

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

2019 年 2 月 8 日      第 27 卷      第 3 期      (Volume 27 Number 3)



## 3 / 2019

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。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

## 目次

2019年2月8日 第27卷 第3期 (总第623期)

## 述评

- 139 慢加急性肝衰竭研究的新视角: 肝纤维化与损伤抵抗

白丽, 陈煜, 段钟平, 郑素军

## 基础研究

- 146 七氟醚通过上调miR-34a抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭的机制研究

单晓山, 刘宇, 楼群兵, 周振峰

## 临床研究

- 154 小儿肺部感染合并胃食管返流的影响因素及其临床特征分析

程慧峰, 姚燕平, 余建华, 陈青寿, 周晓兵

- 160 脂蛋白相关磷脂酶A2与乙型肝炎肝硬化Child-Pugh分级

邢继成, 何玉杰, 李平, 朱月蓉, 楼小伟, 顾畅, 邱红

- 167 D-二聚体对急性胰腺炎预后预测价值的Meta分析

邓峰, 洪军波, 周迷, 陈智鑫, 段敦柱, 周小江

## 文献综述

- 175 长链非编码RNA GAS5在肿瘤中的研究进展

李明凯, 詹浩炼, 吴灵飞

- 183 胆汁酸代谢紊乱与消化道疾病的研究进展

杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 狄治杉, 王跃秀, 李利生, 徐敬东

- 190 肠道菌群对炎症性肠病诊断的研究进展

曹莞婷, 范一宏, 吕宾

- 197 炎症性肠病患者延续性护理教育的研究进展

赵豫鄂, 朱秀琴

## 临床实践

- 203 雷替曲塞联合伊立替康治疗转移性胃癌对血清ESM-1、IGFBP3表达的影响

彭江华, 马建永

## 消 息

- 153 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
174 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
189 《世界华人消化杂志》正文要求  
202 《世界华人消化杂志》修回稿须知

## 封面故事

李文岗, 临床外科学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 厦门大学附属翔安医院肝胆胰-腹膜后肿瘤外科主任. 福建省首批科技创新领军人才, 美国迈阿密大学访问学者, 现任海峡医药交流协会肿瘤专家防治委员会胰腺癌学组副主任委员, 中国医师协会微创外科分会全国委员等. 擅长肝、胆、胰疾病以及腹膜后肿瘤的诊治, 在临床诊治方面有丰富经验和手术技巧, 主要从事肝胆胰及腹膜后肿瘤的临临床和基础研究, 发表国内外论文100余篇, SCI收录28篇, 分别在 *Hepatology*, *Gastroenterology*, *Journal of Biological Chemistry* 等SCI杂志发表论文, 先后主持参与了国家自然科学基金项目3项, 国家重大医学专项子课题1项, 省市课题10余项, 是《中华消化外科杂志》、《中华实验外科杂志》、《世界华人消化杂志》等杂志编委.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 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

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-02-08

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:

<https://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](mailto: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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)<https://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. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》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136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 27 Number 3 Feb 8, 2019

## EDITORIAL

- 139 A new perspective on acute-on-chronic liver failure: Liver fibrosis and injury resistance

*Bai L, Chen Y, Duan ZP, Zheng SJ*

## BASIC RESEARCH

- 146 Sevoflurane regulates migration and invasion of colorectal cancer cells by up-regulating miR-34a

*Shan XS, Liu Y, Lou QB, Zhou ZF*

## CLINICAL RESEARCH

- 154 Pulmonary infection complicated with gastroesophageal reflux in children: Influential factors and clinical features

*Cheng HF, Yao YP, Yu JH, Chen QS, Zhou XB*

- 160 Relationship between Lp-PLA2 and Child-Pugh classification in patients with hepatitis B cirrhosis

*Xing JC, He YJ, Li P, Zhu YR, Lou XW, Gu C, Qiu H*

- 167 Prognostic value of D-dimer in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis

*Deng F, Hong JB, Zhou M, Chen ZX, Duan DZ, Zhou XJ*

## REVIEW

- 175 Progress in research of long non-coding RNA GAS5 in human tumors

*Li MK, Zhan HL, Wu LF*

- 183 Progress in understanding relationship between bile acid metabolic disorder and gut diseases

*Yang ZJ, Zhu MJ, Wang FF, Di ZS, Wang YX, Li LS, Xu JD*

- 190 Intestinal microbial markers for diagnosis of inflammatory bowel disease

*Cao WT, Fan YH, Lv B*

- 197 Continuous care education for patients with inflammatory bowel disease

*Zhao YE, Zhu XQ*

## CLINICAL PRACTICE

- 203 Effect of raltitrexed combined with irinotecan on expression of ESM-1 and IGFBP3 in serum of patients with metastatic gastric cancer

*Peng JH, Ma JY*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 27 Number 3 Feb 8, 2019

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Gang Li, Chief Physician, Professor, Doctoral Supervisor, Department of Hepatobiliary Surgery, Xiang'an Hospital of Xiamen University, No. 2000 Xiang'an East Road, Xiang'an district, Xiamen 361101, Fujian Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* 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** February 8, 2019

#### 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 <https://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](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://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 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2019 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 <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 肠道菌群对炎症性肠病诊断的研究进展

曹莞婷, 范一宏, 吕宾

曹莞婷, 范一宏, 吕宾, 浙江中医药大学附属第一医院消化科 浙江省杭州市 310006

作者贡献分布: 本文由曹莞婷、范一宏及吕宾共同完成述评; 范一宏与吕宾负责校审。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81473506; 浙江省自然科学基金资助项目, No. LY17H29009; 浙江省中医药科技计划项目, Nos. 2016ZB047, 2017ZA056。

通讯作者: 范一宏, 教授, 主任医师, 310006, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化科. yhfansjr@163.com  
电话: 0571-87608001

收稿日期: 2018-09-27

修回日期: 2018-10-26

接受日期: 2018-11-08

在线出版日期: 2019-02-08

### Intestinal microbial markers for diagnosis of inflammatory bowel disease

Wan-Ting Cao, Yi-Hong Fan, Bin Lv

Wan-Ting Cao, Yi-Hong Fan, Bin Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473506; Zhejiang Provincial Natural Science Foundation, No. LY17H29009; Zhejiang TCM Science and Technology Project, No. 2016ZB047 and No. 2017ZA056.

