

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 12 月 28 日 第 30 卷 第 24 期 (Volume 30 Number 24)



24/2022

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。



述评

- 1051 肠易激综合征低度炎症研究进展
池肇春

临床研究

- 1066 经口内镜下肌切开术治疗贲门失弛缓症的临床效果
苏荣芝, 陈艳敏

文献综述

- 1074 十二指肠黏膜微生态与乙肝相关慢加急性肝衰竭的相关性的研究进展
李世炼, 郑少琴, 汤影子, 刘慧敏, 毛青

临床实践

- 1079 幽门螺杆菌感染与胃癌组织Her-2、CyclinD1、miR-223的相关性及对肿瘤侵袭性的影响
陈进强, 马佳红
- 1086 单核细胞趋化蛋白-1、高迁移率族蛋白-1联合外周血铁蛋白在诊断和评估药物性肝损伤中的价值
鲁欢乐, 倪红妙, 张宇东, 刘媛

病例报告

- 1095 直肠恶性肿瘤并发肛周坏死性筋膜炎患者1例
陈光华, 王燕, 张如洁, 冷冬玲, 李璐

消 息

- 1065 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1094 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯

封面故事

唐鲁, 博士、副主任护师、副教授、硕士生导师。解放军第九六〇医院口腔科护士长, 兼中华护理学会口腔科护理专委会青委副组长、山东省护理学会口腔护理专委会副主任委员、山东省口腔医学会口腔护理分会副主任委员,《世界华人消化杂志》、《护理学杂志》审稿人。研究方向为外科护理教育、疼痛管理, 主持或参与国家及省部级基金8项。主编、副主编专著各1部, 参编7部。以第一或共同第一作者发表SCI论文7篇, 以第一或通讯作者发表核心期刊论文40余篇。

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 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 2022-12-28

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)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

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

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

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: +86-10-85381901

《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

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 30 Number 24 December 28, 2022

EDITORIAL

- 1051 Progress in research of low-grade inflammation in irritable bowel syndrome
Chi ZC

CLINICAL RESEARCH

- 1066 Clinical effects of peroral endoscopic myotomy in treatment of achalasia
Su RZ, Chen YM

REVIEW

- 1074 Progress in understanding of relationship between duodenal mucosal microecology and hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure
Li SL, Zheng SQ, Tang YZ, Liu HM, Mao Q

CLINICAL PRACTICE

- 1079 Correlation of *Helicobacter pylori* infection with Her-2, CyclinD1, and miR-223 expression in gastric cancer: Effect on tumor aggressiveness
Chen JQ, Ma JH
- 1086 Value of combined detection of peripheral blood monocyte chemotactic protein-1, high mobility group protein-1, and ferritin in diagnosis and assessment of drug-induced liver injury
Lu HL, Ni HM, Zhang YD, Liu Y

CASE REPORT

- 1095 Rectal malignant tumor complicated with perianal necrotizing fasciitis: A case report
Chen GH, Wang Y, Zhang RJ, Leng DL, Li L

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 24 December 28, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Lu Tang, PhD, Associate Senior Nurse, Associate Professor and Supervisor of Postgraduate, Department of Stomatology, 960 Hospital, People's Liberation Army, No. 25 Normal Road, Tianqiao District, Jinan 250031, Shandong Province, China. tanglu_office@163.com

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
Proof Editor: *Xu Guo*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date December 28, 2022

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

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: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

十二指肠黏膜微生态与乙肝相关慢加急性肝衰竭的相关性的研究进展

李世炼, 郑少琴, 汤影子, 刘慧敏, 毛青

李世炼, 郑少琴, 汤影子, 刘慧敏, 毛青, 陆军军医大学西南医院全军感染病研究所, 重庆市感染病研究重点实验室 重庆市 400038

李世炼, 初级临床研究专员, 主要研究方向为慢性乙型肝炎、慢加急性肝衰竭。

基金项目: 国家科技重大专项, No. 2017ZX10203201-006; 国家科技重大专项, No. 2017ZX10202201-00-010; 重庆市自然科学基金, No. cstc2017jcyjAX0398.

