

肠道菌群与粪菌移植在炎症性肠病中的作用

严丽军, 汤琪云

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。近年来肠道菌群紊乱引发 IBD 的机制备受关注。而粪便菌群移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是一种历史悠久且可以重建肠道菌群的治疗方法。

严丽军, 汤琪云, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029

严丽军, 在读硕士, 主要从事肠道免疫及肿瘤的研究。

作者贡献分布: 本文综述由严丽军完成; 汤琪云审核。

通讯作者: 汤琪云, 副教授, 主任医师, 医学博士, 博士生导师, 210029, 江苏省南京市鼓楼区广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科。tqy716219@126.com
电话: 025-68136033

收稿日期: 2016-02-17

修回日期: 2016-02-26

接受日期: 2016-02-29

在线出版日期: 2016-03-28

Role of intestinal microbiota and fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease

Li-Jun Yan, Qi-Yun Tang

Li-Jun Yan, Qi-Yun Tang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Qi-Yun Tang, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Gulou District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. tqy716219@126.com

Received: 2016-02-17

Revised: 2016-02-26

Accepted: 2016-02-29

Published online: 2016-03-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, non-specific inflammatory disease which mainly comprises Crohn's disease (CD) and

ulcerative colitis (UC). Their etiologies and pathogenesis are still unclear. The role of gut microbiota in IBD has been gradually recognized in recent years. Two specific microorganisms (*Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* and *Escherichia coli*) were more widely studied. The microbiota also provides new therapeutic methods. Fecal microbiota transplantation (FMT) may restore the balance of intestinal flora to supplement or optimize current therapies. This article reviews the role and application of intestinal microbiota and FMT in IBD.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal microbiota; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Fecal microbiota transplantation

Yan LJ, Tang QY. Role of intestinal microbiota and fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(9): 1386-1392 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1386.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i9.1386>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 是一种慢性非特异性肠道炎性疾病, 其致病因素及发病机制至今尚未完全阐明。近年来肠道菌群在IBD发病中的作用逐渐被重视。副结核分枝杆菌(*Mycobacterium avium paratuberculosis*, MAP)和大肠埃希杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)两大菌群得到广泛

同行评议者

张志宏, 副主任医师, 四川省人民医院消化内科

热烈研究. 调节肠道菌群紊乱, 恢复宿主与肠道微生物之间的稳态成为治疗IBD的一个新方向. 粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)作为一种古老的且可以重建肠道菌群的疗法重新被临床所关注, 即将健康人粪便中的功能菌群, 移植到患者胃肠道内, 重建新的肠道菌群, 恢复肠道功能. 本文就肠道菌群在IBD中的作用及FMT在IBD治疗中的应用发展作一综述.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肠道菌群; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 粪菌移植

核心提示: 肠道菌群作为一种特殊的人类器官, 在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病中的作用日益成为研究热点. 调节肠道菌群紊乱, 恢复宿主与肠道微生物之间的稳态成为治疗IBD的一个新方向. 而粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)即可重建肠道菌群, 恢复肠道功能. 目前实施标准化FMT尚存在诸多问题.

严丽军, 汤琪云. 肠道菌群与粪菌移植在炎症性肠病中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(9): 1386-1392 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1386.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i9.1386>

0 引言

人体的肠道微生物群一直被视为一种由微生物和人类基因共同决定的“超个体”^[1]. 人类肠道菌群种类超过1000种, 细菌总数达100万亿, 是宿主细胞数量的10倍. 大多数微生物定植于胃肠道, 包含已知的50个细菌类群的10个类群. 厚壁菌门和拟杆菌门占90%以上的肠道微生物群, 剩余的10%包括放线菌、变形菌门、梭杆菌、疣微菌门及蓝藻细菌^[2]. 除了共生的肠道细菌、古生菌和真菌, 以噬菌体为主的病毒也存在于正常人体胃肠道, 且噬菌体的多样性较伴随的细菌更为明显^[3-5]. 人类远端消化道定居有大量的微生物, 对维护宿主正常生理功能和免疫系统稳态具有重要作用. 故很容易理解许多胃肠道疾病与肠道微生物群变化有关.