Corresponding author: Yi-Hong Fan, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. yhfansjr@163.com

Received: 2018-09-27

Revised: 2018-10-26

Accepted: 2018-11-08

Published online: 2019-02-08

### Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is caused by immune, genetic, and environmental factors together. It is difficult to accurately diagnose IBD early because it is characterized by atypical symptoms at early stage and diverse lesions at late stage. The diagnosis is currently dependent on endoscopic and imaging examinations, but patients often have poor compliance. The characteristic change of gut microbiota in IBD suggests that it may become a new biomarker. In recent years, a number of clinical studies have focused on the role of characteristic changes of gut microbiota in the differential diagnosis, disease activity, and extra-intestinal manifestations of IBD. These studies have established a gut microbiota based diagnostic model with high sensitivity and specificity, but the model is susceptible to be influenced by external factors and needs to be further improved. This paper reviews the diagnostic value and clinical significance of gut microbiota in IBD.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Gut microbiota; Differential diagnosis; Disease activity; Extra-intestinal manifestations

Cao WT, Fan YH, Lv B. Intestinal microbial markers for diagnosis of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(3): 190-196

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/190.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.190>

### 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是由免疫、遗传、环境三因素共同作用导致, 由于它存在发病早期症状不典型及后期病变多样化的特点, 因

此在发病早期准确诊断IBD是一个难点, 目前诊断依赖于内镜检查和影像学检查, 但是患者缺乏依从性. 肠道菌群在IBD中的特征性变化提示它可能成为一种新的生物标记物. 近年来多项临床研究深入探讨肠道菌群在IBD鉴别诊断、疾病活动度、肠外表现等中的特征性变化, 并建立肠道菌群诊断模型, 获得了较高的敏感性和特异性, 但由于该模型易受外界因素干扰, 仍需进一步完善. 本文拟将综述肠道菌群对IBD的诊断价值及临床意义.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 肠道菌群; 鉴别诊断; 疾病严重程度; 肠外表现

**核心提要:** 肠道菌群的结构及功能变化是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病机制中的关键环节, 并随IBD疾病进展变化. 肠道菌群预测模型在IBD诊断上具有较高特异度和敏感度. 基于IBD肠道菌群特征性变化, 联合多项检查, 有助于IBD鉴别诊断、评估疾病严重程度及明确肠外表现.

曹莞婷, 范一宏, 吕宾. 肠道菌群对炎症性肠病诊断的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(3): 190-196

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i3/190.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i3.190>

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是由免疫、遗传、环境三因素共同作用所致的消化道慢性非特异性炎症疾病, 目前主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD)及未定型结肠炎(indeterminate colitis, IC). 虽然IBD的发病机制尚未明确, 但是肠道微生物(Enteric Microorganism)在IBD的发生发展中的关键作用已达共识, IBD患者肠道微生态(intestinal microecology)失衡, 诱导异常免疫反应, 破坏肠道稳态, 最终致使肠黏膜屏障完整性缺失, 临床上主要症状为腹痛、腹泻、黏液血便等, 部分患者伴消瘦、贫血等. 临床研究认为临床表现结合内镜下表现、影像学及病理学结果, 并排除其他肠道疾病后, 有助于IBD诊断, 但是仍缺乏金标准. 血清生物标记物的介入为IBD诊断提供了新依据, 其中以联合检测pANCA和ASCA最为常用, 但因其敏感性和特异性不高, 限制了临床诊断价值<sup>[1]</sup>. 近年来, 针对肠道微生物的研究已从疾病与肠道微生态相关性分析向因果关系及机制探讨迈进, 多项科学前沿报道肠道微生物可作为疾病诊断的新型标记物. 本文拟综述近年来肠道菌群在IBD诊断方

面的研究进展.