作者贡献分布: 本综述由李世炼、郑少琴、汤影子、刘慧敏完成; 毛青审校。

通讯作者: 刘慧敏, 副教授, 副主任医师, 400038, 重庆市沙坪坝区高滩岩正街30号, 陆军军医大学西南医院全军感染病研究所, 重庆市感染病研究重点实验室. liuhuimin_412@sina.cn

收稿日期: 2022-10-08

修回日期: 2022-11-16

接受日期: 2022-11-24

在线出版日期: 2022-12-28

Progress in understanding of relationship between duodenal mucosal microecology and hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure

Shi-Lian Li, Shao-Qin Zheng, Ying-Zi Tang, Hui-Min Liu, Qing Mao

Shi-Lian Li, Shao-Qin Zheng, Ying-Zi Tang, Hui-Min Liu, Qing Mao, Department of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Army Medical University, Chongqing Key Laboratory of Infectious Disease Research, Chongqing 400038, China

Supported by: Major Program of National Science and Technology, No. 2017ZX10203201-006; Major Program of National Science and Technology, No. 2017ZX10202201-00-010; Chongqing Natural Science Foundation, No. cstc2017jcyjAX0398.

Corresponding author: Hui-Min Liu, Associate Professor, Deputy Chief Physician, Chongqing Key Laboratory of Infectious Disease

Research, Department of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Army Medical University, No. 30 Gaotanyan Street, Shapingba District, Chongqing 400038, China. liuhuimin_412@sina.cn

Received: 2022-10-08

Revised: 2022-11-16

Accepted: 2022-11-24

Published online: 2022-12-28

Abstract

According to statistics, the rate of hepatitis B virus (HBV) infection is still high in China, and the mortality of acute-on-chronic liver failure (ACLF) is also high. In recent years, studies on the fecal flora of patients with HBV related ACLF have found that intestinal microecology affects the occurrence, development, and prognosis of HBV related ACLF. However, fecal flora cannot completely replace the whole intestinal microecology, and duodenal mucosal microecology may be a new research direction. This review discusses the influence of duodenal mucosal flora on the clinical outcome of HBV-ACLF with regard to mechanism, physiology, and anatomical characteristics.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Acute-on-chronic liver failure; Duodenal mucosal flora; Intestinal flora; Review

Citation: Li SL, Zheng SQ, Tang YZ, Liu HM, Mao Q. Progress in understanding of relationship between duodenal mucosal microecology and hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(24): 1074-1078

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1074.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i24.1074>

摘要

据统计, 全国范围内乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,

HBV)感染率仍高, 发生慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)病死率高. 近年, 针对慢性乙型肝炎相关的慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)粪便菌群的研究结果发现, 肠道微生态影响着HBV-ACLF的发生、发展及转归. 但粪便菌群不能完全替代整个肠道微生态, 十二指肠黏膜微生态研究或许是一个新方向. 本文将从机制、生理、解剖特点方面, 对十二指肠黏膜菌群关于HBV-ACLF临床转归的影响作一综述.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙型肝炎病毒; 慢加急性肝衰竭; 十二指肠黏膜菌群; 肠道菌群; 综述

核心提要: 肠道微生态可能与口腔菌群侵入有关, 十二指肠作为小肠的开始端, 其黏膜微生态的改变可能先于粪便. “肠-肝-微生态”轴与乙型肝炎相关的慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)的发生密切相关, 以十二指肠黏膜作为研究突破口, 可为HBV-ACLF预警模型提供新方向.

