

溃疡性结肠炎与肠道菌群的研究进展

刘玉婷, 郝微微, 历娜娜, 温红珠, 曹丽静, 李 佳

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的发病被认为与宿主遗传易感性、黏膜免疫和肠道菌群有关。与正常人相比, UC患者存在不同程度的菌群失调。本文就UC患者肠道菌群分布、潜在致病菌和益生菌的研究现状进行阐述。

刘玉婷, 郝微微, 历娜娜, 温红珠, 曹丽静, 李佳, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 上海市 200032

刘玉婷, 硕士研究生, 主要从事中医药防治胃肠疾病的研究。

国家中医临床研究基地龙医团队基金资助项目, No. LYTD-09

2012年度上海市自然科学基金面上资助项目, No. 12ZR1432000

作者贡献分布: 本文由郝微微指导完成; 资料搜集和分析由刘玉婷与历娜娜完成; 资料筛选由温红珠、曹丽静及李佳完成; 综述由刘玉婷完成。

通讯作者: 郝微微, 副主任医师, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科。

hao2364@hotmail.com

电话: 021-64385700-6423

收稿日期: 2013-07-15 修回日期: 2013-07-23

接受日期: 2013-08-15 在线出版日期: 2013-09-28

Ulcerative colitis and intestinal flora

Yu-Ting Liu, Wei-Wei Hao, Na-Na Li, Hong-Zhu Wen, Li-Jing Cao, Jia Li

Yu-Ting Liu, Wei-Wei Hao, Na-Na Li, Hong-Zhu Wen, Li-Jing Cao, Jia Li, Institute of Digestive Diseases Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China

Supported by: the National TCM Clinical Research Base Longyi Team Project, No. LYTD-09; the 2012 Shanghai Natural Science Foundation, No. 12ZR1432000

Correspondence to: Wei-Wei Hao, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. hao2364@hotmail.com

Received: 2013-07-15 Revised: 2013-07-23

Accepted: 2013-08-15 Published online: 2013-09-28

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a serious chronic inflammatory disease characterized by recurrent episodes of intestinal ulcer, diarrhea, bloody stools and abdominal pain. The pathogenesis of UC is thought to be associated with genetic susceptibility, mucosal immunity and intestinal flora. Compared with normal people, UC patients often develop different degrees of dysbacteriosis, which mainly manifests as reduced number of good microorganisms and increased number of conditional pathogenic bacteria. In this paper, we will discuss the distribution of intestinal flora, mainly potential pathogenic bacteria and good microorganisms, in patients with UC.

■同行评议者

杜奕奇, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Intestinal flora; Pathogenic bacteria; Probiotics

Liu YT, Hao WW, Li NN, Wen HZ, Cao LJ, Li J. Ulcerative colitis and intestinal flora. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(27): 2802-2807 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2802.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i27.2802>

摘要

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是以反复发生的肠道溃疡为特征的疾病, 以腹泻、血便、腹痛等症状为主。UC的发病被认为与宿主遗传易感性、黏膜免疫和肠道菌群有关。与正常人相比, UC患者存在不同程度的菌群失调, 主要表现在益生菌数量的减少和条件致病菌数量的增多。本文就UC患者肠道菌群分布、潜在致病菌和益生菌的研究现状进行了阐述。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 肠道菌群; 致病菌; 益生菌

核心提示: 溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 患者的肠道菌群与健康人群的存在差异, 表现在结构多样性的降低。但是在对肠道菌群进行定量培养和检测发现, 国内外的报道有差异。目前比较一致的观点认为UC患者肠道中双歧杆菌、乳杆菌数量减少。

刘玉婷, 郝微微, 历娜娜, 温红珠, 曹丽静, 李佳. 溃疡性结肠炎与肠道菌群的研究进展. 世界华人消化杂志. 2013; 21(27): 2802-2807 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2802.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i27.2802>

0 引言

肠道的微生物数量巨大, 区系组成包括: 拟杆菌、真杆菌、厌氧链球菌、双歧杆菌、肠球菌、肠杆菌和乳酸菌、梭菌、酵母等^[1]。大致分为3类: (1)与宿主共生的生理性细菌: 以专性厌

