

肠道宏病毒组在炎症性肠病研究中的进展

干丹, 刘娜, 韩昌鹏, 吴炯, 冯卓, 金炜, 王振宜

■背景资料

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的致病因素及发病机制至今尚未完全阐明, 但普遍认为 IBD 是由遗传因素、免疫功能紊乱、肠道屏障功能障碍和肠道菌群改变等多因素所致。本文就 IBD 患者肠道宏病毒组对肠道菌群作用的研究现状进行阐述。

干丹, 刘娜, 韩昌鹏, 吴炯, 冯卓, 金炜, 王振宜, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肛肠科 上海市 200437
干丹, 主要从事中西医结合治疗大肠肛门疾病的研究。
国家自然科学基金(青年)资助项目, No. 81403399
上海市教委自然创新科研基金资助项目, No. 09YZ127
作者贡献分布: 本文由王振宜指导完成; 资料搜集与分析由干丹与刘娜完成; 资料筛选由韩昌鹏、吴炯、冯卓及金炜完成; 综述由干丹完成。

通讯作者: 王振宜, 主任医师, 200437, 上海市甘河路110号, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肛肠科。
drxinhua@163.com

电话: 021-65161782-6053

收稿日期: 2015-06-04 修回日期: 2015-07-29

接受日期: 2015-08-04 在线出版日期: 2015-08-28

Advances in research of metavirus in inflammatory bowel disease

Dan Gan, Na Liu, Chang-Peng Han, Jiong Wu, Zhuo Feng, Wei Jin, Zhen-Yi Wang

Dan Gan, Na Liu, Chang-Peng Han, Jiong Wu, Zhuo Feng, Wei Jin, Zhen-Yi Wang, Department of Coloproctology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of TCM, Shanghai 200437, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (Youth), No. 81403399; Natural Innovation Program of Shanghai Municipal Education Commission, No. 09YZ127

Correspondence to: Zhen-Yi Wang, Chief Physician, Department of Coloproctology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of TCM, 110 Ganhe Road, Shanghai 200437, China. drxinhua@163.com

Received: 2015-06-04 Revised: 2015-07-29

Accepted: 2015-08-04 Published online: 2015-08-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic relapsing disease of the gastrointestinal tract. Ulcerative colitis and Crohn's disease

are two main forms. With the development of metavirus technique in recent years, the latest research shows that virus is the second largest species in the intestine. The enteric virome may have a direct effect on the intestinal immunological functions, and the intestinal bacteriophages can affect the human gut bacteria and change the enteric internal environment. Therefore, the research focused on the enteric virome may help clarify the aetiological causes of IBD. In this review, we discuss the relationships between intestinal virus, intestinal flora, and the pathogenesis of IBD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metavirus; Intestinal flora; Inflammatory bowel disease

Gan D, Liu N, Han CP, Wu J, Feng Z, Jin W, Wang ZY. Advances in research of metavirus in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(24): 3882-3887 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3882.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3882>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是发生于胃肠道的慢性复发性疾病, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)为两种主要的表现形式。近几年随着宏病毒组学技术的发展, 除了细菌外, 病毒是占第2位的微生物群体, 他不但对肠道免疫有直接影响, 同时肠道病毒(噬菌体)对肠道细菌也有影响。研究人类肠道未知的新病毒、病毒对肠道菌群的作用,

■同行评议者

马赞, 副教授, 副主任医师, 首都医科大学; 杜群, 研究员, 广州中医药大学脾胃研究所; 梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院

可能是解开IBD的关键. 本文以宏病毒组学技术为切入点, 研究IBD患者肠道病毒与肠道菌群的相互作用对IBD的发病的影响机制做一简要综述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 宏病毒组; 肠道菌群; 炎症肠病

核心提示: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是发生于胃肠道的慢性复发性疾病. 近几年随着宏病毒组学技术的发展, 他不但对肠道免疫有直接影响, 同时肠道病毒(噬菌体)对肠道细菌也有影响. 目前认为研究肠道宏病毒组对肠道菌群的作用可能是解开IBD的关键.

