

肠道菌群参与炎症性肠病发病机制研究新进展

张静之, 包春辉, 施征, 翁志军, 王晓梅, 吴璐一, 吴焕淦

张静之, 吴璐一, 上海中医药大学 上海市 201203

包春辉, 施征, 翁志军, 王晓梅, 吴焕淦, 上海市针灸经络研究所 上海市 200030

吴璐一, 上海市气功研究所 上海市 200030

张静之, 在读硕士, 主要从事针灸治疗胃肠疾病的研究。

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, Nos. 2009CB522900, 2015CB554500; 国家自然科学基金资助项目, No. 81503656, 81303033, 81473758; 上海高校高峰学科基金资助项目; 上海市卫生局中医药科研基金资助项目, No. 2014LQ065A; 上海市教育委员会科研创新基金资助项目, No. 2014YZ052.

作者贡献分布: 本文综述由张静之完成; 包春辉参与了修改; 资料收集及分析由张静之、包春辉及翁志军完成; 资料筛选由王晓梅与吴璐一完成; 吴焕淦与施征负责审核。

通讯作者: 吴焕淦, 教授, 200030, 上海市徐汇区宛平南路650号, 上海市针灸经络研究所. wuhuangan@126.com
电话: 021-64644238

收稿日期: 2016-08-29

修回日期: 2016-09-14

接受日期: 2016-09-25

在线出版日期: 2016-11-28

Role of intestinal microbiota in pathogenesis of inflammatory bowel disease

Jing-Zhi Zhang, Chun-Hui Bao, Zheng Shi, Zhi-Jun Weng, Xiao-Mei Wang, Lu-Yi Wu, Huan-Gan Wu

Jing-Zhi Zhang, Lu-Yi Wu, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Chun-Hui Bao, Zheng Shi, Zhi-Jun Weng, Xiao-Mei Wang, Huan-Gan Wu, Shanghai Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai 200030, China

Lu-Yi Wu, Shanghai Qigong Research Institute, Shanghai 200030, China

Supported by: National Basic Research Program

of China (973 Program), Nos. 2009CB522900 and 2015CB554500; National Natural Science Foundation of China, Nos. 81503656, 81303033 and 81473758; the Peak Subject of University-Funded Projects in Shanghai; Scientific Research Fund of Traditional Chinese Medicine of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, No. 2014LQ065A; Scientific Research Innovation Project of Shanghai Municipal Education Commission, No. 2014YZ052.

Correspondence to: Huan-Gan Wu, Professor, Shanghai Institute of Acupuncture and Meridian, 650 Wanping South Road, Shanghai 200030, China. wuhuangan@126.com

Received: 2016-08-29

Revised: 2016-09-14

Accepted: 2016-09-25

Published online: 2016-11-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is characterized by chronic non-specific inflammation of the intestinal tract, and it easily relapses. The pathogenesis of IBD is not fully clear up to now. Intestinal microbiota has been confirmed to play an important role in the development and activation of the intestinal immune system. The changes of intestinal microbiota may induce or aggravate IBD, and regulating intestinal microbiota may have positive effects on the treatment of IBD. This article will discuss the relationship between intestinal microbiota and IBD.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Intestinal microbiota; Microbial ecological agent; Fecal microbiota transplantation

Zhang JZ, Bao CH, Shi Z, Weng ZJ, Wang XM, Wu LY,

■背景资料

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的发病机制尚待阐明, 肠道菌群失调引起自体免疫反应诱发或加重肠道炎症等方面的机制研究日益成为研究热点。目前临床运用多种调节肠道菌群的方式抑制和缓解IBD炎症及并发症的发生, 多项研究显示这种治疗手段具有一定临床疗效。

■同行评议者

迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科; 阴颖宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

■ 研究前沿

多项研究发现, IBD患者的肠道菌群构成及代谢较正常人群相比, 菌群多样性减少, 稳定性降低, 其中尤以克罗恩病患者表现更明显. 但目前尚未筛选出特异性菌株和IBD患者肠道菌群的特异性变化, 其对肠道内环境的影响和临床运用还有待进一步研究.

Wu HG. Role of intestinal microbiota in pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(33): 4505-4513 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4505.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i33.4505>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性反复发作的肠道炎症性疾病, 其发病机制尚不明确. 肠道菌群已被证实对肠道免疫系统的发育和激活具有重要作用, 肠道菌群变化可能诱发或加重IBD, 而调节肠道菌群对治疗IBD具有一定的积极作用, 本文就目前肠道菌群与IBD之间关系的研究进展作一综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 炎症性肠病; 微生态制剂; 肠道菌群移植

核心提要: 肠道菌群及其变化与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)之间的发展变化关系日渐成为研究热点. 调节肠道菌群结构, 抑制和缓解肠道炎症, 重建肠道免疫稳态成为治疗IBD的一种新方式, 但目前在筛选特异性菌株并明确其对肠道内环境的影响以及临床疗效等方面尚存在诸多问题.