氧菌为主, 包括双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌、梭菌; (2)与宿主共栖的条件致病菌: 以兼性厌氧菌为主, 包括肠球菌、肠杆菌; (3)病原菌: 多为过路菌。其中双歧杆菌和乳酸杆菌是两种最重要的菌群, 高厌氧菌水平和高B/E值(双歧杆菌与大肠杆菌比值)能反映人群良好的肠道环境^[2]。肠道菌群相互制约、相互依存, 保持微生物的生态平衡, 对宿主具有消化、吸收、营养、生物拮抗等生理作用, 是宿主生命必需的组成部分。

1 UC患者的肠道菌群

尽管目前UC的发病机制不明确, 但肠道菌群与UC发病的关系是近年的研究热点, 一系列的临床和动物实验显示UC患者与健康者的肠道菌群存在差异。首先, 活动期UC患者与健康对照者的肠道菌群存在差异, 而缓解期UC患者与健康者的肠道菌群无差异, 大多数的研究都支持这一观点。Nishikawa等^[3]使用细菌16S-rRNA基因限制性片段长度多态性的方法发现UC患者肠道黏膜菌群数量明显少于健康对照者。吴瑞丽等^[4]运用肠道细菌基因间重复序列-聚合酶链式反应(enterobacteria repetitive intergenic consensus-polymerase chain reaction, ERIC-PCR)技术对55例UC患者(30例活动期, 25例缓解期)及15例健康对照组粪便标本进行分析, 结果显示UC缓解期患者与对照组肠道菌群结构多样性无显著差异, 而UC活动期患者肠道菌群结构多样性明显降低。这与Rajilić-Stojanović等^[5]、Noor等^[6]、Andoh等^[7]、孙勇等^[8]研究结果相一致。但是, Nemoto等^[9]发现UC缓解期患者肠球菌比健康对照者增多。

对于活动期UC患者肠道菌群组成方面, 历来的研究结果千差万别。国内孙勇等^[8]、任科雨^[10]对肠道菌群进行培养, 均发现活动期UC患者的双歧杆菌、乳杆菌数量较正常对照组显著减少, 肠杆菌数量显著增加, 肠球菌及小梭菌也有增加的趋势。白鹏等^[11]也认为UC患者粪便中双歧杆菌属和乳酸杆菌属数量明显减少, 但是大肠杆菌、肠球菌含量均与正常对照无明显差异, 另外, UC患者间的肠道菌群存在个体差异较大的趋势, 而正常对照组之间差异较小, 说明UC患者肠道菌群不稳定。崔熠^[12]对UC患者乳杆菌属的研究显示乳杆菌属明显减少, 但在种的水平并非完全减少, 而是有的减少有的增加, 提示UC患者可能存在特殊的乳杆菌组, 另外肠球菌也增多, 而酵母菌、拟杆菌、双歧杆菌、大肠

杆菌、金黄色葡萄球菌及需氧菌与正常组接近。造成这些结果差异的原因可能与标本数量和实验操作有关。

国外Sha等^[13]运用实时定量基因扩增荧光检测技术(real-time quantitative polymerase chain reaction detecting system, Q-PCR)和聚合酶链式反应-变性梯度凝胶电泳(polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis, PCR-DGGE)技术对26例UC患者、14例健康对照者的肠道菌群进行分析, 发现UC患者拟杆菌属、双歧杆菌属、普雷沃菌属和卟啉单胞菌属的数量减少, 而乳酸杆菌未减少, 肠球菌增加。Schwartz等^[14]、Macfarlane等^[15]也发现UC患者粪便中双歧杆菌数量明显减少, 且UC患者与正常对照者双歧杆菌优势菌种亦明显不同。Nemoto等^[9]的定量研究显示UC患者拟杆菌比健康人减少近10%。但Vigsnaes等^[16]采用相同的技术发现UC患者革兰阴性细菌减少, 而其中乳酸杆菌的减少尤为重要, 与国内李雄彪等^[17]的研究相一致。

通过分析, 可以得出的结论为: UC患者的肠道菌群与健康人群的存在差异, 表现在结构多样性的降低, 主要是共生菌数量的减少。但是在对肠道菌群进行定量培养和检测发现, 国内外的报道有差异, 可能与样本数量、地理位置、饮食结构、实验操作等因素有关。但目前比较一致的观点认为UC患者肠道中双歧杆菌、乳杆菌数量减少, 这为UC的治疗提供了新的思路。