干丹, 刘娜, 韩昌鹏, 吴炯, 冯卓, 金炜, 王振宜. 肠道宏病毒组在炎症性肠病研究中的进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(24): 3882-3887 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3882.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i24.3882>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是发生于胃肠道的慢性复发性疾病, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)为两种主要的表现形式, 其致病因素及发病机制至今尚未完全阐明, 近年来流行病学研究^[1]显示我国IBD的发病率呈逐年上升趋势. 但普遍认为IBD是由遗传因素、免疫功能紊乱、肠道屏障功能障碍和肠道菌群改变等多因素所致. 人体胃肠道的微生物被认为是出生后获得的器官, 是人体细胞数的10倍, 他也是一个复杂的生态系统^[2]. 在胃肠道的不同部位, 栖息着不同种类、数量的细菌、病毒, 他们容易受各种因素的影响而发生变化. 目前, IBD发病机制尚不清楚, 因此在治疗上也无统一客观标准. 本文以宏病毒组学技术为切入点, 研究IBD患者肠道病毒与肠道菌群的相互作用对IBD的发病的影响.

1 肠道宏病毒组的提出

对于肠道病毒的研究, 最初从动物病毒开始, Phan等^[3,4]首先发表研究野生鸽子粪便中的病毒的研究, 这项研究初步评估了鸽子粪便中的肠道病毒. Day等^[5]研究禽类的肠道菌群与RNA病毒的关系, 发现家禽肠道病毒中有新的禽类病毒, 但是这些病毒在疾病中扮演的角

色尚未明确; Sasaki等^[6]发现鲟鳇肠道新病毒与人类粪便中的病毒有关; Zhang等^[7]、Ng等^[8]研究发现猫的粪便中有很多新病毒及常见病毒, 这将会对未来动物病毒的致病性研究打下基础; Schmitz等^[9]对非人类灵长目猴免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染的免疫发病机制进行研究, 这种动物模型对于艾滋病免疫发病机制的研究是重要的工具; Handley等^[10]研究致病性猴免疫缺陷病毒感染肠道病毒的非灵长类动物, 发现肠道病毒感染可能导致艾滋病肠下垂有关.

随着20世纪90年代宏基因组学技术的发展, 人类研究环境所有微生物成为了可能. 人们逐渐发现了以往在肠道99%不能通过培养获得的微生物, 并且重视对病毒的研究^[11,12]. 国内专家也开始研究各种病毒, 如: H7亚型禽流感病毒、柯萨奇病毒、肠道病毒71型、埃博拉病毒病、植物病毒、轮状病毒及诺如病毒等^[13-18]. 21世纪之初, 针对IBD的众多研究开始集中于肠道菌群的种类和数量的变化与发病的关系^[19-21]. 国内张艳丽等^[22]、杨海静等^[23]、蒋丽蓉^[24]、刘玉婷等^[25]研究发现肠道菌群的改变可能与IBD的发病相关. 但是, Walker等^[26]通过高通量测序技术, 研究IBD患者肠道病变区黏膜和非病变区黏膜, 发现肠道中菌群失调可能是发病的一个因素, 却不是直接致病的原因. Kump等^[27]通过研究转粪疗法(fecal microbiota transplant, FMT)治疗6例UC患者, 结果显示: 肠道菌群的改变只是导致UC炎性改变和腹泻症状出现, 而并非导致发病的诱因. 总之, 肠道微生物与人体各个系统疾病的关系都十分密切, 但究竟是哪种或者哪一类肠道微生物在人类疾病的发生中起着关键作用, 肠道微生态改变是疾病的始动因素还是疾病发生后引起的改变, 目前仍不明确. 所以是否存在一个连接肠道菌群与IBD的中间环节?