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是一种病因

不明的慢性复发性非特异性肠道炎性疾病, 遗传、免疫、肠道共生菌、黏膜屏障功能、环境等因素均与其发病有着不同程度的联系, 目前普遍认为是由遗传易感个体对某些特定的肠道微生物群的异常免疫应答引起的肠道损伤. 一些IBD动物模型证明了细菌在IBD中的发展作用. 例如, 白介素-10(interleukin, IL-10)基因敲除小鼠在无菌的条件下不会患上结肠炎^[6]. 许多临床研究也证明了细菌在IBD中的作用, 这些研究突出强调调制肠道微生物群在IBD治疗的疗效. 随着分子生物学和宏基因组学技术的发展, 目前人们正尝试将宿主与微生物群集成一个整体来阐述IBD的确切发病机制. 本文就肠道微生物在IBD发病机制中的作用及IBD的治疗新方向作一简单介绍.

1 肠道菌群失调与IBD的关系

人类胃肠道的大多数细菌通过传统的培养方法是不能被分离及显示特征的^[7]. 随着新近技术的发展, 免培养的方法可显示微生物群的特征, 且其与宿主的相互作用的探索已阐明肠道微生物群在IBD中的潜在作用. 在过去几年中, 人类微生物组项目和人体肠道宏基因组研究计划(MetaHIT计划)等相关研究组建立了一个关于肠道微生物群的目录. 迄今为止, 目录包括: 6000万预测基因, 600微生物参考基因组, 700人基因组^[8]. 研究^[9,10]表明IBD的发病与肠道菌群失调有关. 与健康对照组相比, 通过分子生物学技术16S rRNA[单链构象多态性(single strand conformation polymorphism, SSCP)^[11]、末端限制性片段长度多态性(terminal restriction fragment length polymorphism, T-RFLP^[12])和rDNA[变性梯度凝胶电泳(denaturing gradient gel electrophoresis, DGGE)^[13]、实时定量聚合酶链反应(Q-PCR)^[14]、高通量测序^[15]]的方法对IBD患者体内细菌进行分类鉴定, 结果表明IBD患者体内菌群多样性显著减少. 其中, 拟杆菌门和厚壁菌门多样性减少最为显著, 尤其是柔嫩梭菌和球菌样梭状芽胞杆菌.

肠道菌群在疾病发展不同时期的特征有所差异. Ott等^[16]检测UC患者在疾病缓解及复发期同一肠道部位的细菌活性, 发现疾病活动与肠道菌群不稳定性相关. 虽然目前有许多关于IBD患者肠道炎症及非炎症黏膜差异性的研究, 但研究结果并不完全一致. 一些研究表明

■ 研究前沿

已有研究发现IBD患者粪便菌群和肠黏膜菌群的构成及代谢发生了显著变化, 但尚未发现特征性肠道菌群变化或特异性致病菌. 而FMT作为IBD的治疗新方向, 其具体作用机制还有待进一步研究, 且移植模式还需进一步细化, 以助于微生物群落靶向治疗特定疾病.

■ 相关报道

美国罗德岛布朗大学阿伯特医学院的Kelly博士等围绕FMT这一领域迄今为止的研究现状进行了综合介绍和评价, 文章发表在Gastroenterology上。

两者间并没有区别, 另一些研究却发现无论是肠道黏膜还是活检组织标本, 两者肠道菌群均有显著差异^[17]。尽管大量研究表明IBD与异常肠道微生物群组成相关, 但很难确定一个疾病相关的微生物群模式。其中一个最重要的原因是肠道细菌数目庞大、种类繁多^[18]。肠道菌群的改变是IBD的结果还是IBD的病因这一关键性题目目前尚无定论。虽然对于胃肠道炎症性细胞因子和趋化因子如何影响肠道菌群致病知之甚少, 因此, 分析细菌功能对于建立宿主与肠道菌群之间关系具有重要意义。

2 与IBD发病相关的特殊微生物

研究者们试图识别一些细菌、病毒和/或真菌作为IBD的病原微生物, 但由于缺乏科学依据, 大多数“候选人”都被否定了。只剩少数几个特别的微生物仍受到关注, 包括副结核分枝杆菌(*Mycobacterium avium paratuberculosis*, MAP)和大肠埃希杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)。