2 UC患者肠道中的潜在致病菌

张静等^[18]用ERIC-PCR技术建立UC患者和健康者的粪便DNA指纹图谱, 发现UC组电泳DNA条带少, 且主带分布非常一致。说明UC可能存在较单一的肠道优势细菌, 推测其发病机制可能与特定的肠道优势细菌感染有关。目前有学者认为硫酸盐还原菌(sulfate reducing bacteria, SRB)、艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CDC)、大肠埃希菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)与UC的发病存在一定关联。

2.1 硫酸盐还原菌 Roediger等^[19]认为SRB在UC患者的粪便中增多。正常的肠道菌群将碳水化合物、脂肪或蛋白质发酵转化为丙酸盐或丁酸盐, 丁酸盐能产生能量并且有抗炎和抗癌的作用, 丁酸盐由硬壁菌门转化乳酸而来。UC患者肠道产生大量硫化氢, 硫化氢对人类细胞和上皮屏障都有损害作用削弱N-丁酸盐的氧化, 从而导致IBD炎症的发生^[20]。而SRB使用乳酸作为他

■研究前沿
进一步阐明国内外对于UC患者肠道菌群分布、潜在致病菌和益生菌的研究状况, 对于临床用药有重要指导作用。

■相关报道

国外Sumei等发现UC患者拟杆菌属、双歧杆菌属、普雷沃菌属和卟啉单胞菌属的数量减少,而乳酸杆菌未减少,肠球菌增加。

们的首选的电子供体将某些物质硫酸化,因此他们与硬壁菌竞争获得碳和能源。因此SRB通过生成有毒物质和消耗生产丁酸的有益菌来加剧胃肠道疾病^[21]。SRB也在某些缓解期患者的肠道菌群中被发现^[7]。若要更深入地了解SRB在UC中的作用,还需要更深入地研究UC患者和健康者的SRB群落结构。

2.2 艰难梭菌 国内荀津等^[22]通过对56例IBD患者(36例UC患者和20例CD患者)和40例健康者粪便中艰难梭菌毒素A和毒素B的检测来分析IBD临床资料与CDC感染的相关性,结果显示,IBD患者CDC感染率明显升高,其中UC患者CDC感染率低于CD患者,活动期及结肠受累的IBD患者可能更易感染CDC。Murthy等^[23]对加拿大2002-2008年间UC住院患者的回顾性研究显示感染CDC的UC患者比未感染CDC的患者结肠切除率和死亡率增加了。Ricciardi等^[24]对IBD患者感染CDC的流行病学调查发现感染CDC的UC患者病死率大幅提高,且手术死亡率达到了25.7%。但是对于是CDC引起UC还是UC导致CDC的感染增加这一问题,目前还缺乏相关的治疗试验^[25]。这与Jodorkovsky等^[26]的研究结果一致。

2.3 大肠埃希菌 国内宋美茹等^[27]收集35例UC患者和健康对照者的粪便标本,从待测粪便标本中提取细菌基因组DNA,进行实时荧光定量PCR反应,定量分析不同细菌的数量,结果显示UC患者粪便中*E. coli*的数量较正常对照明显增多,提示*E. coli*与UC的发病有一定的关系。de Souza等^[28]采用细菌培养技术和PCR技术对11例CD患者、7例UC患者和14例健康者不同肠段活组织和粪便进行检测,发现粪便中*E. coli*没有差别,但活组织检查,尤其是CD患者的回肠、直肠和乙状结肠,UC患者的直肠和乙状结肠*E. coli*增加了。Pilarczyk-Zurek等^[29]通过对30例活动期UC患者的炎症组织和非炎症组织的结肠黏膜活检也发现在病变肠段*E. coli*增多。

3 益生菌在UC治疗中的作用

由于使用5-氨基水杨酸类药物或柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SASP)或免疫抑制剂会产生不良作用,且治疗效果差,目前关于肠道菌群在UC患者中的研究越来越多,益生菌的使用也日益受到重视^[30,31]。一些学者^[32,33]认为UC患者致病菌分泌肠毒素,使肠上皮通透性增高,并且病菌分泌免疫抑制性蛋白,导致黏膜免疫失调,诱发炎