文献来源: 李世炼, 郑少琴, 汤影子, 刘慧敏, 毛青. 十二指肠黏膜微生态与乙肝相关慢加急性肝衰竭的相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(24): 1074-1078

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i24/1074.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i24.1074>

0 引言

据世界卫生组织统计, 全世界仍有超过2.6亿人存在慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染(占全球人口的3%以上), 是很重大的公共卫生威胁, 因此世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提出“2030年消除病毒性肝炎行动计划”. 同时我国仍有约7000万慢性HBV感染者^[1], 仅2019年乙型肝炎发病人数就高达1002292例. 我国2018版《肝衰竭诊治指南》指出^[2]: 慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是在慢性肝病基础上发生的急性肝损伤, 导致急剧且进行性加重的肝衰竭, 且会导致短期内死亡. ACLF根据不同慢性肝病基础分为A、B、C三种类型. HBV相关的ACLF中A型较多见^[3]. 有数据显示, ACLF 28 d死亡率为33%, 90 d死亡率高达近50%^[4]. ACLF发生后, 患者病情危重, 死亡率高. 因此临床早期干预, 阻止其发生、发展极其重要. 肠道微生态通过微生物-肠-肝轴循环, 与HBV-ACLF的发生、发展密切相关^[2]十二指肠作为肠道的开端及在肠道胆汁酸代谢的第一站, 其黏膜菌群对HBV-ACLF肠道微生态的影响具有特殊的意义.

1 肠道微生态对HBV-ACLF的影响机制

肠道菌群是机体最大的微生态系统, 约有 10^{14} 个细菌寄居于肠道内. 包括30属500余种, 主要由厌氧菌、兼性厌氧菌和需氧菌构成, 亦可根据其功能大致可以分为3类, 即有益菌、有害菌和中性菌. 其中以乳酸杆菌和双歧杆菌等对人体有益的专性厌氧菌为主, 占肠道菌群总量95%以上^[5]. 而酵母菌、变形杆菌、金黄色葡萄球菌等细菌为致病菌, 另外大肠埃希菌、肠球菌等为条件致病菌. 肠道菌群与机体处于动态平衡并维护着机体健康, 当平衡打破时, 常表现为有益菌减少、致病菌过度生长、条件致病菌转为致病菌, 促使疾病进展. 人类肠道微生物组已成为人类健康和疾病的主要因素之一. 它携带着人体中最大的遗传物质库, 甚至比人类基因组还要大. 除了具有代谢活性, 还与宿主的免疫防御密切相关^[6]. 在健康状况下, 通过宿主的免疫系统、胆汁酸的分泌和上皮内免疫细胞释放的抗菌肽, 来精确调节肠道微生物的负荷、分布、组成和活性^[7]. HBV-ACLF的发生机制是细胞因子、炎症介质的增加, 启动机体相关免疫反应, 形成“炎症风暴”所致^[2]. HBV-ACLF发生时, 交感神经过度活跃, 胃肠蠕动降低, 初级胆汁酸分泌降低, 抗菌肽释放降低, 使得微生物组发生改变. 从而减少法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)、G蛋白偶联胆汁酸受体1(takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5)等信号转导途径, 引起肠道炎症, 导致肠道上皮屏障的破坏, 增加血脑屏障的通透性. 微生物或其代谢物向门静脉血液循环的转运增加, 移位的细菌遇到循环免疫细胞, 导致树突状细胞活性受损, 表达肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和 γ 干扰素(interferon γ , IFN γ)的淋巴细胞膨胀以及产生白细胞介素-17(interleukin 17, IL-17)的T辅助细胞耗竭, 发生内毒素血症^[8]. 由于穿过肠道上皮屏障的微生物触发了免疫反应, 因此启动了慢性全身性炎症, 从而推进病情发展. 但也有研究认为针对C型HBV-ACLF, 肠道微生态的改变是导致“炎症风暴”发生的前驱因素^[9-11]. 肠道菌群失调和慢性肝病进展至ACLF的因果关系仍值得进一步探索研究.

