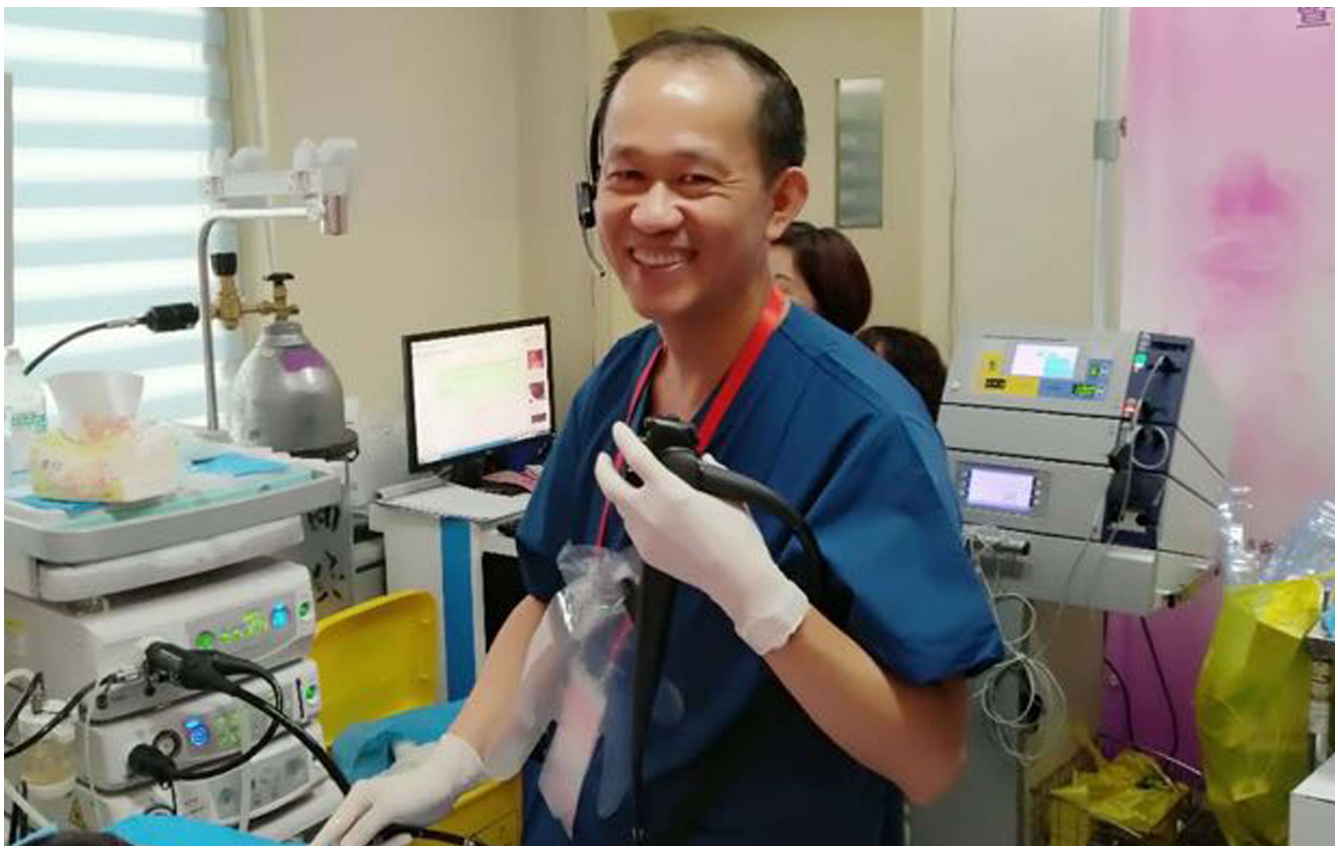
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

# WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 7 月 28 日　　第 27 卷　　第 14 期　　(Volume 27 Number 14)



14/2019

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.

世界华人消化杂志 https://www.wjgnet.com 二零一九年七月二十八日 第二十七卷 第十四期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2019年7月28日 第27卷 第14期 (总第634期)

## 述评



## 基础研究



## 临床研究



## 文献综述

## 消　　息



## 封面故事

孔德润, 男, 教授, 博导. 安徽医科大学第一附属医院消化内科主任医师, 病区主任, 中华医学会介入与微创学组委员、中国医促会门静脉高压学组委员、徽省食管与胃静脉曲张学组副组长、安徽省医师协会消化病分会委员、安徽省学术与技术带头人、安徽省卫健委青年领军人才. 主要研究肝硬化食管胃静脉曲张出血内镜诊治技术、消化道早癌的内镜下诊治技术、TIPS治疗肝硬化门脉高压静脉曲张出血和顽固性腹水. 主持国家自然基金等科研课题10余项, 以第一作者或通迅作者在*Endoscopy*, *PLOS one*, *World J Gastroenterol*等发表论文100余篇.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 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** 2019-07-28
**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)