张静之, 包春辉, 施征, 翁志军, 王晓梅, 吴璐一, 吴焯淦. 肠道菌群参与炎症性肠病发病机制研究新进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(33): 4505-4513 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4505.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i33.4505>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性反复发作的炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 流行病学研究^[1,2]发现IBD在北美和北欧地区的发病率较高, 但近年来亚太地区发生率逐步上升, 其中中国成为亚洲发病率较高的国家之一. IBD好发于青壮年, 平均发病年龄39岁, 且多发于男性(占59%)^[2]. IBD作为一种迁延不愈的慢性难治性疾病, 其发病机制尚不明确, 目前普遍认为是由遗传、环境、肠道菌群和免疫应答等多种因素相互作用所致^[3]. 肠道菌群的存在对肠道免疫系统的发育和激活具有重要作用, 肠道菌群失调能

造成免疫失衡. 研究^[4-6]表明, IBD患者中肠道细菌生物多样性明显降低, 其肠黏膜更容易受到细菌的侵犯, 肠道有害菌群的增加会导致肠道的内环境紊乱, 影响病情的进展和加重. IBD患者肠道菌群的构成及代谢在各病程发展阶段中的变化有明显差异, 说明IBD患者的肠道菌群构成十分不稳定. 肠道菌群及其变化与IBD之间的关系是当前的研究热点, 已有文献针对肠道菌群与IBD的关系进行了报道^[7,8], 而随着近年来该领域研究的不断深入, 有必要引入最新的研究成果更好地阐释两者的关系. 因此, 本文就近年来该领域的研究进展作一综述.

1 正常人肠道菌群

人体肠道存在由细菌、真菌、病毒、寄生虫及其他真核生物等组成的庞大而复杂的微生物群落, 其中肠道菌群的主要功能是代谢、保护和营养, 帮助消化和营养的吸收, 生产有益的化合物, 如短链脂肪酸, 作为对病原体的一个障碍, 产生免疫反应, 影响肠道上皮细胞的分化和增殖和肠道免疫系统的发展^[9]. 目前研究^[10]得知, 正常人体中的肠道菌群中厌氧菌的数量比兼性厌氧菌和需氧菌多2到3个数量级, 由此可分为主要菌群和次要菌群. 主要菌群数量在(10^7 - 10^8)/g以上, 主要为原籍菌或称为常驻菌, 包括优杆菌、拟杆菌、双歧杆菌等菌属; 次要菌群在(10^7 - 10^8)/g以下, 主要为外籍菌或称过路菌, 包括链球菌、肠球菌、大肠杆菌和乳杆菌等菌属^[11]. 而从与宿主之间的关系可将肠道菌群大致可分为三类: 第一类为与宿主共生的生理性细菌, 多为专性厌氧菌, 是肠道的优势菌群(如类杆菌属、双歧杆菌属、乳酸杆菌属、柔嫩梭菌属、球形梭菌属和肠菌属等), 具有营养及免疫调节作用; 第二类是与宿主共栖的条件致病菌, 主要为兼性需氧菌(包括肠球菌和肠杆菌等), 是肠道非优势菌群, 当肠道菌群紊乱或不平衡时对人体有害; 最后一类为病原菌, 大多是过路菌, 长期定植的机会相比前两者少, 一般情况下并无影响, 但是一旦数量超出正常范围则会致病, 因此也称为潜在致病菌属, 比如: 变形杆菌和假单胞菌等.

2 IBD区别于正常人的肠道菌群变化

肠道菌群的组成变化受年龄、性别、饮食、个人的地理起源等环境因素及药物刺激(如抗

生素的使用)等方面的影响. 多项研究^[12,13]发现, IBD患者的肠道菌群构成及代谢较正常人群相比, 菌群多样性减少, 稳定性降低, 这些变化对肠道炎症的发生有重大意义, 其中尤以CD患者表现更明显.

2.1 UC患者的肠道菌群变化 UC患者已被证实其肠道菌群失调、菌群多样性降低^[14]. Tyler等^[15]、Michail等^[16]研究观察到较正常人群相比, UC患者肠道黏膜上拟杆菌门及厚壁菌门(以梭菌纲为主)的细菌数量明显降低, 变形菌门细菌数量明显增加. Rajilić-Stojanović等^[17]、Yukawa等^[18]、Day等^[19]观察到UC患者肠道内酵母菌属、肠球菌属、拟杆菌属、消化球菌属及梭菌属的数量显著增加, 双歧杆菌属、乳杆菌属、真杆菌的数量显著下降. 此外, 牛敏等^[20]发现变形杆菌属、克雷白杆菌属、阴沟肠杆菌、肠球菌属和溶血性链球菌等条件致病菌在UC患者中的优势生长率明显高于正常对照组, 其中变形杆菌属最高, 与之前结果相一致. 宋军民等^[21]、张婷等^[22]分别观察121例和116例UC病例, 得出了双歧杆菌属、乳杆菌属数量明显增加, 与之前的结论相悖. Biedermann等^[23]、翟华珍等^[24]在研究中检测UC肠道菌群, 其中肠球菌、酵母菌、小梭菌、肠杆菌及梭杆菌显著升高, 而消化球菌、拟杆菌、双歧杆菌、乳杆菌及真杆菌显著下降, 与之前的结论也不相一致.