症的发生。而益生菌可以补充UC患者肠道中减少的菌群种类,使之恢复平衡。益生菌的标准来源于人、无致病性、高度耐受胃酸和胆汁、能黏附于肠黏膜而阻止病原微生物的黏附,有益于人体免疫。目前研究的益生菌以双歧杆菌、乳酸杆菌、酵母菌为主^[34],有研究^[35]表示双歧杆菌、乳酸杆菌、酵母菌的混合物能缓解炎症,改善结肠炎大鼠上皮屏障功能。并且服用培菲康的UC患者和小鼠,拟杆菌、双歧杆菌明显升高、小梭菌明显下降,为UC的临床治疗提供了参考^[36,37]。

3.1 乳酸杆菌 王坚镗等^[38]采用白介素10基因敲除的小鼠作为IBD动物模型,小鼠8周龄时出现肠道菌群紊乱,即乳酸杆菌和双歧杆菌减少,在连续4 wk植物乳酸杆菌治疗后,肠道菌群恢复正常。Liu等^[39]的研究显示乳杆菌K68显著抑制外周血单个核细胞产生肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2),疾病活动指数(disease activity index, DAI)和组织学评分(histological evaluation, HIS)显示口服乳杆菌K68的小鼠症状明显减轻,并且口服乳杆菌K68的小鼠TNF- α 、IL-1 β 、IL-6均减少,结肠TNF- α 、环氧化酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)、转录因子(forkhead box P3, Foxp3)、抑制细胞因子的信号3(suppressors of cytokine signaling 3, SOCS3)、Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)mRNA的表达均显著降低,这与任科雨等^[10]的研究结果相一致,说明乳杆菌能够有效改善结肠黏膜炎症,具有促进抗炎作用和调节免疫活动的功能,从而达到对结肠炎的治疗作用。Wildt等^[40]对32例缓解期UC患者进行随机双盲试验,其中20例患者接受乳酸杆菌和双歧杆菌治疗,12例接受安慰剂对照治疗,结果显示治疗组未复发的比例为25%,而安慰剂组为8%,说明乳酸杆菌和双歧杆菌对缓解期的治疗起到了一定的效果。李才等^[41]也发现联合应用乳酸杆菌和SASP保留灌肠治疗UC,总有效率为93.8%,显著高于单独使用SASP保留灌肠。说明乳酸杆菌在临床上也起到了治疗效果。

3.2 双歧杆菌 目前对于双歧杆菌的作用机制研究颇多。有研究^[42]提示双歧杆菌可以提高外周血和肠系膜淋巴细胞中表达CD4⁺、CD25⁺、Foxp3⁺的T细胞的百分比率,通过调节肠道过度的免疫反应和抗炎作用,对UC发挥一定的治疗作用。翁志英等^[43]认为双歧杆菌与致病菌竞

争,黏附于肠道黏膜,通过抑制NF- κ B的核结合活性,进而降低MMP-2的表达完成的,其作用与SASP作用相当。所以,双歧杆菌也具有改善肠道炎症和调节免疫的功能,并且效果与SASP相当,对UC患者有潜在的治疗作用,为临床治疗提供了新的思路。

3.3 酵母菌 Guslandi等^[44]对24例激素治疗无效的UC患者给予美沙拉嗪和酵母菌治疗,其中17例获得了临床缓解,提示酵母菌能有效治疗UC。Lee等^[45]用酵母菌喂养结肠炎小鼠,发现酵母菌可使PPAR- γ 表达增加,并且抑制黏膜中促炎症细胞因子的表达。Chen等^[46]发现酵母菌可以调节血管生成来限制肠道炎症,通过血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)信号的调节来促进黏膜组织修复。更有研究^[47]提示酵母菌能通过激活 α 2 β 1胶原受体整合素来增强肠上皮的修复,酵母菌上清液含有运动因子,能通过多种途径促进细胞恢复,包括动态精细调节 α v β 5整合素结合活性。

4 结论

肠道菌群与UC的发病密切相关,主要表现为共生菌的减少,其发病机制与肠道黏膜免疫相关。但是究竟是肠道菌群改变引发了UC,还是UC引起肠道菌群改变,尚有待进一步研究。对于致病菌的观点也存在争议,在这方面的研究有待完善。益生菌治疗UC已经取得了一定的疗效,目前已有培菲康等益生菌制剂在临床使用并取得了良好的效果,但是对于益生菌治疗时机选择、疗程、安全性等问题,仍有待研究,尚需大量的随机对照和长期观察研究。