**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: wcjd@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
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

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 27 Number 14 Jul 28, 2019

## EDITORIAL



## BASIC RESEARCH



## CLINICAL RESEARCH



## REVIEW

**Contents**

*World Chinese Journal of Digestology*
**Volume 27 Number 14 Jul 28, 2019**



**Indexed/Abstracted by** Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.



**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**Founded** on January 15, 1993
**Renamed** on January 25, 1998
**Publication date** July 28, 2019

**NAME OF JOURNAL**
*World Chinese Journal of Digestology*

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



**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: wcjd@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
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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2019年7月28日; 27(14): 907-912

DOI: 10.11569/wcjd.v27.i14.907

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

文献综述 REVIEW

# 肠道产丁酸菌防治炎症性肠病的机制研究进展

陈映宇, 毛联智, 刘华缓, 孙素霞

陈映宇, 毛联智, 刘华缓, 孙素霞, 南方医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学系 广东省广州市 510515

陈映宇, 本科生, 主要从事防治炎症性肠病的动物实验研究.

**作者贡献分布:** 本文综述由陈映宇、毛联智及刘华缓完成; 孙素霞负责校审.

**基金项目:** 国家自然基金资助项目, No. 81773429.

**通讯作者:** 孙素霞, 副教授, 510515, 广东省广州市白云区广州大道北1838号, 南方医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学系. suxiasun@hotmail.com
电话: 020-61648309

收稿日期: 2019-05-07
修回日期: 2019-06-10
接受日期: 2019-07-15
在线出版日期: 2019-07-28

# Mechanism of gut butyric acid producing bacteria for prevention and treatment of inflammatory bowel disease

Ying-Yu Chen, Lian-Zhi Mao, Hua-Huan Liu, Su-Xia Sun

Ying-Yu Chen, Lian-Zhi Mao, Hua-Huan Liu, Su-Xia Sun, Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Supported by: National Nature Science Foundation of China, No. 81773429

Corresponding author: Su-Xia Sun, Associate Professor, Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Southern Medical University, 1838 Guangzhou Avenue North, Baiyun District, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China. suxiasun@hotmail.com

Received: 2019-05-07
Revised: 2019-06-10
Accepted: 2019-07-15
Published online: 2019-07-28

## Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) represents a group of intestinal disorders with uncontrolled and chronic inflammation which include Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). The incidence of IBD is increasing dramatically in Asian countries, especially in China. Recent studies have observed changes in the amount and structure of the gut butyrate-producing bacteria in IBD patients, which suggested that butyrate-producing bacteria might be related to the occurrence and development of IBD. This review will focus on the anti-inflammatory effects of butyrate-producing bacteria by producing butyric acid and butyrate and inhibiting inflammation as well as the immune characteristics of three species of butyrate-producing bacteria: *Roseburia intestinalis, Faecalibacterium prausnitzii,* and *Clostridium butyricum*. These mechanisms provide some new ideas and clues for IBD prevention and treatment.



Key Words: Gut bacteria; Butyrate-producing bacteria; Inflammatory bowel disease; Butyric acid

Chen YY, Mao LZ, Liu HH, Sun SX. Mechanism of gut butyric acid producing bacteria for prevention and treatment of inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(14): 907-912
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i14/907.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i14.907

## 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组难以控制的慢性炎症性肠道疾病, 包括克罗恩病(crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). 近年来, 亚洲国家的IBD发病率明显上升, 尤其

是在我国. 最近的研究中发现IBD患者体内存在肠道产丁酸菌数量和构成的改变, 提示产丁酸菌与IBD的发生和发展存在一定联系. 本综述着重介绍了产丁酸菌通过产生丁酸及丁酸盐发挥的抗炎作用, 以及*Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii*和*Clostridium butyricum*三种产丁酸菌通过菌体本身的结构和免疫特性发挥的抗炎作用. 这些机制的发现可为防治IBD提供新的思路和研究线索.



**关键词: 肠道菌群; 产丁酸菌; 炎症性肠病; 丁酸**

**核心提要:** 近年来, 有研究发现肠道产丁酸菌数量和构成的变化与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生发展息息相关. 除了产生丁酸和丁酸盐外, 部分产丁酸菌还可以通过菌体结构和自身免疫特性发挥抗IBD作用. 本文就肠道产丁酸菌防治IBD的作用机制进行综述.