此外, UC患者在不同病程肠道菌群的表现也不尽相同. Komanduri等^[25]、梁淑文等^[26]研究发现活动期UC患者较缓解期患者乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌及消化球菌的菌群数量显著减少, 大肠杆菌、肠球菌和小梭菌菌群数量显著增加; 缓解期UC患者与健康人相比较, 拟杆菌菌群数量降低明显.

由此可见, 国内外研究均证实了UC患者的肠道菌群与正常人的存在显著差异, 肠道菌群失调, 主要体现在优势菌数量减少. 但由于样本采集方法、检测手段及人种地域差异等因素的影响, 目前国内外针对UC患者肠道菌群变化的结果仍存较大差异, 各菌属的变化结果并不完全一致. 就目前的研究结果, 可以得出的一致观点认为UC患者肠道中肠杆菌、肠球菌、酵母菌及小梭菌数量增加, 梭菌、双歧杆菌、乳杆菌和真杆菌数量减少.

2.2 CD患者的肠道菌群变化 研究^[12]发现, 相比

UC患者, CD患者的肠道菌群构成与正常人的差异更明显, 其主要表现在厚壁菌门数量减少, 拟杆菌门及变形菌门(以肠杆菌属为主)数量增加. Rajca等^[27]研究发现CD患者肠道菌群中厚壁菌门中的球形梭菌属、梭状芽胞杆菌属、普拉梭菌属数量明显降低. Gevers等^[28]研究发现CD患者肠杆菌属、巴斯德菌属、韦荣球菌属和梭杆菌属数量增加, 而丹毒丝菌属、拟杆菌属和梭菌属减少. De Cruz等^[29]观察了复发的CD患者6 mo内的肠道菌群变化, 研究发现, 肠球菌属、拟杆菌属、肠杆菌属及消化球菌属的数量明显增加, 而乳杆菌属、双歧杆菌属、梭菌属、真杆菌属的数量显著下降. 然而翟华珍等^[24]的研究结果显示消化球菌和拟杆菌显著下降, 与之前的研究结果结论相悖. 可见CD患者肠道菌群的变化结论尚不一致.

Morgan等^[30]学者从CD疾病活动性来研究肠道微生物, 研究发现活动期CD患者肠杆菌和酵母菌增加, 双歧杆菌和乳杆菌下降, 而缓解期的CD患者双歧杆菌有回升, 但仍明显低于正常人, 并得出大肠杆菌/志贺氏杆菌比值与肠道炎症水平呈正相关的结论. Chassaing等^[31]学者提出菌群分析所得的梭状芽胞杆菌/大肠杆菌的比值可用于评价CD患者菌群失调的水平, 从而来判断CD患者的疾病活动程度. CD患者肠道菌群的组成在疾病不同时期存在差异, 不同的病变部位也存在明显差异. Willing等^[32]则从CD不同亚型间肠道菌群结构差异的角度进行研究, 发现回肠型相较结肠型CD患者柔嫩梭菌属及罗斯氏菌属的菌群数量明显减少甚至消失, 肠杆菌属和瘤胃球菌属的菌群数量明显增加.

以上均提示CD患者存在肠道菌群失调, 主要表现为: 优势菌群(如双歧杆菌属、乳酸杆菌属、柔嫩梭菌属、球形梭菌属等)数量减少与条件致病菌(如肠球菌、肠杆菌等)的过度增加, 且活动期患者较缓解期患者肠道菌群失调现象更为明显. 此外, 结肠型与回肠型的CD患者之间肠道菌群结构有明显差异.

3 肠道菌群失调对IBD的影响

3.1 肠道菌群失调可能激发肠道炎症 虽然IBD的病因尚不甚明确, 但众多研究^[33,34]证实, 肠道菌群稳定性的改变、肠道易感性以及肠黏膜免疫异常等因素共同促使了IBD的发生.

■ 相关报道

美国哈佛大学、麻省理工学院博德研究所的Wlodarska等学者对IBD中微生物与宿主之间的相互作用关系进行了较为系统的阐述, 文章发表在*Cell Host & Microbe*上.

■ 创新盘点

本文总结了正常人与IBD患者间肠道菌群的差异、肠道菌群与IBD发病的关系, 同时阐述了遗传、免疫等因素与肠道菌群互相作用的机制, 介绍了目前纠正IBD患者肠道菌群失调的方法, 对了解IBD和肠道菌群失调的研究现状具有一定的临床参考价值。

在饲养动物模型的实验中, Kobayashi等^[35]发现在无菌环境下饲养的动物模型不会发生肠道炎症, 而进入普通或清洁级环境下饲养的动物模型很快就能被诱发出肠道炎症。这与早期实验^[36,37]在无菌条件下无法诱发肠道炎症性变化的结论一致。而且, IBD患者炎症改变最严重的部位恰好大多集中于肠道菌群定植数量最多的部位, 这更进一步说明了肠道菌群的改变与肠道炎症的高度关联性^[38]。