2.1 MAP 由MAP引起的牛慢性细菌性肠炎与人类CD极为相似^[19], 故MAP在很长一段时间内被认为是CD的致病微生物。但有争议的是, 一个大型的临床评估性试验, 在CD缓解期和临床活动期, 分别用抗生素三联疗法及安慰剂疗法, 发现消除MAP并不影响CD的临床过程^[20]。尽管如此, 一些研究人员仍然坚信MAP在CD中的致病作用。

2.2 黏附侵袭性*E. coli* *E. coli*与IBD的发病密切相关。许多研究发现黏附侵袭性*E. coli* (adherent-invasive *Escherichia coli*, AIEC)在CD的发病过程中有重要作用。AIEC能够黏附、侵袭肠上皮细胞, 同时在巨噬细胞内存活、复制^[21], 这一过程在CD患者的回肠黏膜病变最为显著^[22,23]。虽然在健康人体胃肠道也发现了AIEC, 但在回肠黏膜却并未发现^[21]。20世纪90年代末研究发现, LF82从CD患者回肠黏膜分离出来, LF82能够黏附侵袭Caco-2肠上皮细胞。进一步研究显示, LF82的黏附力参与1型菌毛与癌胚抗原相关细胞黏附分子6(carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 6, CEACAM6)之间的相互作用, 而CEACAM6在CD患者回肠肠上皮细胞异常表达。

2.3 其他 其他一些细菌, 如*Yersinia*^[24]、*Listeria*^[25]、*Pseudomonas*^[26]及*Helicobacter*^[27,28]

均曾被报道与IBD发病相关, 但他们的确切作用并未研究透彻。除此之外, 病毒和真菌在IBD发病中的作用并未完全排除^[17]。迄今为止, 没有任何一个单一病原体被确定为IBD的致病原。

3 基因、免疫因素与肠道微生物的关系

许多数据显示对受损微生物的不恰当处理等同于异常的免疫反应^[29]。研究也强调了信号通路在UC及CD发病过程中的作用, 并致力于研究遗传基因与微生物之间的联系。

3.1 NOD2 NOD样受体(NOD-like receptors, NLRs), 是一类细胞内固有免疫系统受体(pattern recognition receptor, PRR), NLRs与配体结合后通过Caspase1信号复合体介导IL-18、IL-1β前体的裂解和激活核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号通路。研究证实该家族中的NOD2基因是CD的主要易感基因。在肠道上皮细胞和其他固有免疫细胞中, NOD2能够识别细菌来源的胞壁酰二肽从而激活NF-κB信号通路。Swidsinski等^[30]研究人员发现NOD2/CARD15突变个体肠道菌群对肠上皮细胞表现出异常强烈的黏附性, 且CD NOD2/CARD15突变患者表现出微生物抗原血清反应^[31]。这意味着NOD2/CARD15基因突变可以影响肠道菌群的构成及破坏免疫和菌群稳态之间的平衡。

3.2 ATG16L1 国外研究报道发现与机体自噬作用相关的ATG16L1基因与IBD发病相关, 并证实ATG16L1基因上有一个SNP位点(rs2241880)与欧美白种人CD易感性有显著相关^[32]。Cadwell等^[33]研究发现ATG16L1基因突变与肠道潘氏细胞失去清除细胞内病原体感染及缺陷能力有关, 而潘氏细胞本身能产生抗菌蛋白。与不携带ATG16L1突变基因患者相比, ATG16L1基因突变患者显示出不同的肠道微生物组成成分^[34]。此外, NOD2/CARD15通过募集ATG16L1而诱导的自噬反应能调节细菌处理及抗原呈递^[35]。

3.3 IL-23R IL-23/Th17信号通路参与防御微生物及维护肠道内环境稳态, 在IBD发病机制中起关键作用, 已发现许多参与此信号通路的基因存在风险位点。其中包括IL-23R。IL-23R主要表达于Th17细胞和NK细胞, IL-23R被激活后, 通过启动JAK/STAT信号通路, 促进IL-22、IL-21等炎症因子的释放, 发挥抗细菌感染的作用, 在病原应答反应中起作用^[36]。相关研究

已在细胞和分子水平提供了宿主-微生物相互作用的前景. 许多IBD的易感基因编码的蛋白质参与细菌识别和宿主免疫应答(例如NOD2/CARD15)、自噬(例如ATG16L1)、Th17分化(例如IL-23R)等, 这些蛋白质在接触微生物时表现出连贯的分子基础^[37]. 基因-微生物-免疫相互影响在一定程度上解释了携带IBD易感基因的常见风险等位基因的个体只占疾病发展的一小部分的原因. 很明显, 肠道微生物是宿主与环境的媒介, 目前很多科学家都在投资研究肠道微生物在IBD中的功能.