2 HBV-ACLF相关“微生态-肠-肝”轴的临床探索

近年来, 大量研究通过分析粪便菌群证明ACLF的发生与微生物-肠-肝轴之间的相互作用有关. 一项244例患者的研究结果显示: 用16S rRNA扩增测序对粪便的分析, 发现肝硬化及ACLF患者的益生菌家族(包括Ruminococcaceae和Lachnospiraceae)与其他致病菌家族(包括Enterobacteriaceae和Bacteroidoidaceae)的比例失衡^[12]. 病情进展程度, 与菌族丰度的下降一致. 此研究

认为肝硬化患者的肠道微生物组会发生变化, 而肠道病菌比例可能是评估病情进展有参考价值的定量指标. 另一项129例患者的研究结果显示: 粪便*Lachnospiraceae*的减少是ACLF的特征, 而*Pasteurellaceae*的相对丰富度可预测死亡率^[13]. 其他, 粪便16S rRNA基因扩增子的研究, 证明特定的微生物组特征可以区分肝硬化和健康对照^[14-17], 并且微生物组的变化可能能够监测疾病的严重程度和进展, 如肝硬化的进展、肝外器官的衰竭、ACLF和死亡. 有研究证实: 肠道微生态改变与ACLF常见并发症有关^[18], 如肝性脑病、自发性细菌性腹膜炎等. 另一研究, 入组45例肝移植患者^[19], 移植术后患者粪便益生菌(*Lachnospiraceae*)增多, 而致病菌(*Enterobacteriaceae*)减少. 此研究虽未证明肠道微生物对肝脏的影响, 但证实了肝脏对肠道微生物组有一定的影响. 不过粪便微生态并不能完全代表整个肠道微生态.

3 不同疾病中十二指肠黏膜肠道微生态的差异性

迄今为止, 大多数研究都是以粪菌分析来研究肠道微生态, 但事实上粪菌微生态并不能完全代表肠道微生态. 已有研究证明^[20,21], 粪便微生物群和结肠黏膜相关微生物群是不同的, 而且十二指肠、空肠、回肠的黏膜与抽吸内容物的相关生物群亦有区别. 近年来, 小肠微生物群的组成与健康 and 胃肠疾病的关系日益受到重视. 小肠菌群的特点是腔内小肠液流动和分泌部分肠道内抗菌肽^[22], 导致小肠菌群较低的密度(10^2 - 10^7 /g). 活检样本是目前人类研究黏膜菌群的金标准. 2009年Kerckhoffs等人^[23]的研究中, 用十二指肠黏膜刷取样, 通过荧光定量PCR的方法, 发现肠易激综合征的患者双链双歧杆菌(*Bifidobacterium*)水平低于健康者, 而高水平的铜绿假单胞(*Pseudomonas aeruginosa*)易激综合征的患者小肠中的糖蛋白水平显著高于健康人. 2020年瞿国强等人的研究中^[24], 通过胃镜下钳取15例健康体检者的十二指肠球部黏膜, 使用16S rRNA测序法进行生物信息分析. 发现球部黏膜菌群测得个28个门, 397个属, 以梭杆菌门、变形菌门、厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门为主要菌群, 而属水平球部黏膜以鲸甘菌属、气单胞菌属、贪铜菌属、不动杆菌属、梭菌属为主要菌群. 2020年Maccioni等人^[20]的研究中, 针对106例酒精性肝病患者小肠黏膜与粪便相关的临床实验, 认为肠道微生物移位的增加, 与十二指肠肠道黏膜营养不良有关, 与黏膜通透性增加没有关联. 但肠道通透性增加可能与粪便微生物失调有关. 2022年广州中医药大学的研究中^[25], 通过胃镜下钳取20例伴有纳差、嗝气、睡眠障碍的功能性消化不良患者和5例健康人的十二指肠黏膜, 同时用细胞刷提取十二指肠降肠内容物, 通过16S rDNA基因测序研究

了十二指肠上的微生物组. 采用LEfSe、FAPROTAX、SPSS等软件对十二指肠菌群的差异进行分析比较. 发现功能性消化不良患者与健康组的十二指肠黏膜菌群存在显著差异, 认为十二指肠微生态紊乱可能是导致功能性消化不良的主要原因. 由于解剖学的特点, 小肠部位的微生物样本收集很具挑战性, 目前对小肠分布的菌群的了解所知甚少. 小肠可能为ACLF患者肠道微生态的研究提供了新的切入点.