陈映宇, 毛联智, 刘华缓, 孙素霞. 肠道产丁酸菌防治炎症性肠病的机制研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(14): 907-912
URL: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i14/907.htm
DOI: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i14.907

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性、复发性胃肠道炎症, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(crohn's disease, CD)是临床上定义的IBD的两种主要类型. IBD临床症状多样, 可波及多个器官系统, 具有较高的误诊率[1]. IBD在西方国家多发, 美国有超过100万居民, 欧洲有超过250万居民患有IBD, 而近年来亚洲, 南美洲及中东地区的患病率也在不断上升, IBD已经演变成了一种全球性疾病[2]. 我国IBD的发病率不及西方国家, 但呈现明显上升的趋势, 是亚洲IBD发病率最高的国家[3], 达到3.14/10万人, 其中UC的发病率为2.05/10万人, CD为1.09/10万人[4]. 人体是由真核细胞与体内共生的细菌共同组成的“超级生物体”, 肠道是细菌定植的主要场所之一[5]. 肠道菌群的失调与IBD的发生发展密切相关, 是IBD发病的基础[6]. 肠道菌群对肠上皮细胞的生长与分化、宿主的营养、代谢和免疫功能的调节等方面都起到非常重要的作用[7]. 某些肠道菌群可以在结肠内发酵未消化的膳食纤维产生短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA), 主要包括乙酸, 丙酸和丁酸[8]. 有研究者在IBD患者和相关动物模型中观察到一些产丁酸细菌的数量和多样性下降, 如*Faecalibacterium prausnitzii*和*Roseburia*菌属[9], 但产丁酸菌与IBD之间的相互关系尚未清晰. 肠道产丁酸菌可以调节免疫细胞生成的数量, 维护肠上皮细胞屏障功能, 以及通过产生的丁酸发挥抗IBD的作用. 本文就肠道产丁酸菌及其在IBD中的作用及其机制进行综述.

## 1 肠道产丁酸菌

哺乳动物的肠道中聚集着数万亿的细菌, 可以在人体内介导多种生物化学反应. 肠道菌群结构复杂, 在结肠中的种类和数量尤为丰富, 有300-400种, 数量可超过$10^{11}$/g水平[10]. 肠道菌群可分解并发酵膳食中的低聚糖等膳食纤维, 生成SCFA[11]. 肠道菌群在维护免疫和代谢稳态以及预防疾病方面发挥重要作用, 其组成的改变与许多炎症性疾病的发病机理息息相关[12]. 近年来, 产丁酸菌因其在抗肠道炎症方面的作用被广泛认识. 产丁酸菌在肠道中产生的丁酸可以为结肠上皮细胞提供能量, 提高肠上皮细胞屏障的完整性, 调节肠道菌群的种类和数量, 促进人和动物的肠道健康[13,14]. 产丁酸菌主要分布在结肠和盲肠中, 以厚壁菌门(*Firmicutes*)为主[15], 包括梭杆菌属(*Fusobactierium*)、真杆菌属(*Eubacterium*)、梭菌属(*Clostridium*)、罗氏菌属(*Roseburia*)等[16]. 梭杆菌属的*Faecalibacterium prausnitzii*和真杆菌属的*Eubacterium rectale*的数量在人结肠菌群中占比最高[17], 将*Faecalibacterium prausnitzii*和罗氏菌属的*Roseburia intestinalis*分离后在M2G培养基中进行体外培养发酵, 其产丁酸量高于10 mmol/L, 以上三种菌可能是人和动物肠道中的优势产丁酸菌[18,19]. 梭菌属的*Clostridium butyricum*也是人和动物肠道中常见的共生菌, 因为其强大的产丁酸能力而命名[20]. 此外, *Eubacterium hallii*、*Roseburia faecis*、*Roseburia hominis*、*Eubacterium ramulus*也是肠道产丁酸菌的重要组成类别[15]. 随着基因测序等生物技术及色谱、质谱等仪器分析方法的进步和发展, *Mediterraneibacter butyricigenes*[21], *Clostridium composti*[22]等新型产丁酸菌种也被不断发现和分离.

## 2 产丁酸菌在IBD中的变化

过往的研究中人们普遍认为IBD的发生与肠道菌群的失调及代谢变化密切相关. Takahashi等[23]利用Illumina MiSeq TM Ⅱ系统对10名CD患者和10名健康人的粪便样本进行16S rRNA测序. 结果显示, 与健康人相比, CD病人体内的产丁酸菌种, 如*Blautia faecis*, *Roseburia inulinivorans*, *Ruminococcus torques*, *Clostridium lavalense*, *Bacteroides uniformis*和*Faecalibacterium prausnitzii*均显著减少. Halfvarson等[24]建立了128名IBD患者和9名健康人对照的研究队列, 通过对16s rRNA基因的V4区域测序, 发现病人体内产丁酸菌*Faecalibacterium prauznitzii*的丰度与正常个体相比明显下降. Machiels等[25]采用变

性梯度凝胶电泳技术分析了127名UC患者和87名健康人的粪便微生物群, 通过实时定量PCR, 与对照组相比, UC患者体内两种产丁酸菌*Faecalibacterium prauznitzii*和*Roseburia hominis*的丰度显著降低. Al-Bayati等[26]调查了40名UC患者和40名正常人结肠肠道菌群的组成, 观察到患者结肠镜活检标本中产丁酸菌*Faecalibacterium prauznitzii*数量减少. 但由于菌群难以在体外培养、菌群在肠黏膜与粪便中分离出的样本成分存在差异、多数研究使用的16s核糖体RNA标记测序对菌群分类的精确度不足、研究结果大多基于横断面研究等原因, 尚不能证明肠道菌群的成分变化与IBD的发病存在确切的因果关系[27]. 对于产丁酸菌与IBD的关系, 目前大多数研究仅能阐述发病过程中产丁酸菌群在肠道中的数量及成分变化, 人们对其内在机制知之甚少. 但以上研究结果提示产丁酸菌与IBD之间存在一定的关系, 为从产丁酸菌角度防治IBD提供线索.