## 1 IBD患者肠道微生物特征性变化

肠道微生态改变是IBD病变特征之一. 通过宏基因组测序对人体肠道微生物的研究证实99%的微生物基因来自于细菌, 可分为共生菌及致病菌, 当共生菌与致病菌动态平衡遭到破坏即诱发肠道菌群失衡<sup>[2]</sup>. 超过大约90%的人由四大类菌群组成, 其中厚壁菌门与拟杆菌门占主导, 另有变形菌门及放线菌门. 相对于健康人群及其他功能性胃肠道疾病, IBD患者中肠道微生态失衡更为严重, 伴随菌群多样性及丰度下降、菌群结构的改变、不稳定的菌群等情况. 目前一致性认为IBD患者肠道菌群组成变化以厚壁菌门减少和变形菌门增加为主, 而拟杆菌门和放线菌门的变化尚未达成共识, 其中IBD患者肠道菌群多样性下降与厚壁菌门中的柔嫩梭菌属变化密切相关<sup>[3]</sup>. 同时对比IBD患者和非IBD患者粪便菌群研究发现拟杆菌目、瘤胃球菌科、梭菌目、类丹毒菌科、双歧杆菌科提示IBD患病呈低风险, 肠杆菌科、毛螺菌科、普氏菌属提示IBD患病呈高风险<sup>[4]</sup>. 除肠道共生菌整体性变化外, 部分致病菌感染亦是IBD疾病触发及病情演变的关键因素. 相较于其他致病菌, IBD患者最常见艰难梭菌感染, 长期感染艰难梭菌的IBD患者, 其疾病进程更迅速且病情发展更严重. 活动性IBD除艰难梭菌感染外, 重叠其他肠道细菌性感染率有3.6%(2%-9%), 弯曲杆菌、黏附侵袭性大肠杆菌、沙门氏菌、鸟分枝杆菌亚种副结核等致病菌在IBD患者的肠道活检组织、粪便样本中有很高的阳性检出率<sup>[5]</sup>. 虽然肠道真菌在肠道微生物群中比例较小, 但是在IBD患者中真菌群落相较于健康人群结构发生变化, 多样性增加, 肠黏膜定植密度升高<sup>[6]</sup>. 研究将IBD患者粪便微生物群与健康对照组比较发现, 前者担子菌门与子囊菌门的比例增加, 并伴促炎真菌白色念珠菌丰度增加及抗真菌酵母菌丰度减少<sup>[7]</sup>. 肠道病毒数量为细菌的10倍<sup>[8]</sup>, 最为重要的是噬菌体, 它具有严格的宿主特异性, 以活菌为宿主, 同时赋予宿主菌生物学性状的遗传物质. 临床研究发现相对于健康人群, IBD患者中有尾噬菌体目丰度增加, 其中与IBD存在相关性的主要为乳球菌属噬菌体、乳杆菌属噬菌体、梭菌属噬菌体、肠球菌属噬菌体及链球菌属噬菌体<sup>[9]</sup>. 另一项研究证实IBD患者柔嫩梭菌群少于健康人, 其中4种柔嫩梭菌群相关噬菌体在IBD患者中丰度增加, 并可能进一步减少IBD体内的柔嫩梭菌群<sup>[10]</sup>. 事实上基于噬菌体对细菌的依存性, 未来针对IBD相关特异性噬菌体的研究可以聚焦于IBD特征性变化的肠道细菌分类群中, 充分利用基因组测序等技术对微生物群测序菌株的原发性噬菌体进行检测, 进一



步完善肠道病毒宏基因组的研究。

## 2 IBD鉴别诊断与肠道菌群

**2.1 IBD与功能性肠病鉴别** 排除其他肠道疾病是IBD诊断的关键因素之一,特别是当遇到非典型临床表现的IBD患者,鉴别诊断更为重要。误诊容易导致IBD诊断延迟,影响IBD及时治疗。IBD需要鉴别功能性肠病,尤其是肠易激综合征(irritable bowel system, IBS)。肠镜检查是鉴别的重要依据之一,但作为侵入性检查方式,一般不作高频使用。定期监测血沉、C反应蛋白及粪钙卫蛋白常作为IBS患者筛查IBD的工具。尽管如此,每年仍有约10%的IBD患者被误诊为肠易激综合征,其中3%的患者误诊时间长达5年甚至更久<sup>[11]</sup>。IBS和IBD的鉴别难点在于临床症状重叠,IBD患者前驱期可出现IBS样症状并维持数年。研究表明,即使在缓解期,实验室及肠镜检查无炎症表现,仍有59.7%的CD患者和36.8%UC患者并发IBS样症状<sup>[12]</sup>。肠道微生态失衡是IBS和IBD的共性特征,而肠道微生物群的个性变化可能成为IBD和IBS鉴别的新工具。腹泻型肠易激综合征(IBS-D)患者存在粪便菌群失衡,与健康人群比较,IBS-D主要改变是菌群丰度减少,而不是菌群多样性下降,其中以厚壁菌门丰度减少和拟杆菌门丰度增加为特征<sup>[13]</sup>。另一项针对IBS-D患者和UC患者的黏膜相关菌群差异性研究发现,IBS-D和UC的共性特征是黏膜相关细菌总数及大肠杆菌、梭菌属、拟杆菌属数量显著上升,而UC患者菌群的特征性变化是黏膜细菌总数多于IBS-D患者伴乳杆菌属的丰度下降;同时IBS-D与UC的黏膜相关细菌定植不同,前者定植于黏膜表面及附近的黏蛋白层中,而后者的大肠杆菌、拟杆菌属定植于固有层<sup>[14]</sup>。相较于IBS,IBD肠道菌群紊乱更为严重,除菌群丰度变化,并存在菌群多样性改变,此外由于IBD病变部位突破黏膜层,部分肠道菌群定植部位更深,常位于黏膜层以下。

**2.2 IBD与器质性肠病鉴别** 除功能性肠病外,IBD需与器质性肠病鉴别。(1)结直肠癌(colon rectum cancer, CRC)是IBD病情进展中常见肠道并发症,可能与免疫抑制剂、生物制剂治疗有关。IBD患者结直肠癌发生始于不典型增生,不典型增生指上皮异乎常态的改变,可分为无不典型增生、疑似不典型增生、低级别不典型增生和高度不典型增生。其中疑似不典型增生是鉴别的关键点,它可分为两类,一是与炎症相关的再生变化,二是上皮的不典型增生。而要区分这两种病变,通常采取积极的药物治疗以控制炎症以及内镜监测。长期内镜涉及患者依从性问题,对不可见的不典型增生检出率较低。近年来基于结直肠癌的肠道微生物研究发现,菌群可能是结直肠癌潜在的诊断标记物。Dai等<sup>[15]</sup>发现脆弱拟杆菌、具核梭杆菌、不解糖卟啉单胞菌、微小单