4 十二指肠黏膜对HBV-ACLF肠道微生态的特殊性

4.1 肠道的开端 口腔是细菌进入人体的首要通道. 细菌伴随食物, 由“口腔-食道-胃-十二指肠-空肠-回肠-结肠”的消化道路径进入到肠道. 肠道微生态可能与口腔菌群侵入有关. HBV-ACLF发生时, 患者消化道症状重, 食欲下降, 进食减少. 有研究认为^[18], 食量或饮食结构的改变, 会导致粪便菌落丰度的改变. 进食减少, 肠道益生菌的丰度减少, 致病菌的丰度增加. 有研究发现^[26], 口腔菌群会出现在肝硬化患者的粪便中. 最近对肝硬化患者和正常人的唾液菌群差异研究中发现, 在先前发生过肝性脑病患者中, 口腔原籍菌毛螺杆菌科和瘤胃球菌科丰度显著减少, 而普雷沃氏菌科和梭杆菌科丰度显著增加^[27]. 小肠吸收食物90%的能量供应身体机能, 对免疫、代谢和内分泌功能有着深远的影响. 十二指肠作为小肠的开始端, 可能对肠道菌群改变起着决定性作用. 十二指肠黏膜微生态对HBV-ACLF患者的早期干预性治疗, 具有临床研究意义. 探索十二指肠肠道黏膜菌群成份和代谢产物, 对宿主病情进展的影响机制, 为HBV-ACLF临床治疗可能提供参考, 如益生菌、益生元等相关疗法、关注饮食、微生物移植等.

4.2 胆汁酸代谢在肠道的第一站 HBV-ACLF进展过程中, 胆汁分泌减少及成分异常导致内毒素增加. 白蛋白合成减少导致肠黏膜淤血水肿、肠道黏膜微结构破坏. 库普弗细胞吞噬功能和T淋巴细胞功能下降导致机体抗感染清除外来病原体能力下降. 这些都会引起非优势菌群免疫功能和清除能力下降, 定植菌黏附定值能力减弱, 从而影响肠道微环境, 导致肠道黏膜菌群失调^[28]. 肠道菌群移位、内毒素血症等引起ACLF加重及其他并发症, 是患者死亡的直接原因. 一项在小肠和大肠中培养等量的大肠杆菌的研究发现, 小肠是细菌移位的主要部位^[27]. 胆汁酸代谢途径是通过“肠-肝”循环, 肠道微生态与“肠-肝”循环密切相关, 十二指肠作为胆汁酸至肠道的第一站, 可为肠道微生态影响HBV-ACLF宿主胆汁酸代谢、免疫功能相关的机制奠定研究基础. 十二指肠黏膜微生物组成分及其代谢产物, 对宿主胆汁酸代谢及相关通路的影响机制, 有待更深入的研究.

5 肠道微生态对HBV-ACLF转归的影响

肠道菌群失调与慢性肝病进展至ACLF有关, 但因果尚不明确^[29]。有学者发现, 肝衰竭患者存在肠道微生态失衡, 益生菌减少, 肠道有害菌增加^[30], 而应用肠道微生态制剂可改善肝衰竭患者预后。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)作为一种新的治疗方法, 对顽固性肥胖、顽固性便秘、伪膜性肠炎、炎症性肠病等难治性消化系统疾病治疗有显著疗效^[31-35]。同时, 对肝衰竭尤其是肝性脑病的治疗可能优于单用益生菌^[36], 可进一步研究。但近年FMT的安全问题受到质疑, 需进一步优化方案。