Frank等^[39]研究得出携带与CD发病密切相关的主要易感基因—*NOD2*和*ATG16L1*突变基因的患者, 相比不携带该两种基因的患者, 肠道菌群组成明显不同, *NOD2*和*ATG16L1*突变基因的患者肠道内优势菌群柔嫩梭菌属及埃希氏杆菌属比例明显降低, 且发生肠道炎症反应的风险显著升高。Damman等^[40]、Toumi等^[41]、Nakanishi等^[42]研究认为, 肠道菌群及其代谢物可以作为抗原持续刺激肠上皮细胞, 使肠黏膜屏障的完整性遭到破坏, 继而影响到定植于肠道的微生物稳定性, 使肠道条件致病菌和优势菌在肠道菌群中的比例发生改变, 从而引起自体免疫反应诱发IBD。Ghaisas等^[43]学者认为肠道菌群失调会造成巨大的肠道微生物代谢功能的改变诱发肠道炎症。Carroll等^[44]认为在一定条件下, 细菌蛋白酶可能转变为有害因子, 使肠道黏膜的通透性增加从而导致肠道炎症的发生或加重。肠道黏膜对正常菌群的耐受性降低引起过激反应亦会引起肠道炎症的发生^[45]。

3.2 肠道菌群对宿主肠道免疫反应的影响

目前认为固有免疫应答和适应性免疫应答在IBD中扮演非常重要的角色, 肠道黏膜对有益菌形成耐受同时快速有效地清除致病菌, 均需要细菌表面抗原或菌群代谢产物激活免疫细胞而发挥作用。

Lahiri等^[46]研究发现, 持续刺激细胞内模式识别受体NOD2能够一定程度上起到增加细胞自噬以及清除细菌的作用。模式识别受体信号通路不但能够参与调节体内共生菌平衡和上皮细胞增殖, 还能诱导病原菌入侵时的炎症反应。肠道黏膜固有层中包括巨噬细胞、树突细胞以及非免疫性细胞(肠上皮细胞、成纤维细胞等), 他们能够识别细菌和受体成分, 例如跨膜Toll样受体识别细菌脂多糖等成分激活胞内级联效应, 通过MyD88-依赖或非依赖途径, 发挥免疫监视作用^[47]。T细胞的异常活化可导

致细胞因子和趋化因子大量释放, 在放大炎症效应过程中发挥重要作用。其中调节性T细胞(Treg)细胞能够抑制Th0细胞的增殖分化、转化生长因子- β 水平, 同时产生抗炎因子白介素(interleukin, IL)-10, 维持肠黏膜屏障的平衡与稳定^[48]。Poniedziałek等^[49]在研究中证实CD患者Treg细胞凋亡比例较正常人群显著增加, 并有研究^[50]证实拟杆菌属和梭状芽胞杆菌属可以诱导Treg细胞的扩张。Gálvez等^[51]、Serriari等^[52]研究发现大量Th17细胞浸润IBD患者的肠黏膜固有层, 产生促炎因子IL-17A。Hundorfean等^[53]、Spadoni等^[54]同样证实, Th17/Treg的失衡参与了IBD的发生和发展。说明细菌表面抗原或菌群代谢产物会直接改变Treg、Th17等细胞从而影响肠道免疫系统。

大量研究证实, 肠道菌群与宿主防御反应之间的动态平衡在IBD的发生和发展中起关键作用。正常情况下, 肠黏膜对肠道内正常菌群处于免疫耐受状态, 当肠道菌群失调时, 肠道免疫系统对肠道内菌群的耐受被打破, 大量的细菌的移位及抗原持续刺激导致肠道黏膜免疫系统被激活, 肠黏膜细胞免疫反应亢进如Th17的异常激活引起Th17/Treg的失衡导致肠道免疫稳态的破坏, 直接参与IBD的发病。

4 纠正IBD患者肠道菌群失调的方法

4.1 抗生素

抗生素作为抑制和杀灭致病微生物的药物在临床治疗IBD中得到较为广泛运用。抗生素可以通过抑制有害菌从而促进优势菌生长达到减轻症状、缓解炎症、防止复发^[55]。甲硝唑和环丙沙星最常运用于CD的治疗, 能够抑制肠杆菌等厌氧菌, Herfarth等^[56]研究表明甲硝唑和环丙沙星能有效改善活动期的结肠型和回结肠型CD患者的炎症反应, 改善腹泻、腹痛等症状。甲硝唑同时还能改善CD患者的肛周病变^[57]。利福昔明同样能够改善IBD患者的症状^[58,59]。

然而抗生素治疗容易出现不良反应, 如甲硝唑可能引起神经损伤, 环丙沙星、利福昔明可能引发难辨梭状芽胞杆菌感染^[60]。可见抗生素长期使用, 患者多不能耐受, 临床应用存在很大的局限性。