一直以来,中医药在溃疡性结肠炎的治疗中取得显著效果。目前,已有研究^[48-50]证实中药具有改善UC大鼠肠道菌群的作用,梁金花等^[50]用细菌培养的方法发现黄芪组的UC大鼠粪便中双歧杆菌、乳酸杆菌有所升高,肠杆菌、肠球菌有所降低。但是在中药对UC大鼠肠道菌群的影响方面,尚缺乏大量严谨的科学研究依据。如果能从生态学的角度阐明中药对UC患者的作用,将会为临床治疗提供更多的选择。

5 参考文献

- 1 沈萍,陈向东.微生物学.第二版.北京:高等教育出版社,2006:312-313
- 2 张敏,范小兵.青年人肠道菌群分布及关键益生菌群落结构分析.微生物学报 2004;44:621-626
- 3 Nishikawa J, Kudo T, Sakata S, Benno Y, Sugiyama T. Diversity of mucosa-associated microbiota in

active and inactive ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 180-186 [PMID: 18825588 DOI: 10.1080/00365520802433231]

- 4 吴瑞丽,孙自勤,魏志.溃疡性结肠炎肠道菌群结构ERIC-PCR指纹图谱分析.胃肠病学和肝病杂志 2012;21:798-801
- 5 Rajilić-Stojanović M, Shanahan F, Guarner F, de Vos WM. Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 481-488 [PMID: 23385241 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31827fec6d]
- 6 Noor SO, Ridgway K, Scovell L, Kemsley EK, Lund EK, Jamieson C, Johnson IT, Narbad A. Ulcerative colitis and irritable bowel patients exhibit distinct abnormalities of the gut microbiota. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 134 [PMID: 21073731 DOI: 10.1186/1471-230X-10-134]
- 7 Andoh A, Imaeda H, Aomatsu T, Inatomi O, Bamba S, Sasaki M, Saito Y, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *J Gastroenterol* 2011; 46: 479-486 [PMID: 21253779 DOI: 10.1007/s00535-010-0368-4]
- 8 孙勇,丁彦青.溃疡性结肠炎患者肠道菌群与病理变化关系的探讨.现代消化及介入诊疗 2009;14:8
- 9 Nemoto H, Kataoka K, Ishikawa H, Ikata K, Arimochi H, Iwasaki T, Ohnishi Y, Kuwahara T, Yasutomo K. Reduced diversity and imbalance of fecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2955-2964 [PMID: 22623042 DOI: 10.1007/s10620-012-2236-y]
- 10 任科雨.不同浓度嗜酸乳酸杆菌对急性实验性结肠炎的疗效和结肠菌群的影响及其免疫相关机制研究.中南大学,2010
- 11 白鹏,吕愈敏,顾芳.细菌16SrDNA荧光定量PCR法分析溃疡性结肠炎患者肠道菌群变化.胃肠病学和肝病杂志 2008;17:566-571
- 12 崔熠.溃疡性结肠炎粪便乳杆菌种的研究.中南大学,2012
- 13 Sha S, Xu B, Wang X, Zhang Y, Wang H, Kong X, Zhu H, Wu K. The biodiversity and composition of the dominant fecal microbiota in patients with inflammatory bowel disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75: 245-251 [PMID: 23276768 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.022]
- 14 Schwiertz A, Jacobi M, Frick JS, Richter M, Rusch K, Köhler H. Microbiota in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2010; 157: 240-244. e1 [PMID: 20400104 DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.02.046]
- 15 Macfarlane S, Furrie E, Cummings JH, Macfarlane GT. Chemotaxonomic analysis of bacterial populations colonizing the rectal mucosa in patients with ulcerative colitis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1690-1699 [PMID: 15227614]
- 16 Vignæs LK, Brynskov J, Steenholdt C, Wilcks A, Licht TR. Gram-negative bacteria account for main differences between faecal microbiota from patients with ulcerative colitis and healthy controls. *Benef Microbes* 2012; 3: 287-297 [PMID: 22968374 DOI: 10.3920/BM2012.0018]
- 17 李雄彪,马庆英,催云龙.益生菌在肠道黏膜损伤修复中的作用.中华消化杂志 2007;27:359-360
- 18 张静,韩英,王继恒,王志红. UC和其他肠道疾病肠道菌群结构的ERIC-PCR指纹图谱分析.胃肠病学和肝病杂志 2007;16:430-433
- 19 Roediger WE, Moore J, Babidge W. Colonic sulfide