## 3 产丁酸菌通过产生丁酸发挥抗IBD作用

有研究和相关的临床证据表明, 丁酸及丁酸盐被认为具有保护肠道黏膜, 调节免疫平衡的作用, 是治疗IBD的潜在药物. 丁酸盐可以为肠上皮细胞提供能量, 通过促进其增殖分化提高肠黏膜的完整性, 阻止致病因子及其他外源性物质入血导致炎症发生[28]. 丁酸盐还可作为一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACi)参与基因的转录调控[29], 使DNA与组蛋白八聚体解离, 松弛核小体, 促进转录因子与特异位点结合从而激活转录过程. 除此之外, 丁酸盐作为HDACi能激活肠上皮细胞的AP-1通路[30], 下调炎症因子的表达水平, 并能增加Fas蛋白的表达量诱导T细胞凋亡[31], 抑制炎症的发生. 丁酸盐也可影响调节性T细胞(regulatory T, Treg)的增殖分化发挥抗炎作用. Treg可表达一种对自身免疫和增殖分化有关键作用的Foxp3蛋白, 丁酸盐能抑制促炎因子IL-6的表达并通过HDACi作用促使初始T细胞分化为Treg细胞, 增加对Foxp3蛋白的表达发挥抗炎作用[32,33]. 丁酸钠还具有激活G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPRs)的作用, 特别是GPR43和GPR109a. 其作用主要是通过激活GPRs抑制下游MEK-ERK、NF-κB等信号通路, 减少促炎因子的分泌, 增加抗菌肽LL-37的分泌来抑制炎症反应[34]. 此外, 丁酸盐可以抑制JAK2的活性以及γ-干扰素诱导的STAT1蛋白上酪氨酸和丝氨酸的磷酸化, 从而抑制 JAK-STAT 通路的活性, 使促炎细胞因子和一氧化氮合酶的合成减少[35]. 综上所述, 产丁酸菌能通过产生丁酸及丁酸盐提高肠道的免疫屏障作用, 促进Treg的增殖分化, 激活GPRs, 以及抑制炎症通路如NF-κB、JAK-STAT来控制炎症的发生和发展, 进而发挥其抗IBD作用.

## 4 产丁酸菌通过其他途径发挥抗IBD作用

除了通过产生丁酸发挥抗炎作用外, 有部分产丁酸菌还可不依赖丁酸及丁酸盐, 而是通过菌体本身的结构和免疫特性发挥抗炎作用. 本文挑选了三种具有这些作用的肠道产丁酸菌, 分别为*Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii*和*Clostridium butyricum*, 总结近期研究工作者提出或发现的关于这些菌种在IBD中的作用及其机制.

4.1 *Roseburia intestinalis* *Roseburia*菌属由多种革兰阳性专性厌氧菌构成, 有*R.intestinalis*, *R.hominis*, *R.inulinivorans*, *R.faecis*和*R.cecicola*五种, 属于Clostridium ClusterXIVa亚群. 目前对于*Roseburia intestinalis*菌种抗IBD的机制有较多新的研究进展. Shen等[36]发现*Roseburia intestinalis*可以增加Treg细胞的数量, 提高结肠炎小鼠体内抗炎细胞因子IL-10, TGF-β, TSLP的表达水平, 参与由脂多糖诱导的CaCo-2细胞抗炎途径, 发挥抗炎作用. Quan等[37]通过在小鼠的UC样品中的微阵列分析和基因测定, 发现*Roseburia intestinalis*的鞭毛蛋白可能通过增加stat1磷酸化激活H1F1A-AS2启动子, 下调TNF-α, IL-1β, IL-6和IL-12等炎性细胞因子介导抗炎作用. Zhu等[38]利用三硝基苯磺酸溶液在小鼠体内造IBD模型, 通过炎症发生前后的病理学评分及炎症细胞因子的分泌量对比, 表明*Roseburia intestinalis*可以通过NCM460细胞抑制由脂多糖诱导的炎症细胞因子IL-17分泌, 并能增加Treg细胞的数量对抗IBD. 综上所述, 这些新的研究着重阐述了*Roseburia intestinalis*通过调控Treg等免疫细胞, 增加体内抗炎细胞因子的分泌, 下调促炎细胞因子的表达水平, 以及利用鞭毛蛋白激活启动子等方面的抗炎机制, 为IBD的治疗提供了新的思路.