4.2 微生态制剂

微生态制剂(microbial ecological agent, MEA)是指活微生物口服后影响并改变肠道微环境, 是人体自有的、对宿

主无致病性的、可定植于肠道并繁殖的、具有抗菌作用、可调节免疫并对宿主代谢活动产生影响的多种微生物。MEA包括益生菌、益生元以及合生元, 其中合生元是将益生菌和益生元以一定比例混合制成的生物制剂, 他可发挥益生菌活性, 也可增强益生菌活性, 使益生菌的作用更显著^[61]。当前临床常用制剂包括双歧杆菌、乳酸杆菌、乳果糖等。Tursi等^[62]、Miele等^[63]在临床上给UC患者服用益生菌制剂VSL#3, 症状较安慰剂组明显缓解且UC活动指数明显降低。Steed等^[64]给35例活动期CD患者服用双歧杆菌制剂, 结果显示: CD活动指数明显下降、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)含量显著降低。钟世顺等^[65]研究认为, 双歧杆菌分泌型黏附素可改善肠道菌群失衡, 保护肠黏膜屏障功能。Dotan等^[66]、Lammers等^[67]在运用益生菌治疗UC的回顾性研究中发现, 患者体内促炎性细胞因子、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、TNF- α 以及IL-12均下降, 且益生菌可影响致病菌对于肠黏膜的黏附, 病变黏膜的IL-1 β 、IL-8以及IFN- γ 的mRNA明显下降, 从而提示益生菌对于病变黏膜免疫反应存在调节作用, 降低了促炎性细胞因子的合成与释放。通过大量实验证实, MEA能够起到提升肠道屏障的功能、调节免疫以及帮助IBD患者营养吸收的作用, 还涉及增强巨噬细胞吞噬能力及IgA的分泌等作用。

但是不同种类的MEA对细胞因子的调节作用不同, 目前没有相关文献对不同种类MEA治疗UC或CD的疗效评价, 所以如何有效运用各种MEA纠正IBD患者肠道菌群失调达到治疗效果还有待研究。

4.3 肠道菌群移植 肠道菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是向患者肠道移植健康人群肠道菌, 改善IBD患者肠道菌群失调, 重建正常微生态的治疗方式^[68,69]。有临床研究^[70]通过系统回顾(17个研究包括41例UC及CD患者), 经FMT治疗可以使63%的活动期IBD患者临床缓解, 76%的患者可停用IBD相关药物, 而且消化道症状改善。Colman等^[71]对18项研究(包含122例IBD患者: UC患者79例、CD患者39例、未分类患者4例)进行系统评价, 随访结果发现, FMT治疗可以使IBD临床缓解率达到45%。

然而, FMT在治疗IBD的过程中, 其缓解

症状的疗效维持时间个体之间差异性很大。有研究^[40]表明随访的9例IBD患者中疾病缓解的持续时间从3 mo到13年不等。Gough等^[72]、Khoruts等^[73]提出, 在应用FMT治疗IBD时需要反复多次输入粪便, 才能获得长期的疾病缓解且在治疗过程中要注意捐赠者必须进行传播疾病的筛查。FMT可以通过结合胃管或鼻饲管、胃镜检查、结肠镜检查、乙状结肠镜检查或灌肠等途径进行给药^[74], 然而选择给药途径是因人而异的, 需要量身定制, 还需要更深入和规范的研究来确定最佳的给药途径及治疗频率。目前FMT治疗IBD还存在尚不能确定哪些健康人群的肠道菌群适合进行FMT术的问题, 且操作非常繁琐复杂, 远期疗效尚不明确。

5 结论

目前的研究结果提示IBD患者的肠道菌群结构及其多样性较正常人有明显差异, 目前一致的研究结论为IBD患者肠道内厚壁菌门及拟杆菌门的数量明显降低, 但由于分析方法、实验设计、研究对象(包括地理、基因和与年龄等)的差异, 并未明确地找出具有特异性的致病菌或是有明确变化特征的肠道菌群菌属。虽然尚不清楚这种变化是导致IBD的诱发因素还是肠道发生炎症导致的病理变化结果, 但可以明确的是肠道菌群失调(包括优势菌的减少及条件致病菌的增加)会造成肠道内环境的紊乱, 肠道免疫系统对肠道内菌群的耐受被打破, 导致肠道免疫稳态的破坏, 引起自体免疫反应诱发或加重肠道炎症。由此可见, 肠道菌群在IBD中扮演着重要角色。现在临床上主要通过MEA和FMT两种方式纠正IBD患者的肠道菌群失调从而抑制和缓解IBD炎症及并发症的发生。但是IBD患者肠道菌群失调各不相同, 目前临床上使用的MEA无法有针对性地纠正不同情况的肠道菌群失调, 故MEA多运用于缓解期的一级、二级预防。FMT在治疗IBD的过程中, 因其操作繁琐, 没有统一的标准化治疗方案, 并且个体之间疗效维持时间差异大, 亦没有得到广泛运用。

在今后的研究中, 伴随基因测序技术的不断发展, 需要不断深入地研究肠道菌群各菌种的变化, 筛选出不同类型的IBD患者密切相关的特异性菌株, 明确该特异性菌株对肠道内环境的影响以及临床疗效, 研发出新的MEA、制定

应用要点

本文不但总结了肠道菌群作为可能的致病因素与IBD之间的关系, 还阐述了遗传、免疫等因素与肠道菌群相互作用机制的研究, 综述了纠正IBD患者肠道菌群失调的临床应用进展及存在的问题, 对该领域的研究具有一定的参考意义。

■名词解释

微生态制剂 (MEA): 指活微生物口服后影响并改变肠道微环境, 是人体自有的、对宿主无致病性的、可定植于肠道并繁殖的、具有抗菌作用、可调节免疫并对宿主代谢活动产生影响的多微生物。