■创新盘点

本文重点描述了UC患者肠道菌群分布,并总结了潜在致病菌的相关报道,最后结合益生菌在UC治疗中的作用,全面反映了UC目前的对于菌群的研究现状,这类综述报告极少。

■应用要点

UC患者的肠道菌群是近年的研究热点,如果能从微生物学的角度阐明中菌群对UC的作用,将会为临床治疗提供更多的选择。

- 20 Zinkevich V, Beech IB. Screening of sulfate-reducing bacteria in colonoscopy samples from healthy and colitic human gut mucosa. *FEMS Microbiol Ecol* 2000; 34: 147-155 [PMID: 11102692]
- 21 Jia W, Whitehead RN, Griffiths L, Dawson C, Bai H, Waring RH, Ramsden DB, Hunter JO, Cauchi M, Bessant C, Fowler DP, Walton C, Turner C, Cole JA. Diversity and distribution of sulphate-reducing bacteria in human faeces from healthy subjects and patients with inflammatory bowel disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012; 65: 55-68 [PMID: 22309113 DOI: 10.1111/j.1574-695X.2012.00935.x]
- 22 荀津, 夏冰, 彭谋, 陈立平, 王伟, 易烽明. 炎症性肠病与艰难梭菌感染的相关性. *武汉大学学报(医学版)* 2012; 33: 680-683
- 23 Murthy SK, Steinhart AH, Tinmouth J, Austin PC, Daneman N, Nguyen GC. Impact of *Clostridium difficile* colitis on 5-year health outcomes in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 1032-1039 [PMID: 23061526 DOI: 10.1111/apt.12073]
- 24 Ricciardi R, Ogilvie JW, Roberts PL, Marcello PW, Concannon TW, Baxter NN. Epidemiology of *Clostridium difficile* colitis in hospitalized patients with inflammatory bowel diseases. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 40-45 [PMID: 19273954 DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819733fd]
- 25 Goodhand JR, Alazawi W, Rampton DS. Systematic review: *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 428-441 [PMID: 21198703 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04548.x]
- 26 Jodorkovsky D, Young Y, Abreu MT. Clinical outcomes of patients with ulcerative colitis and co-existing *Clostridium difficile* infection. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 415-420 [PMID: 19255850 DOI: 10.1007/s10620-009-0749-9]
- 27 宋美茹, 姚萍. 应用实时荧光定量PCR定量检测溃疡性结肠炎肠道大肠埃希菌、乳酸杆菌及双歧杆菌属的变化. *中国微生态学杂志* 2012; 24: 239-243
- 28 de Souza HL, de Carvalho VR, Romeiro FG, Sassaki LY, Keller R, Rodrigues J. Mucosa-associated but not luminal *Escherichia coli* is augmented in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut Pathog* 2012; 4: 21 [PMID: 23234341 DOI: 10.1186/1757-4749-4-21]
- 29 Pilarczyk-Zurek M, Chmielarczyk A, Gosiewski T, Tomusiak A, Adamski P, Zwolinska-Wcislo M, Mach T, Heczko PB, Strus M. Possible role of *Escherichia coli* in propagation and perpetuation of chronic inflammation in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 61 [PMID: 23566070 DOI: 10.1186/1471-230X-13-61]
- 30 麻继臣, 张晓岚. 微生态制剂做为溃疡性结肠炎缓解期维持治疗药物的系统评价. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 4123-4127
- 31 李佳, 郝微微, 温红珠, 历娜娜. 益生菌在溃疡性结肠炎中的应用. *辽宁中医药大学学报* 2012; 14: 44-47
- 32 常玉英, 欧阳钦. 微生态失衡与炎症性肠病. *国际消化病杂志* 2008; 28: 34-36
- 33 廖文燕, 周凌华, 王荫榆, 王豪, 周杰. 近年来益生菌肠道功能作用机制及研究方法的进展. *中国微生态学杂志* 2011; 23: 184-189
- 34 沈通一, 秦环龙. 益生菌对肠微生物生态学影响的研究进展. *肠外与肠内营养* 2004; 11: 242-246