4.2 *Faecalibacterium prausnitzii* *Faecalibacterium prausnitzii*是人体内含量最丰富的菌种之一, 属于Clostridium Cluster IV亚群, 占人体细菌总量的6%-8%[39]. *Faecalibacterium prausnitzii*是肠道中重要的丁酸盐生产者, 除了通过产生丁酸盐发挥SCFA的抗炎作用外, 其本身也可以通过多条免疫通路来调节肠道炎症反应. 2008年Sokol等[40]人从人粪中分离了*Faecalibacterium prausnitzii*的上清液, 通过腹腔注射使其进入IBD小鼠体内. 结果显示, 用*Faecalibacterium prausnitzii*处理的两组IBD小鼠TNF-α, IL-12的分泌水平显著低于IBD对照组, 且用其上清液处理小鼠的结肠可诱导IL-10分泌. Sokol等[40]认为, 这种抗炎途径不是由于丁酸盐的存在, 而是*Faecalibacterium prausnitzii*独立的抗炎机制. 近期许多由*Faecalibacterium prausnitzii*介导的新抗炎途径也被不断

表 1 产丁酸菌作用下炎症性肠病患者或动物体内的细胞因子变化情况

| 细胞因子 | 产丁酸菌 | 表达 | 机制 | 参考文献 |
|---|---|---|---|---|
| IL-10 | *Roseburia intestinalis* | 上调 | 未知 | [36] |
| | *Faecalibacterium prausnitzii* | 上调 | 诱导DC表达Tr1/Treg极化分子 | [41] |
| IL-12和TNF-α | *Roseburia intestinalis* | 下调 | 激活H1F1A-AS2启动子 | [36] |
| | *Faecalibacterium prausnitzii* | 下调 | TLR4刺激下抑制 | [41] |
| | *Clostridium butyricum* | 下调 | miR-200c的表达抑制 | [44] |
| IL-6和IL-1β | *Roseburia intestinalis* | 下调 | 激活H1F1A-AS2启动子 | [37] |
| TGF-β | *Roseburia intestinalis* | 上调 | 未知 | [36] |
| | *Clostridium butyricum* | 上调 | 激活ERK-AP-1激酶通路, 诱导肠壁固有层的DC产生 | [44] |

提出和发现. Alameddine等[41]首次提出*Faecalibacterium prausnitzii*可诱导树突状细胞(dendritic cell, DC)表达一系列独特的Tr1/Treg极化分子, 包括IL-27, CD39, IDO-1和PDL-1等抗炎细胞因子, 并在TLR4刺激下, 抑制炎性细胞因子的分泌, 达到抗炎的效果. Sarrabayrouse等[42]则认为肠黏膜CD4CD8αα T淋巴细胞也可以参与表达Foxp3 Treg细胞并分泌IL-10, 而CD4CD8αα T淋巴细胞的表达水平与*Faecalibacterium prausnitzii*的含量存在高度相关性, 他们猜测*Faecalibacterium prausnitzii*参与激活了该免疫通路. *Faecalibacterium prausnitzii*在IBD中的作用机制是肠道菌群抗炎机制中较为热门的研究方向, DC和CD4CD8αα T淋巴细胞发挥的抗炎作用在过往的研究中较少提及, 许多学者将通过进一步的临床试验和研究证实其作用.

4.3 *Clostridium butyricum* *Clostridium butyricum*是一种严格厌氧的革兰阴性芽孢杆菌, 因为其强大的产丁酸能力而命名, 是人和动物肠道中常见的共生菌[20]. 多种动物实验和临床实践中都证实其抗炎作用, 现已作为一种商业化的益生菌菌种[20]. Cai等[43]用*Clostridium butyricum*胶囊治疗UC患者, 检测到患者血清中特异性IgE, IL-4和TNF-α的水平下降, 提出*Clostridium butyricum*具有改善UC的作用. Xiao等[44]通过实时PCR及荧光原位杂交技术观察到*Clostridium butyricum*在结肠炎模型小鼠体内促进miR-200c的表达, 减少促炎细胞因子的产生; 还可以增长肠道上皮微绒毛, 减少上皮细胞的通透性, 抑制炎症的发生. Li等[45]认为*Clostridium butyricum*可以修复肠道紧密连接蛋白, 调节肠道乳酸杆菌等微生物的生长, 保护肠上皮细胞的免疫屏障. Kashiwagi等[46]用*Clostridium butyricum*等梭菌属混合物定植于结肠炎模型小鼠中, 发现*Clostridium butyricum*可以依赖Toll样受体2, 激活ERK-AP-1激酶通路, 诱导肠壁固有层的树突细胞中的TGF-β1促进肠道中Treg的形成, 调节肠道的免疫功能. 综上所述, *Clostridium butyricum*既可通过修复肠道结构提高肠道免疫力, 也可通过调节miR-200c等分子的表达水平或激活相关免疫通路发挥其抗炎作用(表1).