统一FMT操作标准, 发展并优化调节肠道菌群的治疗手段, 以期为IBD的治疗带来新的希望。

6 参考文献

- Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis* 2010; 11: 134-147 [PMID: 20579217 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00429.x]
- 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, Mufeeena MN, 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 JJ, Chan FK. 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]
- Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-99 [PMID: 24415861 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91]
- Wlodarska M, Kostic AD, Xavier RJ. An integrative view of microbiome-host interactions in inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 577-591 [PMID: 25974300 DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.008]
- Stephani J, Radulovic K, Niess JH. Gut microbiota, probiotics and inflammatory bowel disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2011; 59: 161-177 [PMID: 21445715 DOI: 10.1007/s00005-011-0122-5]
- Cucchiara S, Stronati L, Aloï M. Interactions between intestinal microbiota and innate immune system in pediatric inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 Suppl: S64-S66 [PMID: 22955361 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826a857f]
- 张静, 韩英, 王继恒. 炎症性肠病与肠道细菌研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1406-1410
- 白爱平. 炎症性肠病发病机制的微生物因素. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 645-649
- Ponnusamy K, Choi JN, Kim J, Lee SY, Lee CH. Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces. *J Med Microbiol* 2011; 60: 817-827 [PMID: 21330412 DOI: 10.1099/jmm.0.028126-0]
- Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 227-238 [PMID: 23435359 DOI: 10.1038/nrmicro2974]
- 谭蓓, 钱家鸣. 炎症性肠病与肠道菌群. *中华内科杂志* 2015; 54: 399-402
- Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, Parkes GC, Hudspeth 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]
- Lee D, Albenberg L, Compher C, Baldassano

- R, Piccoli D, Lewis JD, Wu GD. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2015; 148: 1087-1106 [PMID: 25597840 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.007]
- Batista D, Raffals L. Role of intestinal bacteria in the pathogenesis of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1481-1486 [PMID: 25046009 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000055]
- Tyler AD, Knox N, Kabachiev B, Milgrom R, Kirsch R, Cohen Z, McLeod RS, Guttman DS, Krause DO, Silverberg MS. Characterization of the gut-associated microbiome in inflammatory pouch complications following ileal pouch-anal anastomosis. *PLoS One* 2013; 8: e66934 [PMID: 24086242 DOI: 10.1371/journal.pone.0066934]
- Michail S, Durbin M, Turner D, Griffiths AM, Mack DR, Hyams J, Leleiko N, Kenche H, Stolfi A, Wine E. Alterations in the gut microbiome of children with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1799-1808 [PMID: 22170749 DOI: 10.1002/ibd.22860]
- 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]
- Yukawa T, Ohkusa T, Shibuya T, Tsukinaga S, Mitobe J, Takakura K, Takahara A, Odahara S, Matsudaira H, Nagatsuma K, Kitahara T, Kajihara M, Uchiyama K, Arakawa H, Koido S, Tajiri H. Nested culture method improves detection of *Fusobacterium* from stool in patients with ulcerative colitis. *Jpn J Infect Dis* 2013; 66: 109-114 [PMID: 23514906 DOI: 10.7883/yoken.66.109]
- Day AS. Inflammatory Bowel Disease and the Intestinal Microbiota. *J Pediatr Biochem* 2015; 5: 60-64 [DOI: 10.1055/s-0035-1564576]
- 牛敏, 邵天波, 陈瑞春, 杜艳. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群分析和细菌毒素基因检测. *郑州大学学报(医学版)* 2015; 4: 514-518
- 宋军民, 杨超, 常远, 夏坤崧, 王朝杰. 炎症性肠病患者肠道菌群变化与发病关系研究. *中华医院感染学杂志* 2015; 25: 3425-3427
- 张婷, 陈烨, 王中秋, 周有连, 张绍衡, 王浦, 谢珊, 姜泊. 炎症性肠病患者肠道菌群结构的变化及其与炎性指标的关系. *南方医科大学学报* 2013; 33: 1474-1477
- Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 151-167 [PMID: 25563215 DOI: 10.1007/s00431-014-2476-2]
- 翟华珍, 周有连. 炎症性肠病患者肠道菌群变化及其与炎性指标的关系. *实用临床医药杂志* 2014; 18: 43-46
- Komanduri S, Gillevet PM, Sikaroodi M, Mutlu E, Keshavarzian A. Dysbiosis in pouchitis: evidence of unique microfloral patterns in pouch inflammation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 352-360 [PMID: 17368235 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.01.001]
- 梁淑文, 王晓英, 屈昌民, 曹艳菊, 李连勇, 罗治文, 曾柏伦, 谢明水. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群变化的临床研究. *医学研究杂志* 2015; 44: 60-62
- Rajca S, Grondin V, Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas

- JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Paintaud G, Piver E, Allez M, Mary JY, Sokol H, Colombel JF, Seksik P. Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 978-986 [PMID: 24788220 DOI: 10.1097/MIB.000000000000036]
- 28 Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC, Kostic AD, Luo C, González A, McDonald D, Haberman Y, Walters T, Baker S, Rosh J, Stephens M, Heyman M, Markowitz J, Baldassano R, Griffiths A, Sylvester F, Mack D, Kim S, Crandall W, Hyams J, Huttenhower C, Knight R, Xavier RJ. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 382-392 [PMID: 24629344 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.005]
- 29 De Cruz P, Kang S, Wagner J, Buckley M, Sim WH, Prideaux L, Lockett T, McSweeney C, Morrison M, Kirkwood CD, Kamm MA. Association between specific mucosa-associated microbiota in Crohn's disease at the time of resection and subsequent disease recurrence: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 268-278 [PMID: 25087692 DOI: 10.1111/jgh.12694]
- 30 Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, LeLeiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012; 13: R79 [PMID: 23013615 DOI: 10.1186/gb-2012-13-9-r79]
- 31 Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1720-1728 [PMID: 21530738 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.054]
- 32 Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, Andersson AF, Lucio M, Zheng Z, Järnerot G, Tysk C, Jansson JK, Engstrand L. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology* 2010; 139: 1844-1854.e1 [PMID: 20816835 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.049]
- 33 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]
- 34 Juste C, Kreil DP, Beauvallet C, Guillot A, Vaca S, Carapito C, Mondot S, Sykacek P, Sokol H, Blon F, Lepercq P, Levenez F, Valot B, Carré W, Loux V, Pons N, David O, Schaeffer B, Lepage P, Martin P, Monnet V, Seksik P, Beaugerie L, Ehrlich SD, Gibrat JF, Van Dorsselaer A, Doré J. Bacterial protein signals are associated with Crohn's disease. *Gut* 2014; 63: 1566-1577 [PMID: 24436141 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303786]
- 35 Kobayashi T, Steinbach EC, Russo SM, Matsuoka K, Nochi T, Maharshak N, Borst LB, Hostager B, Garcia-Martinez JV, Rothman PB, Kashiwada M, Sheikh SZ, Murray PJ, Plevy SE. NFIL3-deficient mice develop microbiota-dependent, IL-12/23-driven spontaneous colitis. *J Immunol* 2014; 192: 1918-1927 [PMID: 24442434 DOI: 10.4049/jimmunol.1301819]
- 36 Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, Balish E, Hammer RE. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994; 180: 2359-2364 [PMID: 7964509]
- 37 Sellon RK, Tonkonogy S, Schultz M, Dieleman LA, Grenther W, Balish E, Rennick DM, Sartor RB. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10-deficient mice. *Infect Immun* 1998; 66: 5224-5231 [PMID: 9784526]
- 38 Scaldaferrì F, Gerardi V, Lopetuso LR, Del Zompo F, Mangiola F, Boškoski I, Bruno G, Petito V, Laterza L, Cammarota G, Gaetani E, Sgambato A, Gasbarrini A. Gut microbial flora, prebiotics, and probiotics in IBD: their current usage and utility. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 435268 [PMID: 23991417 DOI: 10.1155/2013/435268]
- 39 Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, Kpadeh Z, Zhang T, Chen H, Zhu W, Sartor RB, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR, Li E. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 179-184 [PMID: 20839241 DOI: 10.1002/ibd.21339]
- 40 Damman CJ, Miller SI, Surawicz CM, Zisman TL. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a therapeutic role for fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1452-1459 [PMID: 23034604 DOI: 10.1038/ajg.2012.93]
- 41 Toumi R, Abdelouhab K, Rafa H, Soufli I, Raissi-Kerboua D, Djeraba Z, Touil-Boukoffa C. Beneficial role of the probiotic mixture Ultrabiotique on maintaining the integrity of intestinal mucosal barrier in DSS-induced experimental colitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013; 35: 403-409 [PMID: 23638770 DOI: 10.3109/08923973.2013.790413]
- 42 Nakanishi Y, Sato T, Ohteki T. Commensal Gram-positive bacteria initiates colitis by inducing monocyte/macrophage mobilization. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 152-160 [PMID: 24938744 DOI: 10.1038/mi.2014.53]
- 43 Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther* 2016; 158: 52-62 [PMID: 26627987 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.11.012]
- 44 Carroll IM, Maharshak N. Enteric bacterial proteases in inflammatory bowel disease-pathophysiology and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7531-7543 [PMID: 24431894 DOI: 10.3748/wjg.v19.i43.7531]
- 45 Strober W. Inside the microbial and immune labyrinth: Gut microbes: friends or fiends? *Nat Med* 2010; 16: 1195-1197 [PMID: 21052070 DOI: 10.1038/nm.21052070]

同行评价

本文较为全面的阐述了IBD和肠道菌群相关性方面最新的一些研究进展,对临床了解两者之间的关系具有较大意义。此外,该研究对于了解IBD和肠道菌群失调的研究现状具有一定的临床价值,内容详实,条理清楚。