随着宏病毒组技术的发展, 人们发现以往一直被忽略的微生态环境中的病毒, 其实对于肠道有着异乎寻常的直接和间接作用. 肠道病毒在健康和免疫力方面扮演重要角色^[28]. Kernbauer等^[29]、徐超等^[30]、徐凯进等^[31]研究发现肠道病毒对肠道免疫和内环境稳定具有重要作用. 华盛顿大学医学院分别研究了芝加哥、波士顿和英国等地的3组CD或UC患者. 将患者粪便病毒DNA与同一地区健康人进行比

■ 研究前沿

进一步阐明国内外对于IBD患者肠道宏病毒组对肠道菌群作用的研究状况, 对于IBD临床研究有重要指导作用.

■ 相关报道

国外Norman等推测, 噬菌体的来源有两种, 一是炎症性肠病患者肠道内细菌死亡后释放的噬菌体扩散到其他细菌, 也可能是环境中的噬菌体进入肠道, 影响了消化系统或微生物组, 进而引发疾病, 两种机制也可能共同存在.

■ 创新盘点

本文重点综述了IBD患者肠道宏病毒组在疾病研究中的进展, 全面反映了肠道宏病毒组的研究现状, 并且提出了肠道宏病毒组对肠道菌群的作用, 这类综述报告极少。

较并且发现, 与健康人相比, IBD患者消化系统中病毒更加多样化, 说明IBD与病毒多样性升高有关, 病毒可能在这种疾病中起到一定作用, 并提出了病毒组(virome)的概念, 即指人体内的病毒及其基因^[32]。

研究^[32]表明肠道除了细菌外, 病毒是占第2位的微生物群体, 他不但对肠道免疫有直接影响, 同时肠道病毒(噬菌体)对肠道细菌也有影响。肠道微生物之间发生的相互作用是客观存在, 但是由于之前宏病毒组学研究技术水平的局限性, 在研究中知之甚少。

IBD与肠道菌群失调有关, 最新的数据^[33]表明, 肠道病毒组在这些疾病发生中也有着重要的作用。研究人类肠道未知的新病毒或已知的病毒对肠道菌群的作用, 可能是解开IBD诱因的关键, 也是现在研究的热点之一。

2 肠道宏病毒组研究进展

随着肠道基因组学、代谢组学、蛋白组学的不断发展, 肠道微生物越来越受到重视^[34]。人们开始将目光转向人类肠道中体积远远小于细菌, 自身结构中又无细胞核的病毒身上。高通量测序技术的发展已经表明^[35], 人类肠道微生物像一个复杂的社会, 肠道宏病毒组在调节肠道免疫力和体内平衡中起着至关重要的作用。但是病毒的多样性、生命周期、他在肠道栖息地, 以及病毒与其他微生物之间相互作用的机制并不明确。因此进一步了解肠道宏病毒组与肠道菌群之间的相互作用, 探寻IBD是否是肠道宏病毒组对肠道菌群作用的诱因之一, 成为IBD发病机制研究的热点之一。宏病毒组概念的提出, 使得对病毒深入研究成为可能。先进的测序技术已经表明^[36], 细菌不是人体肠道微生物中唯一复杂和重要的群体, 人体肠道宏病毒组才是肠道免疫和炎症发生的重要“调控者”, 他能改变细菌的宿主反应, 也能改变宿主基因和细菌的相互作用, 从而导致疾病的发病。Reyes等^[37]运用宏病毒组学技术研究了一对同卵双生成年女性和其母亲的粪便样本, 并详细地提供了宏病毒组学技术检测人类肠道病毒的方法。结果表明细菌并不是人体肠道中唯一和重要的群体, 病毒同样也存在于人体肠道中。Norman等^[32]的研究表明, IBD粪便病毒多来自于噬菌体(Phage), 这些噬菌体能感染细菌, 并将遗传物质整合到细菌遗传物质