4 微生物制剂在IBD中的应用

由于肠道菌群失调作为一种主要的环境因素触发了基因易感个体的免疫炎症反应, 因此, 调节肠道微生物菌群, 恢复宿主与肠道微生物之间的稳态成为治疗IBD的新方向.

4.1 益生菌和益生元 益生菌是一类活性微生物, 主要包括双歧杆菌、乳杆菌、大肠杆菌Nissle 1917和酵母菌等, 还有复合益生菌如VSL#3, 含有1种唾液链球菌、3种双歧杆菌和4种乳杆菌. 益生元是一种不可消化的膳食补充剂, 例如低聚果糖、菊粉、发芽大麦食品等. 益生菌和益生元有助于重建有益菌群, 其作用机制包括: 通过增强黏膜屏障来改善肠黏膜屏障功能; 通过降低肠道pH值、阻止上皮细胞结合定植和分泌杀菌蛋白来抑制肠道致病菌; 通过分泌和诱导转化生长因子- β 3、IL-10、刺激分泌型IgA的分泌及减少TNF α 的表达来调节免疫^[38]. Jonkers等^[39]通过系统回顾分析发现VSL#3以及大肠杆菌Nissle 1917等微生物制剂具有UC治疗作用, 但并无确切证据显示益生菌对CD的疗效. 但有研究^[40,41]曾报道CD患者回盲部柔嫩梭菌量减少与CD复发有关, 或许柔嫩梭菌会成为更有前景的益生菌, 仍有待临床探讨、验证. 此外, VSL#3可以有效预防UC患者IPAA后储袋炎^[42]. 然而也有研究^[43]表明益生菌可通过加快胃肠蠕动, 诱导IBD患者发生腹泻或大便次数改变, 加重疾病活动性. 因此, 仍需进一步研究微生物制剂在IBD治疗中的具体作用机制及疗效评估.

4.2 粪便菌群移植 近年来, 粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)受到了临床更多的关注. FMT是指将健康人粪便中的功能菌群, 移植到患者胃肠道内, 重建新的肠道

菌群, 恢复肠道功能. 1958年, Eiseman等^[44]首次报道FMT用于治疗对于常规抗生素无效的严重伪膜性肠炎患者, 所有患者均彻底治愈. Khoruts等^[45]对难治性难辨梭状芽孢杆菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)性腹泻患者行FMT治疗2 wk后, 发现患者的粪便菌群构成与粪便供者极为相似, 以产丁酸盐菌和拟杆菌属为主, 且伴有患者腹泻症状改善, 此与供者的粪便菌群迅速占据受者肠壁, 促进肠道菌群功能的恢复有关. 1983年, Schwan等^[46]首次报道通过灌肠FMT治疗CDI获得较好疗效. 目前, FMT已广泛用于复发性或难治性CDI肠炎的治疗, 且有了比较成熟的规范与指南^[47]. 此外, 也有文献报道FMT在其他许多疾病的治疗, 都取得良好的效果, 如IBD、IBS、代谢综合征和自身免疫性疾病等.

4.3 FMT在IBD治疗中的应用及发展前景 1989年, Bennet等^[48]首次报道FMT治疗UC, 患者就是Bennet, 取得了成功. Anderson等^[49]对17篇运用FMT治疗IBD的文献进行了系统性回顾, 共包括41例患者, 这些IBD患者多对药物不敏感且易复发, 其中27例为UC患者, 12例为CD患者, 2例为病因不明患者. 结果显示FMT对IBD有良好的治疗作用. 最近, 也有研究者对12篇运用FMT治疗IBD的文献中111例患者进行了系统回顾总结, 发现成人总体成功率达77.8%, 有效缓解UC患者病情的概率达90%. Kunde等^[50]报道用FMT治疗中重度儿童UC患者, 1 wk后的临床应答率和临床缓解率分别为78%和33%, 但由于该研究样本量较小, 只能在一定程度上提示FMT是治疗儿童UC的有效手段. 目前, 很多研究报道均表示FMT治疗IBD尤其是UC有一定效果, 不仅能有效改善临床症状, 而且在长期随访中发现其有缓慢的促进黏膜愈合的作用. FMT供者的选择很关键, 通常, 我们选择家人、朋友或志愿者, 为避免传播未知病原菌的可能, 需严格筛选健康的供者, 但FMT疗效是否与供者相关并没有明确结论. 粪便稀释剂的选择也是多种多样, 如无菌生理盐水、普通饮用水和牛奶等^[46]. 粪移植的方式也很多, 包括鼻胃管、鼻空肠管、胃镜、十二指肠镜、结肠镜和保留灌肠等. Gough等^[51]认为应根据病变部位以及所患疾病的特点来选择合适的输注途径. 关于FMT前是否需要灌肠或抗生素预处理尚无一致结