- 10.1038/nm1110-1195]
- 46 Lahiri A, Abraham C. Activation of pattern recognition receptors up-regulates metallothioneins, thereby increasing intracellular accumulation of zinc, autophagy, and bacterial clearance by macrophages. *Gastroenterology* 2014; 147: 835-846 [PMID: 24960189 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.06.024]
 - 47 Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 3-10 [PMID: 23774107 DOI: 10.1016/j.autrev.2013.06.004]
 - 48 Feng T, Elson CO, Cong Y. Treg cell-IgA axis in maintenance of host immune homeostasis with microbiota. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 589-592 [PMID: 21111079 DOI: 10.1016/j.intimp.2010.11.016]
 - 49 Poniedziałek B, Rzymiski P, Karczewski J. Increased apoptosis of regulatory T cells in Crohn's disease. *Hepato gastroenterology* 2014; 61: 382-384 [PMID: 24901145]
 - 50 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]
 - 51 Gálvez J. Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD. *ISRN Inflamm* 2014; 2014: 928461 [PMID: 25101191 DOI: 10.1155/2014/928461]
 - 52 Serriari NE, Eoche M, Lamotte L, Lion J, Fumery M, Marcelo P, Chatelain D, Barre A, Nguyen-Khac E, Lantz O, Dupas JL, Treiner E. Innate mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are activated in inflammatory bowel diseases. *Clin Exp Immunol* 2014; 176: 266-274 [PMID: 24450998 DOI: 10.1111/cei.12277]
 - 53 Hundorfean G, Neurath MF, Mudter J. Functional relevance of T helper 17 (Th17) cells and the IL-17 cytokine family in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 180-186 [PMID: 21381156 DOI: 10.1002/ibd.21677]
 - 54 Spadoni I, Iliev ID, Rossi G, Rescigno M. Dendritic cells produce TSLP that limits the differentiation of Th17 cells, fosters Treg development, and protects against colitis. *Mucosal Immunol* 2012; 5: 184-193 [PMID: 22236997 DOI: 10.1038/mi.2011.64]
 - 55 Kale-Pradhan PB, Zhao JJ, Palmer JR, Wilhelm SM. The role of antimicrobials in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 281-288 [PMID: 23445237 DOI: 10.1586/egh.13.6]
 - 56 Herfarth HH, Katz JA, Hanauer SB, Sandborn WJ, Loftus EV, Sands BE, Galanko JA, Walkup D, Isaacs KL, Martin CF, Sandler RS, Sartor RB. Ciprofloxacin for the prevention of postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1073-1079 [PMID: 23511031 DOI: 10.1097/01.MIB.0000428910.36091.10]
 - 57 Savoye-Collet C, Savoye G, Koning E, Dacher JN, Lerebours E. Fistulizing perianal Crohn's disease: contrast-enhanced magnetic resonance imaging assessment at 1 year on maintenance anti-TNF-alpha therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1751-1758 [PMID: 21744430 DOI: 10.1002/ibd.21568]
 - 58 Mattila E, Arkkila P, Mattila PS, Tarkka E, Tissari P, Anttila VJ. Rifaximin in the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 122-128 [PMID: 23095030 DOI: 10.1111/apt.12111]
 - 59 Isaacs KL. Rifaximin in IBD: is it time to beat back the bugs as induction therapy in Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 457-458 [PMID: 23314246 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318280fcf5]
 - 60 Zullo A, Ridola L, Hassan C. Rifaximin therapy and Clostridium difficile infection: a note of caution. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 737 [PMID: 23507769 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31828bea4b]
 - 61 Sekhon BS, Jairath S. Prebiotics, probiotics and synbiotics: an overview. *J Pharm Educ Res* 2010; 1: 13-36
 - 62 Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, Forti G, Morini S, Hassan C, Pistoia MA, Modeo ME, Rodino' S, D'Amico T, Sebkova L, Sacca' N, Di Giulio E, Luzzza F, Imeneo M, Larussa T, Di Rosa S, Annese V, Danese S, Gasbarrini A. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2218-2227 [PMID: 20517305 DOI: 10.1038/ajg.2010.218]
 - 63 Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 437-443 [PMID: 19174792 DOI: 10.1038/ajg.2008.118]
 - 64 Steed H, Macfarlane GT, Blackett KL, Bahrami B, Reynolds N, Walsh SV, Cummings JH, Macfarlane S. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption - a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 872-883 [PMID: 20735782 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04417.x]
 - 65 钟世顺, 李淑梅, 张振书. 双歧杆菌黏附素对大鼠肠缺血再灌注损伤后肠道菌群和细菌易位的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 3632-3638
 - 66 Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of action. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 426-430 [PMID: 15930982]
 - 67 Lammers KM, Vergopoulos A, Babel N, Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Caramelli E, Fiorentino M, d'Errico A, Volk HD, Campieri M. Probiotic therapy in the prevention of pouchitis onset: decreased interleukin-1beta, interleukin-8, and interferon-gamma gene expression. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 447-454 [PMID: 15867584 DOI: 10.1097/01.mpa.0000160302.40931.7b]
 - 68 Whelan K, Quigley EM. Probiotics in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 184-189 [PMID: 23286925 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835d7b-ba]
 - 69 van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S,

- Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415 [PMID: 23323867 DOI: 10.1056/NEJMoa1205037]
- 70 Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 503-516 [PMID: 22827693 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05220.x]
- 71 Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1569-1581 [PMID: 25223604 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.08.006]
- 72 Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 994-1002 [PMID: 22002980 DOI: 10.1093/cid/cir632]
- 73 Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 354-360 [PMID: 20048681 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c87e02]
- 74 Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 240-249 [PMID: 23642791 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1329]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为l/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能写Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2}, *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.



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

