸, 或能有效促进精准微生物的发展, 为精准医学治

疗方案提供思路。

3 肠道有益梭菌治疗腹泻的机理

现已发现的肠道有益梭菌主要有: 酪酸梭菌、普拉梭菌、耳蜗形梭菌(*Clostridium cocleatum*)、*Clostridium nexile*、*Clostridium saccharogumia*等, 它们多种方式促进肠道健康。其中酪酸梭菌和普拉梭菌与腹泻密切相关, 并通过多种方式维持肠道微生态平衡。

3.1 酪酸梭菌治疗腹泻的机理 酪酸梭菌治疗腹泻的机制主要包括抑制病原菌、促进有益菌的生长, 保护肠道黏膜, 抑制炎症。Kuroiwa等^[23]人发现, 酪酸梭菌与致病菌混合培养时, 对霍乱弧菌、嗜水气单胞菌、弗氏志贺菌有明显的抑制作用。还能促进双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪链球菌等益生菌的生长, 抑制产胺和氨的腐败梭菌的生长减少其对肠道的损害。酪酸梭菌产物包括丁酸盐、乙酸等短链脂肪酸, 丁酸盐不仅能抑制有害菌利用硝酸盐产气产酸, 还能促进肠道粘膜层中的黏蛋白分泌保护肠黏膜。Sakata T等^[24]人近10年的连续研究发现, 丁酸盐、乙酸等短链脂肪酸既促进小鼠空肠的上皮细胞繁殖, 也刺激其回肠的上皮细胞繁殖; 2002年, 他们用短链脂肪酸滴注法, 进一步证实丁酸不仅促进大肠和小肠上皮细胞繁殖, 而且具有修复肠道黏膜的功能。核转录因子KB(nuclear factor-kappa B, NF-kB)是一种广泛存在于真核细胞内, 能将信息从胞浆传至胞核引起炎症反应的重要转录因子。静息状态下, 抑制蛋白IκB与NF-kB结合在细胞质中, 当细胞受到刺激后, 抑制蛋白IκB与NF-kB解离下来, NF-kB进入细胞核, 迅速诱导靶基因的转录引发炎症反应。Segain等^[25]发现丁酸能够通过抑制IκB的降解抑制炎症反应。Hanauer^[26]认为益生菌抑制NF-kB途径抗炎的过程包括多步反应, 关键性反应包括: 抑制IκB降解、阻断多聚酶在蛋白化IκB、抑制NF-kB进入细胞核、抑制促炎症因子的基因表达。我们相信益生菌调节机体免疫, 抑制机体具有复杂网络机制的炎症反应不仅仅是通过NF-kB这一信号通道, 益生菌特异性启动机体抑制炎症反应, 维持肠道稳态, 促进宿主健康这一机理值得深入探索。

由于艰难梭菌感染性腹泻发病根源在于肠道乳酸菌、双歧杆菌等有益菌减少, 有害菌增殖, 临床上常采用补充益生菌的方式治疗轻度艰难梭菌感染性腹泻, 比如酪酸梭菌二联活菌胶囊(常乐康)^[27-29]。有研究发现使用益生菌治疗艰难梭菌感染性腹泻有助于改善腹泻症状和降低复发率^[30]; 益生元则通过胃液屏障后被肠道有益菌利用促进肠道代谢; 合生元由益生菌和益生元共同组成, 一方面能补充肠道有益菌, 另一方面能促进肠

道有益菌的定植^[31]。研究表明, 合生元的能有效减少促炎细胞因子, 增加自然杀伤细胞, 从而降低艰难梭菌感染性腹泻的发病率^[32]。随着益生菌在临床的广泛应用, 有益梭菌的抗炎、抑菌等研究应用也不断深入, 大量研究表明酪酸梭菌在治疗抗生素相关性和肺炎继发性腹泻、溃疡性结肠炎、肠易激综合症等均有较好的疗效^[33,34]。此外部分研究将有益梭菌用于肠易激综合症、结直肠癌、溃疡性结肠炎、克罗恩病的鉴别诊断^[35]。有益肠道梭菌不仅能改善机体生理功能, 对维持肠道菌群的平衡, 改善胃肠道疾病意义重大。