胞菌、中间普雷沃菌、芬氏别样杆菌、食氨基酸热厌氧弧菌等7个菌种在CRC中富集,可区分CRC患者和健康对照,AUC为0.80(结合临床信息可提升至0.88)。Xie等<sup>[16]</sup>研究发现结直肠腺瘤、早期CRC、晚期CRC患者的具核梭杆菌相对丰度逐步显著上升,利用具核梭杆菌作为标记物,在CRC诊断方面比粪便隐血、癌胚抗原等检测方法更为有效。因此将菌群标记物与内镜监测、实验室检查、影像学检查等结合有助于提高临床CRC诊断能力。(2)肠结核(Intestinal Tuberculosis, ITB)和CD的临床和内镜症状存在较大的重叠,缺乏相对特异的指标鉴别这两种疾病<sup>[17]</sup>。CD和ITB均可出现肉芽肿,前者为非干酪样,后者为干酪样肉芽肿和抗酸杆菌染色阳性,但是内镜下活检发现肉芽肿的几率较低。虽然结核杆菌培养、抗体检测和结核杆菌DNA检测等血清学检查虽然特异性较高,但是敏感性差,仅20%-50%的结核杆菌感染者可呈阳性反应。ITB中肠道菌群失衡已得到证实,Luo等<sup>[18]</sup>研究发现TB患者粪便菌群中厚壁菌门的普氏菌属和毛螺菌属较健康人群显著降低。另有两项小样本临床研究检测CD和ITB患者粪便菌群,结果证实CD和ITB患者均存在肠道菌群紊乱,相较于CD患者,ITB患者粪便拟杆菌显著增多伴大肠杆菌显著减少<sup>[19,20]</sup>。提示拟杆菌和大肠杆菌数量变化可能对二者具有鉴别诊断价值,但尚缺乏定量指标。事实上,将肠道菌群特征性变化与临床、内镜及病理相结合,可能有助于ITB和CD的鉴别诊断。

**2.3 CD与UC鉴别** 明确IBD诊断后,需进行CD和UC的鉴别。相较于UC,CD的内镜表现更为多样性,同一病变肠段中可有多种病变形式存在,早期病变类似于UC,可能有弥漫性糜烂、出血、浅表溃疡,因此当早期CD病变局限于结肠时,与UC鉴别困难,极易误诊。但随病变进展,CD内镜特征性表现:纵行溃疡、鹅卵石样增生、管腔狭窄等均会出现。在IBD病变早期鉴别CD和UC,有利于控制病情进展,但由于缺乏金标准,需要将内镜检查、实验室检查、影像学检查相结合,而实验室检查中的血清和粪便是研究重点。血清学检查中发现两种新的抗肠道微生物抗体anti-L和anti-C,它们可用于IBD诊断的评估,联合ASCA和pANCA有助于区分CD和UC<sup>[21]</sup>。抗肠道微生物抗体的变化是CD和UC肠道微生态失衡的间接证据,而粪便检测可以更为直观的了解患者肠道微生物群落结构、种类和数量。Pascal等<sup>[22]</sup>研究共纳入四个国家(西班牙、比利时、英国和德国)的2045个非IBD和IBD粪便样品,发现CD患者较UC患者肠道菌群失衡更严重,存在菌群多样性下降、菌群结构不稳定及8种不同的菌群标记物(柔嫩梭菌群、消化链球菌科、*Anaerostipes*、甲烷短杆菌、柯林斯菌属、梭杆菌属、*Christensenellaceae*和埃希氏杆菌属,最后两种在克罗恩



患者中观察到最多)三大特征, 基于上述特征诊断鉴别CD和UC, 灵敏度达80%, 特异度分别达91%。Zhou等<sup>[23]</sup>研究同样基于肠道菌群建立IBD诊断预测模型, 对CD和UC患者的预测准确率分别为87.5%和79.1%。

### 3 IBD疾病严重程度与肠道菌群

内镜监测是评估IBD疾病严重程度的重要指标, 但是具有侵入性, 因此合理应用非侵入性的生物标记物辅助疾病严重程度评估是近年来研究重点。随着疾病严重程度的增加, IBD患者肠道菌群结构转变, 多样性下降, 伴有特征性菌群丰度变化<sup>[24]</sup>。基于不同疾病严重程度分层体系, IBD患者肠道菌群的研究结果存在差异性。

**3.1 CD疾病活动度分层与肠道菌群** CDAI评分倾向于评估CD患者过去7 d内排便、腹痛、腹泻等临床症状, 是近期疾病活动度的重要指标。Schaffler等<sup>[25]</sup>检测分析26例CD患者的肠黏膜组织微生物群发现缓解期患者(0<CDAI<220)的菌群相对相似并且由拟杆菌属(>40%)主导, 而活动期患者(CDAI>220)的菌群以嗜糖假单胞菌属(25%)和黄杆菌属(13%)为主导而拟杆菌属(4%)相对丰度较低。提示不同的CDAI水平存在特征性菌群, 而肠道黏膜菌群主要结构特征性转变表明CD的疾病活动度发生变化。粪便菌群结构变化同样可以用来区分活动期和缓解期CD患者。Zhou等<sup>[23]</sup>应用CDAI对CD患者粪便菌群分层, 发现轻度活动者粪便中链球菌属丰度增加, 中重度活动者粪便中变形菌门、肠球菌科丰度增加同时伴有瘤胃球菌科、梭菌目丰度降低。粪便微生物群主要代表肠腔内的共生菌, 并不等同于肠黏膜上的微生物群。Danyta等<sup>[26]</sup>研究重复收集71例CD患者粪便样品, 并依据生化及临床参数将粪便样品分为缓解期和活动期, 应用50个差异分类单元(OTUs)组合建立预测模型, 证实能够准确预测73%的缓解期和79%的活动期样本, AUC为0.82, 灵敏度达0.79, 特异性达0.79; 深入研究发现Alistipes杆菌、普拉梭菌、卵形拟杆菌及单形拟杆菌与缓解期样品相关, 而脆弱拟杆菌与活动期样品相关。

**3.2 UC疾病活动度分层与肠道菌群** UC蒙特利尔临床分型根据大便次数、血便、体温、血红蛋白、血沉将疾病严重程度分为缓解期、轻度、中度、重度。Zhou等<sup>[23]</sup>依据蒙特利尔临床分析对UC患者粪便菌群分层, 轻度患者中拟杆菌纲和假单胞菌科, 中度患者链球菌属丰度增加, 重度患者变形菌门和芽孢杆菌纲丰度增加。Machiels等<sup>[27]</sup>研究从细菌代谢物探讨UC微生态失调, 结果提示产丁酸盐相关菌群罗氏菌属和普拉梭菌在UC患者中丰度下降, 且与疾病活动度呈负相关。Fukuda等<sup>[28]</sup>研究基于个体OTUs中的肠道微生物整体特征设定判别值(Ds), 共纳入149人, 按活动期UC、缓解期UC、有亲缘关系的健康者、非亲缘关系健康者分别分为组