中, 肠道菌群的改变可能是肠道病毒(噬菌体)攻击的结果之一。在Cadwell^[38]对小鼠诺如病毒(norovirus, NORV)的研究, 结果表明肠道中的一种动物病毒, 他可以提供很多的信号, 这已被归因于共生细菌宿主的作用。Maconi等^[39]研究显示巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染的38例IBD患者, 其中UC患者30例, 其中13例接受抗病毒治疗, 结果6 mo和1年随访结果显示, 急性期可能缓解患者病情, 同时对于激素依赖型/难治型患者远期缓解也有一定的疗效。Brodin等^[40]研究210例年龄从8-82岁的健康双胞胎, 采用了204个观察指标, 对于同卵双生子CMV感染研究显示, 一半以上的指标有相关性。这些结果反应了健康人群免疫系统的反应和适应特性。由此, 我们可以推断正常健康人群的免疫系统的改变和塑造, 最大的可能就是人们一生中所面对的众多微生物群体所决定的。Holtz等^[41]使用了宏病毒组学方法来比较澳大利亚墨尔本和北领地两个不同地区的腹泻患儿的肠道中已知导致腹泻的病毒、非致病性肠道病毒、肠溶层不相关病毒、植物病毒和新病毒, 发现鲜为人知的人类肠道病毒组在的肠道疾病发病中可能发挥重要的潜在作用。Wang等^[42]以宏基因组学方法分析IBD患者结肠组织的微生物, 发现病毒和细菌有相互作用。Chow等^[43]根据基因组测序方法检测, 发现病毒多样性, 揭示潜在的病毒与宿主、病毒与细菌的交互作用。

总之, 目前大量的研究发现, 我们之前可能忽略了肠道病毒对IBD的发病机制起着潜在的重要作用。已知的肠道病毒, 如: 噬菌体、诺如病毒、巨细胞病毒、植物病毒等, 或未知的新病毒, 除了对人体免疫产生作用, 可能是导致IBD发生的原因, 也可能是肠道宏病毒组改变肠道菌群, 从而导致IBD的发生, 这已经成为近两年国际上研究的热点之一。

3 结论

随着肠道微生物宏基因组学计划的开展, 人们对肠道微生物有了更深刻的认识, 我们认识到多种因素导致了IBD的发生, 但是肠道病毒在IBD中的作用不容忽视。研究肠道宏病毒组, 这将对IBD的临床治疗和病因病机基础研究提供新的方向。

过去IBD最优治疗方法主要为抗炎药物

和免疫调节药物. Sartor^[44]研究显示抗生素对部分IBD的有效性证明了肠道微生物在IBD发病机制中的作用, 但是益生菌制剂治疗IBD的效果不一, 总体来看, 益生菌治疗UC可能有效, 但是对于CD的治疗效果并不明显, 关于益生菌制剂治疗IBD的效果则有待进一步观察和验证. 现今发展中的治疗方法主要聚焦于肠道免疫反应. 但在过去的十年中, 肠道微生态失调成为了IBD中的研究热点, 因此研究者聚焦于将调节肠道微生态作为IBD治疗方法的研究. 控制肠道微生物群是一个有效的治疗途径^[45-47]. FMT是目前被认为常规抗炎、激素治疗和免疫制剂之后, 基于肠道菌群致病理论提出最有效的一种治疗方法, 即将正常人群肠道粪便菌群提取物转移种植到UC患者的肠道中, 从而对激素依赖型/难治型UC起到治疗作用. 肠道免疫屏障的改变可能是受到未知新病毒的作用, 肠道菌群的改变可能是肠道病毒(噬菌体)攻击的结果. 持续病毒免疫调节会给炎症性疾病带来意想不到的好处^[48-50]. 此外, 病毒常常被用来作为研究基因的载体, 新兴的病毒有可能被用作早期监测IBD发病的标志物. 或许研究新的抗病毒疗法会成为以后治疗方向, 他将有助于调节肠道菌群, 减少患IBD的可能性. 所以IBD的抗病毒疗法也应该逐渐被重视, 但是其病毒种类、生命周期、他在肠道的栖息地, 及其与肠道其他微生物的相互作用、抗病毒治疗的疗程等有待进一步的研究.