3.2 普拉梭菌治疗腹泻的机理 普拉梭菌属厚壁菌门, 是人类肠道菌群中重要的厌氧菌, 其减少会导致肠道黏膜屏障作用和抗炎功能等减弱。研究发现在炎症性肠病、肠易激综合症、克罗恩病等以腹泻为临床表现的肠道疾病中, 患者的普拉梭菌数量较健康人群明显降低。目前研究发现普拉梭菌对肠黏膜屏障的保护和抗炎具有重要意义。肠道紧密连接蛋白(tight junction, TJ)是构成肠道黏膜机械屏障的重要结构之一, 普拉梭菌能上调TJ蛋白有效修复肠道黏膜。普拉梭菌还能直接抑制Th17细胞的产生, 从而直接抑制Th17 / IL-17通路, 产生抗炎作用^[36]。丁酸盐作为普拉梭菌的产物之一, 既可以为肠上皮细胞提供能量, 增加紧密蛋白的合成增强肠道黏膜的保护作用, 也可以通过分泌15 kD蛋白等方式抑制NF-kB的降解减轻肠道炎症反应^[37]。深入探索普拉梭菌通过何种机制维护肠道正常机能防治腹泻, 能为腹泻的诊疗提供思路, 推进相关药物的研发。

3.3 其他治疗方法 肠道有益梭菌治疗肠道梭菌感染性腹泻主要着重于研发益生菌之类药品以调节肠道菌群平衡, 有害梭菌则主要着眼于疫苗的研制。此外, 抗生素和菌群移植治疗肠道梭菌感染性腹泻都有一定疗效。

近20年肠道梭菌感染性腹泻治疗的研究主要集中在梭菌疫苗的开发, 接种疫苗也是针对梭菌感染的最佳解决方案之一^[38]。尽管研究已经鉴定了许多梭菌疫苗, 比如: 毒素A和毒素B疫苗、S-层蛋白疫苗、细胞壁蛋白Cwp66疫苗、蛋白酶蛋白Cwp84疫苗、鞭毛蛋白FliC和鞭毛帽蛋白FliD疫苗、细胞壁磷脂多糖PS-I和PS-II疫苗等^[39], 但目前疫苗都处于研发阶段, 并没有可直接用于人体的疫苗。有研究者将梭菌疫苗用于复发性艰难梭菌感染性腹泻的患者中, 发现患者对疫苗具有良好的耐受性和免疫原性, 但由于研究人群样本过少, 该结论还必须在更大规模的随机对照试验中进行验证^[40]。

目前临床治疗艰难梭菌感染性腹泻的一线药物是甲硝唑和万古霉素, 但临床及实验研究都发现, 即使接受甲硝唑或万古霉素抗生素治疗, 仍有20%-40%的复

发率^[41,42]. 2011年5月27日非达霉素(Fidaxomicin, 商品名Dificid)被美国FDA批准作为艰难梭菌感染性腹泻的治疗新药, 非达霉素为大环内酯类抗生素, 属于窄谱抗菌药物, 对大部分梭菌属菌有明显抑制作用, 药物相互作用少, 粪便排泄率更高, 复发率更低^[43,44].

粪菌移植(Fecal microbiota transplantation, FMT)是指将健康人粪便中分离的菌群、病毒等多种微生物及其代谢产物等, 通过鼻胃管、十二指肠管、胃镜和结肠镜等技术注入到患者肠道, 以重建肠道菌群平衡, 修复肠黏膜屏障, 控制炎症反应, 调节机体免疫的方法^[45,46]. 2013年美国临床医学指南推荐FMT可作为复发性艰难梭菌感染的治疗方案^[47]. 2015年美国胃肠病学会(American Gastroenterological Association, AGA)指南推荐, 明确制定了FMT应用于复发性艰难梭菌感染的指征:(1)至少3次的轻度或中度艰难梭菌感染发作, 对6-8 wk的万古霉素(无论有无合并使用其他抗生素)减量治疗无反应;(2)至少2次因艰难梭菌感染发作而住院, 并且有着相当的发病率;(3)对于至少1 wk的标准治疗(万古霉素或非达霉素)无反应的中度艰难梭菌感染;(4)对于48 h标准治疗无反应的重度(甚至爆发性)艰难梭菌感染. Cammarota报告的500余例显示FMT起效迅速, 治愈率接近90%, 几乎无重大不良事件发生, 且通过下消化道治疗有效率高于上消化治疗^[48]. Youngster等^[49,50]人采用口服粪菌液的方法治疗艰难梭菌感染的有效率约为90%, 但他们发现不同给药途径有效率无明显差异. FMT治疗复发型艰难梭菌感染的高效率为人类通过改变肠道菌群来治疗疾病的想法提供了证据, 也证实了肠道菌群在多种疾病中的重要性.