1、2、3、4, Ds大小为组1>组2>组3>组4, 并且组间差异有统计学意义, 推断低Ds值预示稳定缓解, 高Ds值与UC疾病活动度相关, 揭示肠道菌群种类和UC的病情进展密切相关。该项研究以判别分数作为生物标记物鉴别UC的疾病活动度, 相对于依赖肠道微生物差异性变化的鉴别体系而言, 本研究聚焦于肠道微生物整体性改变, 研究结果更具科学性。

**3.3 CD疾病行为与肠道菌群** 与UC不同的是, CD患者在肠道病变进展中更容易出现穿透、狭窄、瘘管等疾病行为, 提示疾病行为是CD疾病严重程度评估的重要环节。CD蒙特利尔分型纳入疾病行为分型, 即定义无穿透无狭窄为B1、狭窄为B2、穿透为B3、瘘管为P, 应用该分型对成人CD患者粪便菌群分层研究发现, CD-B2患者肠杆菌科及假单胞菌科丰度增加, CD-B3患者气单胞菌科丰度增加, CD-P患者肠杆菌科及假单胞菌科丰度增加<sup>[23]</sup>。儿童CD患者的疾病进展相对于成人更快, 疾病亚型迅速发展为复杂的疾病行为, 如肠梗阻、肠穿透、肠狭窄、瘘管等<sup>[28,29]</sup>。针对新发儿童CD患者粪便菌群研究发现罗氏菌属、瘤胃球菌属与狭窄行为相关, 柯林斯菌属与穿透行为相关, 韦荣氏菌属在回肠中增加<sup>[30]</sup>。

**3.4 粪钙卫蛋白与肠道菌群** 探讨肠道菌群与IBD病变相关的生物标记物的关系也可以间接反映IBD的疾病严重程度。粪钙卫蛋白作为非侵入性的生物标记物可以反应肠道炎症, 临床上常用来监测IBD疾病活动度。Kolho等<sup>[31]</sup>前瞻性研究共纳入68例IBD儿童患者, 发现粪钙卫蛋白表达水平逐渐提高, 粪便微生物也随之而变, 主要与总体微生物丰度、产丁酸盐菌群丰度及革兰氏阳性菌(梭菌属IV及XIVa)丰度下降相关; 同时证实一组由9种不同细菌分类群组成的生物标记物可以预测IBD的钙卫蛋白水平, ROC曲线下面积AUC = 0.85, 说明该组生物标记物具有较好的预测价值<sup>[31]</sup>。

### 4 IBD肠外表现与肠道菌群

**4.1 原发性硬化性胆管炎** 原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)是慢性胆汁淤积性疾病, 胆汁在体内存在肝肠循环, 肠-肝轴与PSC的发病密切相关。60%至80%的PSC患者存在IBD, 伴随的结肠疾病通常被归类为UC, 但也被认为是一种独特的表型, 被称为PSC-IBD<sup>[32-34]</sup>。相对于健康人群, PSC患者韦荣氏球菌属丰度更高<sup>[35]</sup>。与单纯IBD患者比较, PSC-IBD患者中与胆汁酸相关的特异性微生物群种类及数量变化显著, 肠道菌群中瘤胃球菌属与梭杆菌属丰度显著增加<sup>[36]</sup>。无论IBD病变进展如何, 在PSC患者中罗氏菌属、肠球菌属、链球菌属、韦荣氏球菌属及其他三个属丰度增加, Adlercreutzia属及普氏菌属丰度降低, 而UC患者中Akkermansia属、Butyricoccus属和梭菌属及罗氏菌属

丰度降低, 提示上述菌群标记物可明显区分IBD表型中的PSC-IBD和UC<sup>[37]</sup>.

**4.2 脊柱关节炎** 脊柱关节炎(Spondyloarthritis, SpA)是一组慢性炎症性风湿性疾病, SpA与IBD的临床发病存在相关性. 对SpA患者的长期队列研究发现, 部分患者肠道活检存在慢性炎症, 其中6.5%的SpA患者在5年内发展为临床明显的IBD<sup>[38]</sup>. 30%的IBD患者出现关节病变, 如外周关节炎, 甚至是失去生命的强直性脊柱炎<sup>[39]</sup>. IBD与SpA之间存在显著的疾病重叠, 极有可能与肠道微生物生态失衡相关<sup>[40]</sup>. 与类风湿性关节炎(RA)及健康人群对照, SpA患者粪便菌群中瘤胃球菌属丰度增加了2-3倍, 且与有IBD病史的患者的疾病活动度呈正相关<sup>[41]</sup>. 部分伴有SpA的CD患者肠道菌群中存在一种特定的大肠杆菌(AIEC E.coli2A), 进一步实验研究证实这种大肠杆菌驱动全身性TH17免疫异常并恶化结肠炎和关节炎的发展<sup>[42]</sup>.

**4.3 葡萄膜炎** 葡萄膜炎在IBD患者中的发病率为0.5%-3%, 是IBD患者最常见的眼病, 在UC患者中, 葡萄膜炎常累及双侧, 发病隐匿并且持久<sup>[43]</sup>. 葡萄膜炎的临床常见症状为眼痛、畏光、视力模糊和头痛. 眼睛是炎症性疾病常发部位, 肠道微生物可介导免疫炎症反应的发生, 推测肠道微生物生态失调可能与眼部炎症相关. 实验研究发现在自身免疫性葡萄膜炎小鼠中, 口服抗生素改变微生物群导致葡萄膜炎严重程度降低, 而肠道共生微生物群抗原的信号通过刺激视网膜特异性T细胞触发自身免疫性葡萄膜炎, 证实了肠道微生物组在葡萄膜炎发病机制中的重要性<sup>[44,45]</sup>. Huan等<sup>[46]</sup>对急性前葡萄膜炎(acute anterior uveiti, AAU)患者粪便菌群检测发现与健康对照组多样性显著不同, 同时与健康对照组比较, 在AAU患者中, 罗氏菌属等8个属减少, 仅韦荣氏球菌属增加.