6 结论与展望

肠道菌群失调和慢性肝病进展至ACLF的因果关系尚不明确。粪便微生态研究不能完全替代整个肠道微生态研究。肠道微生态可能与口腔菌群侵入有关, 十二指肠作为小肠的开始端, 其黏膜微生态的改变可能先于粪便。“肠-肝-微生态”轴与HBV-ACLF的发生密切相关, HBV-ACLF的肠道微生态仍有许多未解之谜, 十二指肠黏膜可作为研究突破口。HBV-ACLF患者十二指肠黏膜微生态改变与粪便微生态变化存在哪些成分差异, 能否发现特定的复合益生菌来优化HBV-ACLF治疗方案, 取代FMT, 增加临床安全性? 根据HBV-ACLF的病程特点寻找益生菌、益生元的最佳治疗时机, 能否降低HBV-ACLF的发病率或死亡率? 通过分析HBV-ACLF患者十二指肠黏膜的菌群-菌群、菌群-宿主之间的关系寻找影响因素, 能否建立相关预警模型, 量化致病菌的相关指标, 指导临床抗生素的使用时机?

7 参考文献

- 中华医学会感染病学分会与中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版). 中国病毒病杂志 2020; 10: 1-25 [DOI: 10.16505/j.2095-0136.2019.0097]
- 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版). 中华传染病杂志 2019; 37: 1-9 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.01.001]
- Kim TY, Song DS, Kim HY, Sinn DH, Yoon EL, Kim CW, Jung YK, Suk KT, Lee SS, Lee CH, Kim TH, Kim JH, Choe WH, Yim HJ, Kim SE, Baik SK, Lee BS, Jang JY, Suh J 3rd, Kim HS, Nam SW, Kwon HC, Kim YS, Kim SG, Chae HB, Yang JM, Sohn JH, Lee HJ, Park SH, Han BH, Choi EH, Kim CH, Kim DJ; Korean Acute-on-Chronic Liver Failure Study Group. Characteristics and Discrepancies in Acute-on-Chronic Liver Failure: Need for a Unified Definition. *PLoS One* 2016; 11: e0146745 [PMID: 26789409 DOI: 10.1371/journal.pone.0146745]
- 刘慧敏, 张绪清, 郭艳, 刘明, 毛青. 核昔(酸)类似物抗病毒治疗对早期乙型肝炎病毒相关性慢加急性肝衰竭患者预后的影响. 第三军医大学学报 2017; 39: 2412-2417 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201708076]
- 熊德鑫主编. 现代肠道微生物学. 北京: 中国科技出版社 2003
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell* 2016; 164: 337-340 [PMID: 26824647 DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.013]
- Tilg H, Cani PD, Mayer EA. Gut microbiome and liver diseases. *Gut* 2016; 65: 2035-2044 [PMID: 27802157 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312729]
- Acharya C, Bajaj JS. Gut Microbiota and Complications of Liver Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 155-169 [PMID: 28164848 DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.013]
- Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, Amorós À, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Oetli K, Morales-Ruiz M, Angeli P, Domenicali M, Alessandria C, Gerbes A, Wendon J, Nevens F, Trebicka J, Laleman W, Saliba F, Welzel TM, Albillos A, Gustot T, Benten D, Durand F, Ginès P, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium and the European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF). Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016; 64: 1249-1264 [PMID: 27483394 DOI: 10.1002/hep.28740]
- Trebicka J, Amorós A, Pitarch C, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Schierwagen R, Deulofeu C, Fernandez-Gomez J, Piano S, Caraceni P, Oetli K, Sola E, Laleman W, McNaughtan J, Mookerjee RP, Coenraad MJ, Welzel T, Steib C, Garcia R, Gustot T, Rodriguez Gandia MA, Bañares R, Albillos A, Zeuzem S, Vargas V, Saliba F, Nevens F, Alessandria C, de Gottardi A, Zoller H, Ginès P, Sauerbruch T, Gerbes A, Stauber RE, Bernardi M, Angeli P, Pavesi M, Moreau R, Clària J, Jalan R, Arroyo V. Addressing Phenotypes of Systemic Inflammation Across the Different Clinical Phenotypes of Acutely Decompensated Cirrhosis. *Front Immunol* 2019; 10: 476 [PMID: 30941129 DOI: 10.3389/fimmu.2019.00476]
- Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, Giovo I, Uschner FE, Jimenez C, Mookerjee R, Gustot T, Albillos A, Bañares R, Janicko M, Steib C, Reiberger T, Acevedo J, Gatti P, Bernal W, Zeuzem S, Zipprich A, Piano S, Berg T, Bruns T, Bendtsen F, Coenraad M, Merli M, Stauber R, Zoller H, Ramos JP, Solè C, Soriano G, de Gottardi A, Gronbaek H, Saliba F, Trautwein C, Özdoğan OC, Francque S, Ryder S, Nahon P, Romero-Gomez M, Van Vlierberghe H, Francoz C, Manns M, Garcia E, Tufoni M, Amorós A, Pavesi M, Sanchez C, Curto A, Pitarch C, Putignano A, Moreno E, Shawcross D, Aguilar F, Clària J, Ponzo P, Jansen C, Vitalis Z, Zaccherini G, Balogh B, Vargas V, Montagnese S, Alessandria C, Bernardi M, Ginès P, Jalan R, Moreau R, Angeli P, Arroyo V; PREDICT STUDY group of the EASL-CLIF Consortium. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol* 2020; 73: 842-854 [PMID: 32673741 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.013]
- Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, Noble NA, Unser AB, Daita K, Fisher AR, Sikaroodi M, Gillevet PM. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014; 60: 940-947 [PMID: 24374295 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.019]
- Chen Y, Guo J, Qian G, Fang D, Shi D, Guo L, Li L. Gut dysbiosis in acute-on-chronic liver failure and its predictive value for mortality. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1429-1437 [PMID: 25711972 DOI: 10.1111/jgh.12932]
- Bajaj JS, Thacker LR, Fagan A, White MB, Gavis EA, Hylemon PB, Brown R, Acharya C, Heuman DM, Fuchs M, Dalmet S, Sikaroodi M, Gillevet PM. Gut microbial RNA and DNA analysis predicts hospitalizations in cirrhosis. *JCI Insight* 2018; 3 [PMID: 29515036 DOI: 10.1172/jci.insight.98019]
- Bajaj JS, Reddy KR, O'Leary JG, Vargas HE, Lai JC, Kamath PS, Tandon P, Wong F, Subramanian RM, Thuluvath P, Fagan A, White MB, Gavis EA, Sehrawat T, de la Rosa Rodriguez R, Thacker LR, Sikaroodi M, Garcia-Tsao G, Gillevet PM. Serum Levels of Metabolites Produced by Intestinal Microbes and