4 展望

许多研究者在肠道梭菌对腹泻的影响机制方面已经做了许多工作, 但仍没有较好的防控手段. 目前临床上, 甲硝唑和万古霉素对艰难梭菌感染性腹泻的治疗有较高的复发率, 易引发新一轮肠道菌群失调. 益生菌或合生元也仅对轻度梭菌感染性腹泻的患者有效. 疫苗的研发成为防治梭菌性腹泻的集中方向, 但研发周期长、成本高、病原菌易扩散、疫苗种类多等是限制梭菌疫苗研发并亟待解决的问题. 虽然FMT短期的不良反应或并发症目前鲜有报道, 但其安全性、远期预后目前还未完全明确. 若从特定菌株或菌群的移植进行精准治疗入手, 或能逐步完善FMT的安全性和规范, 为全粪菌移植提供借鉴, 指导治疗肠道梭菌感染性腹泻药物的研发.

5 参考文献

- 王珺, 刘泉波. 儿童慢性腹泻病因分析. 中国微生态学杂志 2011; 23: 1008-1010 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2011.11.030]
- Brook I. Clostridial Infections in Children: Spectrum and Management. *Curr Infect Dis Rep* 2015; 17: 47 [PMID: 26431956 DOI: 10.1007/s11908-015-0503-8]
- Heimann SM, Cruz Aguilar MR, Mellinshof S, Vehreschild MJGT. Economic burden and cost-effective management of *Clostridium difficile* infections. *Med Mal Infect* 2018; 48: 23-29 [PMID: 29336929 DOI: 10.1016/j.medmal.2017.10.010]
- Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 387-390 [PMID: 21460491 DOI: 10.1086/659156]
- Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Growth and geographic variation in hospitalizations with resistant infections, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1756-1758 [PMID: 18976563 DOI: 10.3201/eid1411.080337]
- Gerding DN, Muto CA, Owens Jr RC. Treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S32-S42 [DOI: 10.1086/521860]
- O'Donoghue C, Kyne L. Update on *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 38-47 [PMID: 21099432 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283411634]
- Bakker D, Corver J, Harmanus C, Goorhuis A, Keessen EC, Fawley WN, Wilcox MH, Kuijper EJ. Relatedness of human and animal *Clostridium difficile* PCR ribotype 078 isolates determined on the basis of multilocus variable-number tandem-repeat analysis and tetracycline resistance. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3744-3749 [PMID: 20686080 DOI: 10.1128/JCM.01171-10]
- Baldan R, Cavallerio P, Tuscano A, Parlato C, Fossati L, Moro M, Serra R, Cirillo DM. First report of hypervirulent strains polymerase chain reaction ribotypes 027 and 078 causing severe *Clostridium difficile* infection in Italy. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 126-127 [PMID: 20001530 DOI: 10.1086/649011]
- Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault AM, Nguyen T, Frenette C, Kelly M, Vibien A, Brassard P, Fenn S, Dewar K, Hudson TJ, Horn R, René P, Monczak Y, Dascal A. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353: 2442-2449 [PMID: 16322602 DOI: 10.1056/NEJMoa051639]
- Li J, Adams V, Bannam TL, Miyamoto K, Garcia JP, Uzal FA, Rood JI, McClane BA. Toxin plasmids of *Clostridium perfringens*. *Microbiol Mol Biol Rev* 2013; 77: 208-233 [PMID: 23699255 DOI: 10.1128/MMBR.00062-12]
- Uzal FA, Freedman JC, Shrestha A, Theoret JR, Garcia J, Awad MM, Adams V, Moore RJ, Rood JI, McClane BA. Towards an understanding of the role of *Clostridium perfringens* toxins in human and animal disease. *Future Microbiol* 2014; 9: 361-377 [PMID: 24762309 DOI: 10.2217/fmb.13.168]
- Uzal FA, McClane BA, Cheung JK, Theoret J, Garcia JP, Moore RJ, Rood JI. Animal models to study the pathogenesis of human and animal *Clostridium perfringens* infections. *Vet Microbiol* 2015; 179: 23-33 [PMID: 25770894 DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.02.013]
- Nagahama M, Hayashi S, Morimitsu S, Sakurai J. Biological activities and pore formation of *Clostridium perfringens* beta toxin in HL 60 cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 36934-36941 [PMID: 12851396 DOI: 10.1074/jbc.M306562200]
- Lindström M, Heikinheimo A, Lahti P, Korkeala H. Novel insights into the epidemiology of *Clostridium perfringens* type A food poisoning. *Food Microbiol* 2011; 28: 192-198 [PMID: 21315973 DOI: 10.1016/j.fm.2010.03.020]
- Su WJ, Bourlioux P, Bournaud M, Besnier MO, Fourniat J.