**4.4 代谢性骨病** IBD患者的代谢性骨病主要与低骨密度相关, 常合并骨质减少和骨质疏松, 而骨骼系统长期受累容易增加骨折风险. IBD患者骨质异常的危险因素主要有糖皮质激素、年龄、吸烟、运动减少、以及营养不良等, 而上述危险因素与肠道微生物改变有关<sup>[47]</sup>. 实验研究证实肠道微生物与骨密度产生密切相关<sup>[48,49]</sup>. IBD肠道微生物生态失衡, 激活异常免疫系统, 促进炎症反应, 增强破骨细胞因子表达, 减少钙、维生素D、维生素K等营养物质吸收, 最终导致骨质流失及骨量减少<sup>[50,51]</sup>. 临床研究证实骨质疏松患者与健康人群在门、科、种分类水平的部分肠道菌群含量存在差异, 其中芽单胞菌门、绿弯菌门、酸杆菌门、芽单胞菌科、丛毛单胞菌、厌氧绳菌科、毛螺菌及优杆菌等肠道菌群在骨质疏松患者中所占比例要大于正常对照组

( $P<0.05$ )<sup>[52]</sup>. 但IBD合并代谢性骨病患者的肠道微生物特征仍有待进一步完善研究.

## 5 结论

综上所述, 虽然内镜检查、影像学检查、实验室检查是诊断IBD的重要辅助诊断, 但是由于IBD临床症状不典型、病变发展多样化, 延迟诊断、错误诊断仍频频发生, 寻求新型生物标记物以便早期准确诊断IBD是研究的重点. 众所周知, 肠道菌群已被证实是IBD的重要病因病机, 目前多项临床研究证实肠道菌群与IBD病程的关联, 将肠道菌群与临床症状、内镜表现、影像学、血清学等联合应用, 或有助于IBD鉴别诊断、疾病严重程度评估及肠外表现等并发症诊断, 提高发病初期诊断的准确率, 使患者采取及时治疗以延缓病情进展. 但是肠道菌群在IBD诊断中尚存部分难点有待进一步研究. 应用肠道菌群鉴别IBD与结直肠癌、肠结核、肠淋巴瘤等其它器质性疾病是一方面, 另一方面由于IBD病程长, 不排除进展为结直肠癌、肠淋巴瘤或合并结核感染, 在这些复杂情况下, IBD肠道菌群的特征又是如何? 目前临床研究重在寻找与IBD疾病严重程度相关的特征性肠道菌群标记物, 而事实上IBD疾病严重程度是一个动态的病变过程, 在这一过程中肠道微生物标记物动态变化如何? 肠道微生物不仅与肠道疾病相关, 而且参与诱导肠外疾病的发病及其进展, 已有研究表明IBD肠外表现与肠道微生态变化密切相关, 该如何应用肠道菌群将IBD特有的肠外表现和肠外疾病相鉴别? 同时目前针对肠道菌群的临床研究大多为观察性研究, 部分研究结果显示的特征性菌群标记物未经大样本验证, 缺乏大数据支持, 其敏感度和特异度仍有待考查. 另有部分研究显示基于肠道菌群建立的预测模型对IBD诊断的特异度和灵敏度较高, 但是该模型部分存在缺陷, 首先, 微生物模型的建立受研究者主观因素影响, 对不同的临床研究缺乏应用普适性, 其次在建立微生物模型的过程中, 受试者年龄、性别、地域、饮食、生活习惯等基线资料对肠道微生物有一定的影响, 因此该模型的精准性易受多重因素影响, 建模时应该严格控制变量. 因此, 肠道菌群要成为IBD诊断性生物标记物尚需大量试验性研究证实, 而在未来的研究中, 可结合宏基因组测序、代谢组学等检测技术以便更好地鉴定出IBD的菌群生物标记物.

## 6 参考文献

- 1 王晓蕾, 周广玺, 陈亚梅. 血清生物标记物在炎症性肠病的诊断价值和新进展. 医学与哲学 2017; 38: 16-19;26 [DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2017.04b.05]
- 2 Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li