## 5 结论

肠道产丁酸菌以*Firmicutes*为主, 包括*Fusobactierium*、*Eubacterium*、*Clostridium*、*Roseburia*等菌属. IBD患者和模型动物中的产丁酸菌数量和多样性的减少, 提示产丁酸菌的变化与IBD的发病有密切联系. 多项动物实验及临床实践研究表明产丁酸菌发挥抗IBD作用, 其主要机制可分为以下两大方面: 一是产丁酸菌可通过产生丁酸和丁酸盐保护肠道黏膜, 发挥HDACi作用, 并可调节Treg细胞的增殖分化, 以及激活GPRs, 抑制NF-κB、JAK-STAT等信号通路产生抗炎作用. 二是产丁酸菌可以通过自身的结构和免疫特性发挥抗炎作用. 除了通过增加Treg细胞数量, 下调炎症因子表达水平等常见途径外, 有研究者还提出了新的抗炎部位和免疫通路. 如*Roseburia intestinalis*利用鞭毛蛋白通过增加stat1磷酸化激活H1F1A-AS2启动子等方式保护肠道组织; *Faecalibacterium prausnitzii*诱导树突状细胞, CD4CD8αα T淋巴细胞参与的免疫调节作用被逐步发现; *Clostridium butyricum*能增长肠道微绒毛, 增强肠道上皮细胞的屏障作用, 防止IBD的发生和发展. 但由于在目前的研究中, 产丁酸菌群难以在体外培养, 且多数研究使用的16s核糖体RNA标记测序对菌群分类的精确度不足, 菌群在肠黏膜与粪便中分离出的样本成分存在差异, 因此菌群与IBD发生发展之间的因果关系尚不十分明确. 产丁酸菌抗IBD的作用除了本文所阐述的机制外, 在实验过程中是否存在其他抗炎途径和干扰因素, 目前的研究也没有准确的定论. 因此, 有必要进一步了解宿主与细菌相互作用的分子基础, 为今后通过这些机制提高IBD病人体内产丁酸菌的数量和种类, 改善肠道菌群的生态失调, 进而达到改善和治疗IBD提供策略.