- Evaluation of an experimental animal model allowing the study of the cecal microflora in the hamster, antagonistic to clostridium difficile. *Ann Inst Pasteur Microbiol* (1985) 1986; 137A: 89-96 [PMID: 3674782]
- 17 吴红照, 范小燕, 周海丽. 不同好氧特性益生菌在有氧和无氧条件下的增殖. 饲料研究 2011; (6): 30-32 [DOI: 10.13557/j.cnki.issn1002-2813. 2011.06.010]
- 18 Spees AM, Wangdi T, Lopez CA, Kingsbury DD, Xavier MN, Winter SE, Tsois RM, Bäumlér AJ. Streptomycin-induced inflammation enhances *Escherichia coli* gut colonization through nitrate respiration. *MBio* 2013; 4 [PMID: 23820397 DOI: 10.1128/mBio.00430-13]
- 19 Rivera-Chávez F, Zhang LF, Faber F, Lopez CA, Byndloss MX, Olsan EE, Xu G, Velazquez EM, Lebrilla CB, Winter SE, Bäumlér AJ. Depletion of Butyrate-Producing Clostridia from the Gut Microbiota Drives an Aerobic Luminal Expansion of *Salmonella*. *Cell Host Microbe* 2016; 19: 443-454 [PMID: 27078066 DOI: 10.1016/j.chom.2016.03.004]
- 20 Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken KL, Torres TP, Byndloss AJ, Faber F, Gao Y, Litvak Y, Lopez CA, Xu G, Napoli E, Giulivi C, Tsois RM, Revzin A, Lebrilla CB, Bäumlér AJ. Microbiota-activated PPAR- γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science* 2017; 357: 570-575 [PMID: 28798125 DOI: 10.1126/science.]
- 21 Alex S, Lange K, Amolo T, Grinstead JS, Haakonsson AK, Szalowska E, Koppen A, Mudde K, Haenen D, Al-Lahham S, Roelofs H, Houtman R, van der Burg B, Mandrup S, Bonvin AM, Kalkhoven E, Müller M, Hooiveld GJ, Kersten S. Short-chain fatty acids stimulate angiopoietin-like 4 synthesis in human colon adenocarcinoma cells by activating peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Mol Cell Biol* 2013; 33: 1303-1316 [PMID: 23339868 DOI: 10.1128/MCB. 00858-12]
- 22 Richards JL, Yap YA, McLeod KH, Mackay CR, Mariño E. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Transl Immunol* 2016; 5: 29 [DOI: 10.1038/cti.2016.29]
- 23 Kuroiwa T, Iwanaga M, Kobari K, Higashionna A, Kinjyo F, Saito A. Preventive effect of *Clostridium butyricum* M588 against the proliferation of *Clostridium difficile* during antimicrobial therapy. *Kansenshogaku Zasshi* 1990; 64: 1425-1432 [PMID: 2286785 DOI: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.64.1425]
- 24 Sakata T. Stimulatory effect of short-chain fatty acids on epithelial cell proliferation of isolated and denervated jejunal segment of the rat. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 886-890 [PMID: 2552569 DOI: 10.3109/00365528909089230]
- 25 Segain JP, Raingeard de la Blétière D, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C, Ferrier L, Bonnet C, Blottière HM, Galmiche JP. Butyrate inhibits inflammatory responses through NF κ B inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 397-403 [PMID: 10940278 DOI: 10.1136/gut.47.3.397]
- 26 Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 Suppl 1: S3-S9 [PMID: 16378007 DOI: 10.1097/01.MIB.0000195385.19268.68]
- 27 Kao FY. A case of *Clostridium Difficile*-Associate Diarrhea post treatment with probiotics. 中国营养学会. 第五届两岸四地营养改善学术会议资料汇编, 2016: 1
- 28 Rueedi G. Cadazolid: A New Antibiotic for the Treatment of *Clostridium Difficile*-Associated Diarrhea. 第十一届国际新药发明科技年会; 2013-11-13/16; 中国医药生物技术协会、海口市人民政府、国家外国专家局国外人才信息研究中心, 2013: 1
- 29 刘又嘉, 贺璐, 郭艳芳, 谭周进. 肠道梭菌的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2007-2014 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i22.2007]
- 30 Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ. Gram-positive pathogens. ASM Press, *Am Soc Microbiol* 2000; 551-562
- 31 姜良铎, 赵长琦(主编). 中医药与微生物学. 北京: 化学工业出版社. 2008
- 32 Bäuerl C, Selma-Royo M, Mera-Balseca AG, Collado MC, Perez-Martinez G. Gut Microbiota in Elderly's Health. *Handbook Immuno: Basic Und Clin Implications* 2017; 1-32 [DOI: 10.1007/978-3- 319-64597-1_163-1]