- 35 Ghasemi-Niri, Seyedeh Farnaz, Solki, Sara. Better efficacy of lactobacillus casei in combination with bifidobacterium bifidum or saccharomyces boulardii in recovery of inflammatory markers of colitis in rat. *Asian journal of animal and veterinary advances* 2012; 7: 1148-1156 [DOI: 10.3923/ajava.2012.1148.1156]
- 36 Cui HH, Chen CL, Wang JD, Yang YJ, Cun Y, Wu JB, Liu YH, Dan HL, Jian YT, Chen XQ. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1521-1525 [PMID: 15133865]
- 37 Zhao HM, Huang XY, Zuo ZQ, Pan QH, Ao MY, Zhou F, Liu HN, Liu ZY, Liu DY. Probiotics increase T regulatory cells and reduce severity of experimental colitis in mice. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 742-749 [PMID: 23430765 DOI: 10.3748/wjg.v19.i5.742]
- 38 王坚镏, 丁在成, 张旻, 陈红旗, 秦环龙, 蒋燕群. 益生菌对炎症性肠病小鼠肠道菌群紊乱及细菌移位的影响. *上海交通大学学报(医学版)* 2010; 30: 186-190
- 39 Liu YW, Su YW, Ong WK, Cheng TH, Tsai YC. Oral administration of *Lactobacillus plantarum* K68 ameliorates DSS-induced ulcerative colitis in BALB/c mice via the anti-inflammatory and immunomodulatory activities. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 2159-2166 [PMID: 21996541 DOI: 10.1016/j.intimp.2011.09.013]
- 40 Wildt S, Nordgaard I, Hansen U, Brockmann E, Rumessen JJ. A randomised double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 115-121 [PMID: 21453880 DOI: 10.1016/j.crohns.2010.11.004]
- 41 李才, 刘华莲, 李文峰. 复方乳酸杆菌联合柳氮磺吡啶灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效观察. *中国现代医生* 2011; 49: 81-82
- 42 姚君, 王立生, 师瑞月, 王建尧, 李迎雪, 张茹, 莫镜. 双歧杆菌对溃疡性结肠炎小鼠外周血和肠系膜淋巴结CD4、CD25、Foxp3调节T细胞表达的影响. *中国微生物学杂志* 2011; 23: 784-787
- 43 翁志英, 操寄望, 罗和生. 双歧杆菌对大鼠溃疡性结肠炎黏膜MMP-2、NF- κ B激活的影响. *武汉大学学报(医学版)* 2006; 17: 699-702
- 44 Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 697-698 [PMID: 12840682]
- 45 Lee SK, Kim YW, Chi SG, Joo YS, Kim HJ. The effect of *Saccharomyces boulardii* on human colon cells and inflammation in rats with trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 255-263 [PMID: 18612822 DOI: 10.1007/s10620-008-0357-0]
- 46 Chen X, Yang G, Song JH, Xu H, Li D, Goldsmith J, Zeng H, Parsons-Wingerter PA, Reinecker HC, Kelly CP. Probiotic yeast inhibits VEGFR signaling and angiogenesis in intestinal inflammation. *PLoS One* 2013; 8: e64227 [PMID: 23675530 DOI: 10.1371/journal.pone.0064227]
- 47 Canonici A, Pellegrino E, Siret C, Terciolo C, Czerucka D, Bastonero S, Marvaldi J, Lombardo D, Rigot V, André F. *Saccharomyces boulardii* improves intestinal epithelial cell restitution by inhibiting $\alpha\beta 5$ integrin activation state. *PLoS One* 2012; 7: e45047 [PMID: 23028753 DOI: 10.1371/journal.pone.0045047]

- 48 叶松. 中药清肠汤对溃疡性结肠炎模型大鼠肠道菌群和HLR/NF κ B信号通路的影响. 中华中医药学会第二十二届全国脾胃病学术交流会暨2010年脾胃病诊疗新进展学习班论文汇编. 中华中医药学会脾胃病分会 2010; 9
- 49 詹原泉. 肠黏膜损伤与肠道菌群失调的关系及肠炎清对二者影响. 广州中医药大学, 2008
- 50 梁金花, 郑科文, 金大伟. 黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群调节作用的研究. 中国中医药科技 2012; 19: 4-6

编辑 黄新珍 电编 鲁亚静



■同行评价

本研究综述了UC与肠道菌群的研究进展, 能较全面地反映目前的研究现状. 肠道稳态在UC中的作用日益引起重视, 因此本综述具有较强的临床意义.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号. 如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.