4 参考文献

- 1 郑家驹, 史尚华, 郭志荣. 我国炎症性肠病的流行病学研究概况. 中华内科杂志 2009; 48: 344-345
- 2 陈玉霞, 詹学. 肠道菌群与炎症性肠病. 中华临床医师杂志 2014; 8: 1561-1566
- 3 Phan TG, Kapusinszky B, Wang C, Rose RK, Lipton HL, Delwart EL. The fecal viral flora of wild rodents. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1002218 [PMID: 21909269 DOI: 10.1371/journal.ppat.1002218]
- 4 Phan TG, Vo NP, Boros Á, Pankovics P, Reuter G, Li OT, Wang C, Deng X, Poon LL, Delwart E. The viruses of wild pigeon droppings. *PLoS One* 2013; 8: e72787 [PMID: 24023772 DOI: 10.1371/journal.pone.0072787]
- 5 Day JM, Oakley BB, Seal BS, Zsak L. Comparative analysis of the intestinal bacterial and RNA viral communities from sentinel birds placed on selected broiler chicken farms. *PLoS One* 2015; 10: e0117210 [PMID: 25635690 DOI: 10.1371/journal.pone.0117210]
- 6 Sasaki M, Orba Y, Ueno K, Ishii A, Moonga L, Hang'ombe BM, Mweene AS, Ito K, Sawa H. Metagenomic analysis of the shrew enteric virome reveals novel viruses related to human stool-associated viruses. *J Gen Virol* 2015; 96: 440-452 [PMID: 25381053 DOI: 10.1099/vir.0.071209-0]
- 7 Zhang W, Li L, Deng X, Kapusinszky B, Pesavento PA, Delwart E. Faecal virome of cats in an animal shelter. *J Gen Virol* 2014; 95: 2553-2564 [PMID: 25078300 DOI: 10.1099/vir.0.069674-0]
- 8 Ng TF, Mesquita JR, Nascimento MS, Kondov NO, Wong W, Reuter G, Knowles NJ, Vega E, Esona MD, Deng X, Vinjé J, Delwart E. Feline fecal virome reveals novel and prevalent enteric viruses. *Vet Microbiol* 2014; 171: 102-111 [PMID: 24793097 DOI: 10.1016/j.vetmic.2014.04.005]
- 9 Schmitz JE, Koriath-Schmitz B. Immunopathogenesis of simian immunodeficiency virus infection in nonhuman primates. *Curr Opin HIV AIDS* 2013; 8: 273-279 [PMID: 23615117 DOI: 10.1097/COH.0b013e328361cf5b]
- 10 Handley SA, Thackray LB, Zhao G, Presti R, Miller AD, Droit L, Abbink P, Maxfield LF, Kambal A, Duan E, Stanley K, Kramer J, Macri SC, Permar SR, Schmitz JE, Mansfield K, Brenchley JM, Veazey RS, Stappenbeck TS, Wang D, Barouch DH, Virgin HW. Pathogenic simian immunodeficiency virus infection is associated with expansion of the enteric virome. *Cell* 2012; 151: 253-266 [PMID: 23063120 DOI: 10.1016/j.cell.2012.09.024]
- 11 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, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariáz 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]
- 12 Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-214 [PMID: 22699609 DOI: 10.1038/nature11234]
- 13 朱闻斐, 高荣保, 王大燕, 杨磊, 朱云, 舒跃龙. H7N9型禽流感病毒概述. 病毒学报 2013; 29: 245-249
- 14 杨宏志, 朱启镨, 李秀珠, 王晓红, 王建设, 胡家瑜, 唐伟, 崔爱利. 2002年上海儿童手足口病例中肠道病毒71型和柯萨奇病毒A组16型的调查. 中国儿科学杂志 2015; 43: 648-652
- 15 崔爱利, 许文波, 李秀珠, 胡家瑜, 凌华, 唐伟, 杨智宏, 张燕, 陈立, Hiroyuki Shimizu. 肠道病毒71型的RT-PCR诊断及基因特征. 病毒学报 2004; 20: 160-165

应用要点

IBD患者肠道菌群是近几年研究热点, 如果能从宏病毒组的角度阐明宏病毒组对肠道菌群的作用, 将会为IBD的研究方向及临床治疗提供更多的选择.