- 33 王月娥. 酪酸梭菌活菌胶囊治疗小儿腹泻52例疗效观察. 山西医药杂志 2013; 42: 678-679 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2013.06.047]
- 34 Gilbert RM. Dietary caffeine and alcohol consumption by rats. *J Stud Alcohol* 1976; 37: 11-18 [PMID: 2809 DOI: 10.15288/jsa.1976.37.11]
- 35 Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME J* 2017; 11: 841-852 [PMID: 28045459 DOI: 10.1038/ismej.2016.176]
- 36 Quévraïn E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, Miquel S, Carlier L, Bermúdez-Humarán LG, Pigneur B, Lequin O, Kharrat P, Thomas G, Rainteau D, Aubry C, Breyner N, Afonso C, Lavielle S, Grill JP, Chassaing G, Chatel JM, Trugnan G, Xavier R, Langella P, Sokol H, Seksik P. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2016; 65: 415-425 [PMID: 26045134 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307649]
- 37 Zhang M, Qiu X, Zhang H, Yang X, Hong N, Yang Y, Chen H, Yu C. Faecalibacterium prausnitzii inhibits interleukin-17 to ameliorate colorectal colitis in rats. *PLoS One* 2014; 9: e109146 [PMID: 25275569 DOI: 10.1371/journal.pone.0109146]
- 38 Hussack G, Arbabi-Ghahroudi M, van Faassen H, Songer JG, Ng KK, MacKenzie R, Tanha J. Neutralization of *Clostridium difficile* toxin A with single-domain antibodies targeting the cell receptor binding domain. *J Biol Chem* 2011; 286: 8961-8976 [PMID: 21216961 DOI: 10.1074/jbc.M110.198754]
- 39 Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, Nichol G, Thomas WD Jr, Leney M, Sloan S, Hay CA, Ambrosino DM. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010; 362: 197-205 [PMID: 20089970 DOI: 10.1056/NEJMoa0907635]
- 40 Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, Keates S, Maroo S, Pothoulakis C, Giannasca PJ, Lee CK, Warny M, Monath TP, Kelly CP. *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *C. difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005; 128: 764-770 [PMID: 15765411 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.004]
- 41 Ananthakrishnan AN. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 17-26 [PMID: 21119612 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.190]
- 42 Pochapin M. The effect of probiotics on *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: S11-S13 [PMID: 10634221 DOI: 10.1016/S0002-9270(99)00809-6]
- 43 Cornely OA, Crook DW, Espósito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, Sears P, Gorbach S; OPT-80-004 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 281-289 [PMID: 22321770 DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70374-7]
- 44 肖宇博, 于锋. 艰难梭菌感染的治疗新药—非达霉素. 药学与临床研究 2012; 20: 419-424 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7806.2012.05.009]
- 45 Mattner J, Schmidt F, Siegmund B. Faecal microbiota transplantation-A clinical view. *Int J Med Microbiol* 2016; 306:

- 310-315 [PMID: 26924753 DOI: 10.1016/j.ijmm.2016.02.003]
- 46 Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat R Gastroen Hepatol* 2012; 9: 88 [DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244]
- 47 Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-498; quiz 499 [PMID: 23439232 DOI: 10.1038/ajg.2013.4]
- 48 Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 693-702 [PMID: 24440934 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000046]
- 49 Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA* 2014; 312: 1772-1778 [PMID: 25322359 DOI: 10.1001/jama.2014.13875]
- 50 Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson RG, Kaplan JL, Smith MB, Alm EJ, Gevers D, Russell GH, Hohmann EL. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1515-1522 [PMID: 24762631 DOI: 10.1093/cid/ciu135]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第 3 套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