创新盘点

本文不仅总结了肠道菌群紊乱与IBD的发病关系, 而且阐述了遗传、免疫等因素与肠道微生物的相互作用, 并总结了FMT治疗IBD的应用进展, 同时提出实施标准化FMT可推动这一治疗领域发挥更大的价值和作用.

应用要点

本文总结了肠道菌群在IBD发病中的重要作用, 并从遗传、免疫等因素与肠道微生物的联系方面进行了阐述。同时综述了FMT治疗IBD的进展及存在的一系列问题, 对该领域的研究有一定的参考意义。

论。目前FMT只是小规模的经验性研究, 并没有广泛应用于临床。为了更成熟地将FMT应用于临床, 还需更深入的研究, 进一步分析FMT前后肠道菌群的改变, 观察变化的菌群及其代谢产物在疾病治疗中的作用和机制。为了更好地研究FMT潜在的作用机制及评估FMT疗效, 我们需要设计良好的临床试验及互补的动物模型。目前尚无如何筛选FMT的相关报道, 随着DNA测序、代谢组学和生物信息分析领域的快速发展, 有助于促进“整体粪便”移植模式向特定菌群移植模式的转变, 我们可逐步实施标准化的FMT。

5 结论

肠道微生态改变、宿主易感性及机体免疫异常三个因素综合作用, 导致了IBD的发生。其中肠道菌群紊乱在IBD的发病机制中起重要作用。研究发现IBD患者粪便菌群和肠黏膜菌群的构成及代谢发生了显著变化, 但尚未发现特征性肠道菌群变化或特异性致病菌。随着16S rRNA基因检测技术的应用及肠道微生物宏基因组学计划的开展, 人们对IBD和肠道微生物的认识会不断深入, 微生态制剂在IBD中的作用也逐渐被重视, 但其具体作用机制还有待进一步研究。以柔嫩梭菌为代表的新型益生菌以及FMT会为IBD的治疗提供新的前景。

6 参考文献

- 1 Ley RE, Peterson DA, Gordon JL. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124: 837-848 [PMID: 16497592 DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.017]
- 2 Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-1638 [PMID: 15831718 DOI: 10.1126/science.1110591]
- 3 Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JL, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489: 220-230 [PMID: 22972295 DOI: 10.1038/nature11550]
- 4 Reyes A, Haynes M, Hanson N, Angly FE, Heath AC, Rohwer F, Gordon JL. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature* 2010; 466: 334-338 [PMID: 20631792 DOI: 10.1038/nature09199]
- 5 Modi SR, Lee HH, Spina CS, Collins JJ. Antibiotic treatment expands the resistance reservoir and ecological network of the phage metagenome. *Nature* 2013; 499: 219-222 [PMID: 23748443 DOI: 10.1038/nature12212]
- 6 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]
- 7 Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-519 [PMID: 12583961 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0]
- 8 Proctor LM. The Human Microbiome Project in 2011 and beyond. *Cell Host Microbe* 2011; 10: 287-291 [PMID: 22018227 DOI: 10.1016/j.chom.2011.10.001]
- 9 Hill DA, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 623-667 [PMID: 20192812 DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101330]
- 10 Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134: 577-594 [PMID: 18242222 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.059]
- 11 Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Fölsch UR, Timmis KN, Schreiber S. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 685-693 [PMID: 15082587]
- 12 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]
- 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 Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis 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]
- 15 O'Brien CL, Pavli P, Gordon DM, Allison GE. Detection of bacterial DNA in lymph nodes of Crohn's disease patients using high throughput sequencing. *Gut* 2014; 63: 1596-1606 [PMID: 24429583 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305320]
- 16 Ott SJ, Plamondon S, Hart A, Begun A, Rehman A, Kamm MA, Schreiber S. Dynamics of the mucosa-associated flora in ulcerative colitis patients during remission and clinical relapse. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3510-3513 [PMID: 18701655 DOI: 10.1128/JCM.01512-08]
- 17 De Cruz P, Prideaux L, Wagner J, Ng SC, McSweeney C, Kirkwood C, Morrison M, Kamm MA. Characterization of the gastrointestinal microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 372-390 [PMID: 21604329 DOI: 10.1002/ibd.21751]
- 18 Zoetendal EG, Akkermans AD, De Vos WM. Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64: 3854-3859 [PMID:

- 9758810]
- 19 Boedeker EC. Gastrointestinal infections, an overview: from pathogens to metagenomes. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 1-3 [PMID: 18043224 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3282f2ccb2]
- 20 Selby W, Pavli P, Crotty B, Florin T, Radford-Smith G, Gibson P, Mitchell B, Connell W, Read R, Merrett M, Ee H, Hetzel D. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007; 132: 2313-2319 [PMID: 17570206 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.031]
- 21 Chassaing B, Rolhion N, de Vallée A, Salim SY, Prorok-Hamon M, Neut C, Campbell BJ, Söderholm JD, Hugot JP, Colombel JF, Darfeuille-Michaud A. Crohn disease--associated adherent-invasive E. coli bacteria target mouse and human Peyer's patches via long polar fimbriae. *J Clin Invest* 2011; 121: 966-975 [PMID: 21339647 DOI: 10.1172/JCI44632]
- 22 Darfeuille-Michaud A, Neut C, Barnich N, Lederman E, Di Martino P, Desreumaux P, Gambiez L, Joly B, Cortot A, Colombel JF. Presence of adherent Escherichia coli strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 1405-1413 [PMID: 9834268]
- 23 Negroni A, Costanzo M, Vitali R, Superti F, Bertuccini L, Tinari A, Minelli F, Di Nardo G, Nuti F, Pierdomenico M, Cucchiara S, Stronati L. Characterization of adherent-invasive Escherichia coli isolated from pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 913-924 [PMID: 21994005 DOI: 10.1002/ibd.21899]
- 24 Saebo A, Vik E, Lange OJ, Matuszkiewicz L. Inflammatory bowel disease associated with Yersinia enterocolitica O: 3 infection. *Eur J Intern Med* 2005; 16: 176-182 [PMID: 15967332 DOI: 10.1016/j.ejim.2004.11.008]
- 25 Chen W, Li D, Paulus B, Wilson I, Chadwick VS. Detection of Listeria monocytogenes by polymerase chain reaction in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 1145-1150 [PMID: 11106094]
- 26 Wagner J, Short K, Catto-Smith AG, Cameron DJ, Bishop RF, Kirkwood CD. Identification and characterisation of Pseudomonas 16S ribosomal DNA from ileal biopsies of children with Crohn's disease. *PLoS One* 2008; 3: e3578 [PMID: 18974839 DOI: 10.1371/journal.pone.0003578]
- 27 Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO, Lee WS, Mitchell HM. Dual role of Helicobacter and Campylobacter species in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2015 Oct 27. [Epub ahead of print] [PMID: 26508508 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310545]
- 28 Cahill RJ, Foltz CJ, Fox JG, Dangler CA, Powrie F, Schauer DB. Inflammatory bowel disease: an immunity-mediated condition triggered by bacterial infection with Helicobacter hepaticus. *Infect Immun* 1997; 65: 3126-3131 [PMID: 9234764]
- 29 Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut* 2013; 62: 1505-1510 [PMID: 24037875 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303954]
- 30 Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, Weber J, Hoffmann U, Schreiber S, Dietel M, Lochs H. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 44-54 [PMID: 11781279]
- 31 Devlin SM, Yang H, Ippoliti A, Taylor KD, Landers CJ, Su X, Abreu MT, Papadakis KA, Vasilias EA, Melmed GY, Fleshner PR, Mei L, Rotter JJ, Targan SR. NOD2 variants and antibody response to microbial antigens in Crohn's disease patients and their unaffected relatives. *Gastroenterology* 2007; 132: 576-586 [PMID: 17258734 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.013]
- 32 Fritz T, Niederreiter L, Adolph T, Blumberg RS, Kaser A. Crohn's disease: NOD2, autophagy and ER stress converge. *Gut* 2011; 60: 1580-1588 [PMID: 21252204 DOI: 10.1136/gut.2009.206466]
- 33 Cadwell K, Liu JY, Brown SL, Miyoshi H, Loh J, Lennerz JK, Kishi C, Kc W, Carrero JA, Hunt S, Stone CD, Brunt EM, Xavier RJ, Sleckman BP, Li E, Mizushima N, Stappenbeck TS, Virgin HW. A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature* 2008; 456: 259-263 [PMID: 18849966 DOI: 10.1038/nature07416]
- 34 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]
- 35 Travassos LH, Carneiro LA, Ramjeet M, Hussey S, Kim YG, Magalhães JG, Yuan L, Soares F, Chea E, Le Bourhis L, Boneca IG, Allaoui A, Jones NL, Nuñez G, Girardin SE, Philpott DJ. Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. *Nat Immunol* 2010; 11: 55-62 [PMID: 19898471 DOI: 10.1038/ni.1823]
- 36 Rioll-Blanco L, Lazarevic V, Awasthi A, Mitsdoerffer M, Wilson BS, Croxford A, Waisman A, Kuchroo VK, Glimcher LH, Oukka M. IL-23 receptor regulates unconventional IL-17-producing T cells that control bacterial infections. *J Immunol* 2010; 184: 1710-1720 [PMID: 20083652 DOI: 10.4049/jimmunol.0902796]
- 37 Van Limbergen J, Wilson DC, Satsangi J. The genetics of Crohn's disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009; 10: 89-116 [PMID: 19453248 DOI: 10.1146/annurev-genom-082908-150013]
- 38 Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126: 1620-1633 [PMID: 15168372]
- 39 Jonkers D, Penders J, Masclee A, Pierik M. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs* 2012; 72: 803-823 [PMID: 22512365 DOI: 10.2165/11632710-000000000-00000]
- 40 Hansen R, Russell RK, Reiff C, Louis P, McIntosh F, Berry SH, Mukhopadhyay I, Bisset WM, Barclay AR, Bishop J, Flynn DM, McGrogan P, Loganathan