## 6 参考文献

1 郑连鹏, 吕宗舜, 张洁, 曹晓沧, 王绪霖. 中国大陆地区炎症性肠

病肠外表现的汇总分析. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2217-2220 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2009.21.020]
2 Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 720-727 [PMID: 26323879 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150]
3 Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, Wong TC, Leung VK, Tsang SW, Yu HH, Li MF, Ng KK, Kamm MA, Studd C, Bell S, Leong R, de Silva HJ, Kasturiratne A, Mufeena MNF, Ling KL, Ooi CJ, Tan PS, Ong D, Goh KL, Hilmi I, Pisespongsa P, Manatsathit S, Rerknimitr R, Aniwan S, Wang YF, Ouyang Q, Zeng Z, Zhu Z, Chen MH, Hu PJ, Wu K, Wang X, Simadibrata M, Abdullah M, Wu JC, Sung JJY, Chan FKL; Asia–Pacific Crohn's and Colitis Epidemiologic Study (ACCESS) Study Group. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013; 145: 158-165.e2 [PMID: 23583432 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.007]
4 朱振华, 曾志荣, 彭侠彪, 彭林, 郝元涛, 黄秀娟, 陈旻湖, 胡品津. 广东省中山市炎症性肠病的发病率及临床特点. 中华消化杂志 2013; 33: 390-393 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.06.007]
5 Lederberg J. Infectious history. *Science* 2000; 288: 287-293 [PMID: 10777411 DOI: 10.1126/science.288.5464.287]
6 Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 599-608 [PMID: 22907164 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152]
7 Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, Stewart CS, Flint HJ. The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiol Lett* 2002; 217: 133-139 [PMID: 12480096 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2002.tb11467.x]
8 Roediger WE. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut* 1980; 21: 793-798 [PMID: 7429343 DOI: 10.1136/gut.21.9.793]
9 Chen WX, Ren LH, Shi RH. Enteric microbiota leads to new therapeutic strategies for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15657-15663 [PMID: 25400449 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15657]
10 Holzapfel WH, Haberer P, Snel J, Schillinger U, Huis in' t Veld JH. Overview of gut flora and probiotics. *Int J Food Microbiol* 1998; 41: 85-101 [PMID: 9704859 DOI: 10.1016/S0168-1605(98)00044-0]
11 Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12: 661-672 [PMID: 25198138 DOI: 10.1038/nrmicro3344]
12 Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J* 2017; 474: 1823-1836 [PMID: 28512250 DOI: 10.1042/BCJ20160510]
13 Geirnaert A, Calatayud M, Grootaert C, Laukens D, Devriese S, Smagghe G, De Vos M, Boon N, Van de Wiele T. Butyrate-producing bacteria supplemented in vitro to Crohn's disease patient microbiota increased butyrate production and enhanced intestinal epithelial barrier integrity. *Sci Rep* 2017; 7: 11450 [PMID: 28904372 DOI: 10.1038/s41598-017-11734-8]
14 Zhao J, Liu P, Wu Y, Guo P, Liu L, Ma N, Levesque C, Chen Y, Zhao J, Zhang J, Ma X. Dietary Fiber Increases Butyrate-Producing Bacteria and Improves the Growth Performance of Weaned Piglets. *J Agric Food Chem* 2018; 66: 7995-8004 [PMID: 29986139 DOI: 10.1021/acs.jafc.8b02545]
15 Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 294: 1-8 [PMID: 19222573 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x]
16 Moore WE, Moore LH. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl Environ Microbiol* 1995; 61: 3202-3207 [PMID: 7574628 DOI: 10.1002/bit.260470513]
17 Walker AW, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Phylogeny, culturing, and metagenomics of the human gut microbiota. *Trends Microbiol* 2014; 22: 267-274 [PMID: 24698744 DOI: 10.1016/j.tim.2014.03.001]
18 Duncan SH, Hold GL, Harmsen HJ, Stewart CS, Flint HJ. Growth requirements and fermentation products of Fusobacterium prausnitzii, and a proposal to reclassify it as Faecalibacterium prausnitzii gen. nov., comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2002; 52: 2141-2146 [PMID: 12508881 DOI: 10.1099/00207713-52-6-2141]
19 Duncan SH, Hold GL, Barcenilla A, Stewart CS, Flint HJ. Roseburia intestinalis sp. nov., a novel saccharolytic, butyrate-producing bacterium from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol* 2002; 52: 1615-1620 [PMID: 12361264 DOI: 10.1099/00207713-52-5-1615]
20 Cassir N, Benamar S, La Scola B. Clostridium butyricum: from beneficial to a new emerging pathogen. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 37-45 [PMID: 26493849 DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.014]
21 Kim JS, Lee KC, Suh MK, Han KI, Eom MK, Lee JH, Park SH, Kang SW, Park JE, Oh BS, Yu SY, Choi SH, Lee DH, Yoon H, Kim BY, Yang SJ, Lee JS. Mediterraneibacter butyricigenes sp. nov., a butyrate-producing bacterium isolated from human faeces. *J Microbiol* 2019; 57: 38-44 [PMID: 30594982 DOI: 10.1007/s12275-019-8550-8]
22 Shin Y, Paek J, Son AY, Kim H, Kook JK, Paek WK, Chang YH. Clostridium composti sp. nov., a new anaerobic bacteria isolated from compost. *Int J Syst Evol Microbiol* 2018; 68: 3869-3873 [PMID: 30358527 DOI: 10.1099/ijsem.0.003074]
23 Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, Fujii M, Shioya M, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A. Reduced Abundance of Butyrate-Producing Bacteria Species in the Fecal Microbial Community in Crohn's Disease. *Digestion* 2016; 93: 59-65 [PMID: 26789999 DOI: 10.1159/000441768]
24 Halfvarson J, Brislawn CJ, Lamendella R, Vázquez-Baeza Y, Walters WA, Bramer LM, D'Amato M, Bonfiglio F, McDonald D, Gonzalez A, McClure EE, Dunklebarger MF, Knight R, Jansson JK. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol* 2017; 2: 17004 [PMID: 28191884 DOI: 10.1038/nmicrobiol.2017.4]
25 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]
26 Al-Bayati L, Nayeri Fasaei B, Merat S, Bahonar A. Longitudinal Analyses of Gut-Associated Bacterial Microbiota in Ulcerative Colitis Patients. *Arch Iran Med* 2018; 21: 578-584 [PMID: 30634855]
27 Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 573-584 [PMID: 28743984 DOI: 10.1038/nrgastro.2017.88]
28 Zoran DL, Turner ND, Taddeo SS, Chapkin RS, Lupton JR. Wheat bran diet reduces tumor incidence in a rat model of colon cancer independent of effects on distal luminal butyrate concentrations. *J Nutr* 1997; 127: 2217-2225 [PMID: 9349850 DOI: 10.1093/jn/127.11.2217]
29 Cleophas MC, Crişan TO, Lemmers H, Toenhake-Dijkstra H, Fossati G, Jansen TL, Dinarello CA, Netea MG, Joosten LA. Suppression of monosodium urate crystal-induced cytokine production by butyrate is mediated by the inhibition of class I histone deacetylases. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 593-600 [PMID: 25589513 DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206258]
30 Puertollano E, Kolida S, Yaqoob P. Biological significance of