- J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
- 3 Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhyay I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1192-1210 [PMID: 24574795 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1192]
- 4 Dubinsky M, Braun J. Diagnostic and Prognostic Microbial Biomarkers in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2015; 149: 1265-1274.e3 [PMID: 26284597 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.006]
- 5 Lobatón T, Doménech E. Bacterial Intestinal Superinfections in Inflammatory Bowel Diseases Beyond *Clostridium difficile*. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1755-1762 [PMID: 27104824 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000788]
- 6 李亚周, 江慧琴, 秦阳华. 肠道真菌菌群和炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2017; 25: 1528-1535 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i17.1528]
- 7 Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, Cohen D, Liguori G, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Cosnes J, Seksik P, Langella P, Skurnik D, Richard ML, Beaugerie L. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut* 2017; 66: 1039-1048 [PMID: 26843508 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310746]
- 8 Mokili JL, Rohwer F, Dutilh BE. Metagenomics and future perspectives in virus discovery. *Curr Opin Virol* 2012; 2: 63-77 [PMID: 22440968 DOI: 10.1016/j.coviro.2011.12.004]
- 9 Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, Kambal A, Monaco CL, Zhao G, Fleshner P, Stappenbeck TS, McGovern DP, Keshavarzian A, Mutlu EA, Sauk J, Gevers D, Xavier RJ, Wang D, Parkes M, Virgin HW. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 2015; 160: 447-460 [PMID: 25619688 DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.002]
- 10 Cornuault JK, Petit MA, Mariadassou M, Benevides L, Moncaut E, Langella P, Sokol H, De Paep M. Phages infecting *Faecalibacterium prausnitzii* belong to novel viral genera that help to decipher intestinal viromes. *Microbiome* 2018; 6: 65 [PMID: 29615108 DOI: 10.1186/s40168-018-0452-1]
- 11 Card TR, Siffledeen J, Fleming KM. Are IBD patients more likely to have a prior diagnosis of irritable bowel syndrome? Report of a case-control study in the General Practice Research Database. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 505-512 [PMID: 25452846 DOI: 10.1177/2050640614554217]
- 12 Keohane J, O'Mahony C, O'Mahony L, O'Mahony S, Quigley EM, Shanahan F. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1788, 1789-1794; quiz 1795 [PMID: 20389294 DOI: 10.1038/ajg.2010.156]
- 13 Zhuang X, Tian Z, Li L, Zeng Z, Chen M, Xiong L. Fecal Microbiota Alterations Associated With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Front Microbiol* 2018; 9: 1600 [PMID: 30090090 DOI: 10.3389/fmicb.2018.01600]
- 14 Zhong W, Lu X, Shi H, Zhao G, Song Y, Wang Y, Zhang J, Jin Y, Wang S. Distinct Microbial Populations Exist in the Mucosa-associated Microbiota of Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome and Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol* 2017 [PMID: 29210899 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000961]
- 15 Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, Wu WKK, Zhao L, Chen Z, Chan FKL, Kristiansen K, Sung JY, Wong SH, Yu J. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome* 2018; 6: 70 [PMID: 29642940 DOI: 10.1186/s40168-018-0451-2]
- 16 Xie YH, Gao QY, Cai GX, Sun XM, Zou TH, Chen HM, Yu SY, Qiu YW, Gu WQ, Chen XY, Cui Y, Sun D, Liu ZJ, Cai SJ, Xu J, Chen YX, Fang JY. Fecal *Clostridium symbiosum* for Noninvasive Detection of Early and Advanced Colorectal Cancer: Test and Validation Studies. *EBioMedicine* 2017; 25: 32-40 [PMID: 29033369 DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.10.005]
- 17 胡品津. 我们能解决克罗恩病与肠结核鉴别诊断的难题吗? 中华消化杂志 2011; 31: 192-194 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2011.03.014]
- 18 Luo M, Liu Y, Wu P, Luo DX, Sun Q, Zheng H, Hu R, Pandolfi SJ, Li QF, Han YP, Zeng Y. Alteration of Gut Microbiota in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Front Physiol* 2017; 8: 822 [PMID: 29204120 DOI: 10.3389/fphys.2017.00822]
- 19 刘小伟, 崔熠, 欧阳春晖, 李雪峰, 卢放根, 吴小平. 克罗恩病与肠结核患者的粪便菌群特征及其鉴别诊断价值. 中南大学学报(医学版) 2010; 35: 1196-1200 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2010.11.014]
- 20 原文军. 克罗恩病与肠结核患者的粪便菌群特征及其鉴别诊断价值. 中国医药指南 2013; 11: 529-530 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8194.2013.01.416]
- 21 Stolfi C, De Simone V, Pallone F, Monteleone G. Mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and mesalazine in the chemoprevention of colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 17972-17985 [PMID: 24005861 DOI: 10.3390/ijms140917972]
- 22 Pascal V, Pozuelo M, Borruel N, Casellas F, Campos D, Santiago A, Martinez X, Varela E, Sarabayrouse G, Machiels K, Vermeire S, Sokol H, Guarner F, Manichanh C. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 813-822 [PMID: 28179361 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313235]
- 23 Zhou Y, Xu ZZ, He Y, Yang Y, Liu L, Lin Q, Nie Y, Li M, Zhi F, Liu S, Amir A, González A, Tripathi A, Chen M, Wu GD, Knight R, Zhou H, Chen Y. Gut Microbiota Offers Universal Biomarkers across Ethnicity in Inflammatory Bowel Disease Diagnosis and Infliximab Response Prediction. *mSystems* 2018; 3 [PMID: 29404425 DOI: 10.1128/mSystems.00188-17]
- 24 Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146: 1489-1499 [PMID: 24560869 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009]
- 25 Schäffler H, Herlemann DPR, Alberts C, Kaschitzki A, Bodammer P, Bannert K, Köller T, Warnke P, Kreikemeyer B, Lamprecht G. Mucosa-attached bacterial community in Crohn's disease coheres with the clinical disease activity index. *Environ Microbiol Rep* 2016; 8: 614-621 [PMID: 27083382 DOI: 10.1111/1758-2229.12411]
- 26 Tedjo DI, Smolinska A, Savelkoul PH, Masclee AA, van Schooten FJ, Pierik MJ, Penders J, Jonkers DM. The fecal microbiota as a biomarker for disease activity in Crohn's disease. *Sci Rep* 2016; 6: 35216 [PMID: 27734914 DOI: 10.1038/srep35216]
- 27 Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijs I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, Van Immerseel F, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63: 1275-1283 [PMID: 24021287 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304833]
- 28 Fukuda K, Fujita Y. Determination of the discriminant score of intestinal microbiota as a biomarker of disease activity in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 49 [PMID: 24641276 DOI: 10.1186/1471-230X-14-49]
- 29 Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas



- JL, Mouterde O, Merle V, Salomez JL, Branche J, Marti R, Lerebours E, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008; 135: 1106-1113 [PMID: 18692056 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.06.079]
- 30 Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, Kim MO, Marigorta UM, Schirmer M, Mondal K, Liu C, Griffiths A, Noe JD, Crandall WV, Snapper S, Rabizadeh S, Rosh JR, Shapiro JM, Guthery S, Mack DR, Kellermayer R, Kappelman MD, Steiner S, Moulton DE, Keljo D, Cohen S, Oliva-Hemker M, Heyman MB, Otley AR, Baker SS, Evans JS, Kirschner BS, Patel AS, Ziring D, Trapnell BC, Sylvester FA, Stephens MC, Baldassano RN, Markowitz JF, Cho J, Xavier RJ, Huttenhower C, Aronow BJ, Gibson G, Hyams JS, Dubinsky MC. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet* 2017; 389: 1710-1718 [PMID: 28259484 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30317-3]
- 31 Kolho KL, Korpela K, Jaakkola T, Pichai MV, Zoetendal EG, Salonen A, de Vos WM. Fecal Microbiota in Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Its Relation to Inflammation. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 921-930 [PMID: 25986361 DOI: 10.1038/ajg.2015.149]
- 32 Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660-678 [PMID: 20101749 DOI: 10.1002/hep.23294]
- 33 Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; 382: 1587-1599 [PMID: 23810223 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60096-3]
- 34 Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Jewell DA, Sandborn WJ. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91-96 [PMID: 15591511 DOI: 10.1136/gut.2004.046615]
- 35 Rühlemann MC, Heinsen FA, Zenouzi R, Lieb W, Franke A, Schramm C. Faecal microbiota profiles as diagnostic biomarkers in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2017; 66: 753-754 [PMID: 27216937 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312180]
- 36 Torres J, Palmela C, Brito H, Bao X, Ruiqi H, Moura-Santos P, Pereira da Silva J, Oliveira A, Vieira C, Perez K, Itzkowitz SH, Colombel JF, Humbert L, Rainteau D, Cravo M, Rodrigues CM, Hu J. The gut microbiota, bile acids and their correlation in primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 112-122 [PMID: 29435321 DOI: 10.1177/2050640617708953]
- 37 Bajer L, Kverka M, Kostovcik M, Macinga P, Dvorak J, Stehlikova Z, Brezina J, Wohl P, Spicak J, Drastich P. Distinct gut microbiota profiles in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 4548-4558 [PMID: 28740343 DOI: 10.3748/wjg.v23.i25.4548]
- 38 Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, Glorieux E, Peeters H, Mielants H, De Vos M, Cuvelier C, Elewaut D. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 414-417 [PMID: 23139267 DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202135]
- 39 Shivashankar R, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Matteson EL. Incidence of Spondyloarthropathy in patients with ulcerative colitis: a population-based study. *J Rheumatol* 2013; 40: 1153-1157 [PMID: 23678160 DOI: 10.3899/jrheum.121029]
- 40 Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28: 687-702 [PMID: 25488778 DOI: 10.1016/j.berh.2014.10.018]
- 41 Breban M, Tap J, Leboime A, Said-Nahal R, Langella P, Chiochia G, Furet JP, Sokol H. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1614-1622 [PMID: 28606969 DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-211064]
- 42 Viladomiu M, Kivolowitz C, Abdulhamid A, Dogan B, Victorio D, Castellanos JG, Woo V, Teng F, Tran NL, Sczesnak A, Chai C, Kim M, Diehl GE, Ajami NJ, Petrosino JF, Zhou XK, Schwartzman S, Mandl LA, Abramowitz M, Jacob V, Bosworth B, Steinlauf A, Scherl EJ, Wu HJ, Simpson KW, Longman RS. IgA-coated E. coli enriched in Crohn's disease spondyloarthritis promote TH17-dependent inflammation. *Sci Transl Med* 2017; 9: [PMID: 28179509 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf9655]
- 43 Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002; 123: 714-718 [PMID: 12198697 DOI: 10.1053/gast.2002.35396]
- 44 Horai R, Sen HN, Caspi RR. Commensal microbiota as a potential trigger of autoimmune uveitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 291-293 [PMID: 28145784 DOI: 10.1080/1744666X.2017.1288098]
- 45 Lin P. The role of the intestinal microbiome in ocular inflammatory disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29: 261-266 [PMID: 29538183 DOI: 10.1097/ICU.0000000000000465]
- 46 Huang X, Ye Z, Cao Q, Su G, Wang Q, Deng J, Zhou C, Kijlstra A, Yang P. Gut Microbiota Composition and Fecal Metabolic Phenotype in Patients With Acute Anterior Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 1523-1531 [PMID: 29625474 DOI: 10.1167/iovs.17-22677]
- 47 Hernandez CJ, Guss JD, Luna M, Goldring SR. Links Between the Microbiome and Bone. *J Bone Miner Res* 2016; 31: 1638-1646 [PMID: 27317164 DOI: 10.1002/jbmr.2887]
- 48 Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, Vaccaro C, Luo T, Adams J, Darby TM, Weitzmann MN, Mulle JG, Gewirtz AT, Jones RM, Pacifici R. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Clin Invest* 2016; 126: 2049-2063 [PMID: 27111232 DOI: 10.1172/JCI86062]
- 49 Sjögren K, Engdahl C, Henning P, Lerner UH, Tremaroli V, Lagerquist MK, Bäckhed F, Ohlsson C. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1357-1367 [PMID: 22407806 DOI: 10.1002/jbmr.1588]
- 50 Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 2009; 122: 599-604 [PMID: 19559158 DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.01.022]
- 51 Ciucci T, Ibáñez L, Boucoiran A, Birgy-Barrelli E, Pène J, Abou-Ezzi G, Arab N, Rouleau M, Hébuterne X, Yssel H, Blin-Wakkach C, Wakkach A. Bone marrow Th17 TNFα cells induce osteoclast differentiation, and link bone destruction to IBD. *Gut* 2015; 64: 1072-1081 [PMID: 25298539 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306947]
- 52 王颀, 赵和平, 高文杰, 李鑫, 梅洋, 乔蓉, 霁雨, 王冀邯. 骨质疏松症患者肠道菌群多样性分析. *中国骨质疏松杂志* 2017; 23: 715-718 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2017.06.004]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