■名词解释

标准化FMT: 就是在选择正确治疗对象和筛选粪便合格捐赠者的同时, 在人性化分离菌群、量化移植细菌、建立标准化粪菌库、规范移植流程、有效减少细菌死亡等方面进行标准化。

同行评价

本文旨在综述肠道菌群及肠道菌群紊乱在IBD中的作用及FMT在IBD治疗中的应用发展。选题为当前热点, 内容叙述简明扼要, 条理清楚, 并展望了实施FMT标准化的进展。

- S, Mahdi G, Flint HJ, El-Omar EM, Hold GL. Microbiota of de-novo pediatric IBD: increased Faecalibacterium prausnitzii and reduced bacterial diversity in Crohn's but not in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1913-1922 [PMID: 23044767 DOI: 10.1038/ajg.2012.335]
- 41 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 U S A* 2008; 105: 16731-16736 [PMID: 18936492 DOI: 10.1073/pnas.0804812105]
- 42 Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 11: CD001176 [PMID: 26593456 DOI: 10.1002/14651858.CD001176.pub3]
- 43 Agathou CL, Beales IL. Factors associated with the use of probiotics in patients with inflammatory bowel disease. *F1000Res* 2013; 2: 69 [PMID: 24555045 DOI: 10.12688/f1000research.2-69.v1]
- 44 Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854-859 [PMID: 13592638]
- 45 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]
- 46 Schwan A, Sjolín S, Trottestam U, Aronsson B. Relapsing clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces. *Lancet* 1983; 2(8354): 845 [PMID: 6137662]
- 47 Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent Clostridium difficile infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 761-767 [PMID: 22290405 DOI: 10.1038/ajg.2011.482]
- 48 Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989; 1: 164 [PMID: 2563083]
- 49 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]
- 50 Kunde S, Pham A, Bonczyk S, Crumb T, Duba M, Conrad H, Cloney D, Kugathasan S. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 597-601 [PMID: 23542823 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318292fa0d]
- 51 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]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





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