■名词解释

噬菌体(Phage): 是感染细菌、真菌、放线菌或螺旋体等微生物的病毒的总称, 因部分能引起宿主菌的裂解, 故称为噬菌体。本世纪初在葡萄球菌和志贺菌中首先发现了噬菌体。

- 16 程颖, 刘军, 李昱, 刘翟, 任翔, 施一, 高福, 余宏杰. 埃博拉病毒病: 病原学、致病机制、治疗与疫苗研究进展. *科学通报* 2014; 59: 2289-2899
- 17 洪健, 陈集双, 周雪平, 李德葆. 植物病毒的电镜诊断. *电子显微学报* 1999; 18: 274-289
- 18 何雅青, 胡春凌, 汪朝晖, 张海龙, 杨洪, 姚相杰, 洗慧霞, 阳帆. 液相芯片检测轮状病毒和诺如病毒方法的建立. *中国病毒病杂志* 2011; 1: 376-381
- 19 Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature* 2012; 486: 215-221 [PMID: 22699610 DOI: 10.1038/nature11209]
- 20 Yatsunencko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486: 222-227 [PMID: 22699611 DOI: 10.1038/nature11053]
- 21 Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, Harris HM, Coakley M, Lakshminarayanan B, O'Sullivan O, Fitzgerald GF, Deane J, O'Connor M, Harnedy N, O'Connor K, O'Mahony D, van Sinderen D, Wallace M, Brennan L, Stanton C, Marchesi JR, Fitzgerald AP, Shanahan F, Hill C, Ross RP, O'Toole PW. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012; 488: 178-184 [PMID: 22797518 DOI: 10.1038/nature11319]
- 22 张艳丽, 刘新风, 于秀娟, 郭爱萍, 邹熊, 张欣. 炎症性肠病患者肠道菌群变化及其与炎性因子的相关性. *山东医药* 2015; 55: 79-80
- 23 杨海静, 钟良. 炎症性肠病的肠道菌群变化. *国际消化杂志* 2013; 33: 124-127
- 24 蒋丽蓉. 肠道菌群与炎症性肠病. *临床儿科杂志* 2011; 29: 906-909
- 25 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: 2802-2807
- 26 Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, Brostoff J, Parkhill J, Dougan G, Petrovska L. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol* 2011; 11: 7 [PMID: 21219646 DOI: 10.1186/1471-2180-11-7]
- 27 Kump PK, Gröchenig HP, Lackner S, Trajanoski S, Reich G, Hoffmann KM, Deutschmann A, Wenzl HH, Petritsch W, Krejs GJ, Gorkiewicz G, Högenauer C. Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2155-2165 [PMID: 23899544 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829ea325]
- 28 Xu GJ, Kula T, Xu Q, Li MZ, Vernon SD, Ndung'u T, Ruxrungtham K, Sanchez J, Brander C, Chung RT, O'Connor KC, Walker B, Larman HB, Elledge SJ. Viral immunology. Comprehensive serological profiling of human populations using a synthetic human virome. *Science* 2015; 348: aaa0698 [PMID: 26045439 DOI: 10.1126/science.aaa0698]
- 29 Kernbauer E, Ding Y, Cadwell K. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature* 2014; 516: 94-98 [PMID: 25409145 DOI: 10.1038/nature13960]
- 30 徐超, 宋海峰, 王光陆. 炎症性肠病肠道免疫学的研究进展. *中国普外基础与临床杂志* 2011; 18: 1122-1126
- 31 徐凯进, 李兰娟. 肠道正常菌群与肠道免疫. *国外医学(流行病学·传染病学分册)* 2005; 32: 181-183
- 32 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]
- 33 Kährström CT. Antimicrobials: a new drug for resistant bugs. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13: 126-127 [PMID: 25597305 DOI: 10.1038/nrmicro3429]
- 34 郭慧玲, 邵玉宇, 孟和毕力格, 张和平. 肠道菌群与疾病关系的研究进展. *微生物学通报* 2015; 42: 400-410
- 35 Focà A, Liberto MC, Quirino A, Marascio N, Zicca E, Pavia G. Gut inflammation and immunity: what is the role of the human gut virome? *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 326032 [PMID: 25944980 DOI: 10.1155/2015/326032]
- 36 Norman JM, Handley SA, Virgin HW. Kingdom-agnostic metagenomics and the importance of complete characterization of enteric microbial communities. *Gastroenterology* 2014; 146: 1459-1469 [PMID: 24508599 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.001]
- 37 Reyes A, Haynes M, Hanson N, Angly FE, Heath AC, Rohwer F, Gordon JI. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature* 2010; 466: 334-338 [PMID: 20631792 DOI: 10.1038/nature09199]
- 38 Cadwell K. Expanding the role of the virome: commensalism in the gut. *J Virol* 2015; 89: 1951-1953 [PMID: 25505079 DOI: 10.1128/JVI.02966-14]
- 39 Maconi G, Lombardini M, Furfaro F, Bezzio C, Zerbi P, Ardizzone S. Long-term outcome of inflammatory bowel diseases with cytomegalovirus colitis: effect of antiviral treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1146-1151 [PMID: 25089547 DOI: 10.1097/MEG.000000000000175]
- 40 Brodin P, Jojic V, Gao T, Bhattacharya S, Angel CJ, Furman D, Shen-Orr S, Dekker CL, Swan GE, Butte AJ, Maecker HT, Davis MM. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. *Cell* 2015; 160: 37-47 [PMID: 25594173 DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.020]
- 41 Holtz LR, Cao S, Zhao G, Bauer IK, Denno DM, Klein EJ, Antonio M, Stine OC, Snelling TL, Kirkwood CD, Wang D. Geographic variation in the eukaryotic virome of human diarrhea. *Virology* 2014; 468-470: 556-564 [PMID: 25262473 DOI: 10.1016/j.virol.2014.09.012]
- 42 Wang W, Jovel J, Halloran B, Wine E, Patterson J, Ford G, O'Keefe S, Meng B, Song D, Zhang Y, Tian Z, Wasilenko ST, Rahbari M, Reza S, Mitchell T, Jordan T, Carpenter E, Madsen K, Fedorak R, Dielemann LA, Ka-Shu Wong G, Mason AL. Metagenomic analysis of microbiome in colon tissue from subjects with inflammatory bowel diseases reveals interplay of viruses and bacteria.

- Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1419-1427 [PMID: 25939040 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000344]
- 43 Chow CE, Winget DM, White RA, Hallam SJ, Suttle CA. Combining genomic sequencing methods to explore viral diversity and reveal potential virus-host interactions. *Front Microbiol* 2015; 6: 265 [PMID: 25914678 DOI: 10.3389/fmicb.2015.00265]
- 44 Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126: 1620-1633 [PMID: 15168372]
- 45 Sheehan D, Moran C, Shanahan F. The microbiota in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2015; 50: 495-507 [PMID: 25808229 DOI: 10.1007/s00535-015-1064-1]
- 46 张雪侠, 苗明三. 机体肠道免疫和药物调节. *中医学报* 2012; 27: 766-769
- 47 陈小林, 任宏宇. 肠道微生物群组与肠道免疫的关系. *胃肠病学和肝病学杂志* 2014; 23: 1245-1248
- 48 Cadwell K. The virome in host health and disease. *Immunity* 2015; 42: 805-813 [PMID: 25992857 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.05.003]
- 49 田亮, 傅颖璐, 谢勇. 青藤碱对炎症性肠病中肠道免疫炎症影响的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1494-1499
- 50 王芳, 赵海英, 张澍田. 营养治疗对溃疡性结肠炎肠道免疫屏障的疗效. *胃肠病学和肝病学杂志* 2009; 18: 83-86

同行评价

本文对宏病毒组学这一生命科学前沿进行综述, 思路清晰, 文献可靠, 有新颖性, 对相关工作者有一定的参考价值.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, 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