short-chain fatty acid metabolism by the intestinal microbiome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 139-144 [PMID: 24389673 DOI: 10.1097/MCO.0000000000000025]
31 Zimmerman MA, Singh N, Martin PM, Thangaraju M, Ganapathy V, Waller JL, Shi H, Robertson KD, Munn DH, Liu K. Butyrate suppresses colonic inflammation through HDAC1-dependent Fas upregulation and Fas-mediated apoptosis of T cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1405-G1415 [PMID: 22517765 DOI: 10.1152/ajpgi.00543.2011]
32 Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NN, Murakami S, Miyauchi E, Hino S, Atarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Lockett T, Clarke JM, Topping DL, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki H, Kikuchi J, Honda K, Hase K, Ohno H. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446-450 [PMID: 24226770 DOI: 10.1038/nature12721]
33 Hoeppli RE, Wu D, Cook L, Levings MK. The environment of regulatory T cell biology: cytokines, metabolites, and the microbiome. *Front Immunol* 2015; 6: 61 [PMID: 25741338 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00061]
34 Sun L, Ye RD. Role of G protein-coupled receptors in inflammation. *Acta Pharmacol Sin* 2012; 33: 342-350 [PMID: 22367283 DOI: 10.1038/aps.2011.200]
35 Klampfer L, Huang J, Sasazuki T, Shirasawa S, Augenlicht L. Inhibition of interferon gamma signaling by the short chain fatty acid butyrate. *Mol Cancer Res* 2003; 1: 855-862 [PMID: 14517348 DOI: 10.1091/mbc.E02-12-0784]
36 Shen Z, Zhu C, Quan Y, Yang J, Yuan W, Yang Z, Wu S, Luo W, Tan B, Wang X. Insights into Roseburia intestinalis which alleviates experimental colitis pathology by inducing anti-inflammatory responses. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1751-1760 [PMID: 29532517 DOI: 10.1111/jgh.14144]
37 Quan Y, Song K, Zhang Y, Zhu C, Shen Z, Wu S, Luo W, Tan B, Yang Z, Wang X. Roseburia intestinalis-derived flagellin is a negative regulator of intestinal inflammation. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 501: 791-799 [PMID: 29772233 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.05.075]
38 Zhu C, Song K, Shen Z, Quan Y, Tan B, Luo W, Wu S, Tang K, Yang Z, Wang X. Roseburia intestinalis inhibits interleukin-17 excretion and promotes regulatory T cells differentiation in colitis. *Mol Med Rep* 2018; 17: 7567-7574 [PMID: 29620246 DOI: 10.3892/mmr.2018.8833]
39 Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J; MetaHIT Consortium, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariaz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-180 [PMID: 21508958 DOI: 10.1038/nature09944]
40 Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16731-16736 [PMID: 18936492 DOI: 10.1073/pnas.0804812105]
41 Alameddine J, Godefroy E, Papargyris L, Sarrabayrouse G, Tabiasco J, Bridonneau C, Yazdanbakhsh K, Sokol H, Altare F, Jotereau F. Faecalibacterium prausnitzii Skews Human DC to Prime IL10-Producing T Cells Through TLR2/6/JNK Signaling and IL-10, IL-27, CD39, and IDO-1 Induction. *Front Immunol* 2019; 10: 143 [PMID: 30787928 DOI: 10.3389/fimmu.2019.00143]
42 Sarrabayrouse G, Bossard C, Chauvin JM, Jarry A, Meurette G, Quévrain E, Bridonneau C, Preisser L, Asehnoune K, Labarrière N, Altare F, Sokol H, Jotereau F. CD4CD8αα lymphocytes, a novel human regulatory T cell subset induced by colonic bacteria and deficient in patients with inflammatory bowel disease. *PLoS Biol* 2014; 12: e1001833 [PMID: 24714093 DOI: 10.1371/journal.pbio.1001833]
43 Cai M, Zeng L, Li LJ, Mo LH, Xie RD, Feng BS, Zheng PY, Liu ZG, Liu ZJ, Yang PC. Specific immunotherapy ameliorates ulcerative colitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016; 12: 37 [PMID: 27499766 DOI: 10.1186/s13223-016-0142-0]
44 Xiao Y, Dai X, Li K, Gui G, Liu J, Yang H. Clostridium butyricum partially regulates the development of colitis-associated cancer through miR-200c. *Cell Mol Biol* (Noisy-le-grand) 2017; 63: 59-66 [PMID: 28478805 DOI: 10.14715/cmb/2017.63.4.10]
45 Li H, Gong Y, Xie Y, Sun Q, Li Y. Clostridium butyricum protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and regulating microflora in a murine model of dextran sodium sulfate-induced colitis. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 1031-1042 [PMID: 30141701 DOI: 10.1080/00365521.2016.1192678]
46 Kashiwagi I, Morita R, Schichita T, Komai K, Saeki K, Matsumoto M, Takeda K, Nomura M, Hayashi A, Kanai T, Yoshimura A. Smad2 and Smad3 Inversely Regulate TGF-β Autoinduction in Clostridium butyricum-Activated Dendritic Cells. *Immunity* 2015; 43: 65-79 [PMID: 26141582 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.06.010]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红

Baishideng®

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
https://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079