- Lipid Moieties Independently Associated With Acute-on-Chronic Liver Failure and Death in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2020; 159: 1715-1730.e12 [PMID: 32687928 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.019]
- 16 Solé C, Guilly S, Da Silva K, Llopis M, Le-Chatelier E, Huelin P, Carol M, Moreira R, Fabrellas N, De Prada G, Napoleone L, Graupera I, Pose E, Juanola A, Borruel N, Berland M, Toapanta D, Casellas F, Guarner F, Doré J, Solà E, Ehrlich SD, Ginès P. Alterations in Gut Microbiome in Cirrhosis as Assessed by Quantitative Metagenomics: Relationship With Acute-on-Chronic Liver Failure and Prognosis. *Gastroenterology* 2021; 160: 206-218.e13 [PMID: 32941879 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.054]
- 17 Wang K, Zhang Z, Mo ZS, Yang XH, Lin BL, Peng L, Xu Y, Lei CY, Zhuang XD, Lu L, Yang RF, Chen T, Gao ZL. Gut microbiota as prognosis markers for patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *Gut Microbes* 2021; 13: 1-15 [PMID: 34006193 DOI: 10.1080/19490976.2021.1921925]
- 18 Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, Monteith P, Noble NA, Sikaroodi M, Gillevet PM. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G675-G685 [PMID: 22821944 DOI: 10.1152/ajpgi.00152.2012]
- 19 Bajaj JS, Fagan A, Sikaroodi M, White MB, Sterling RK, Gilles H, Heuman D, Stravitz RT, Matherly SC, Siddiqui MS, Puri P, Sanyal AJ, Luketic V, John B, Fuchs M, Ahluwalia V, Gillevet PM. Liver transplant modulates gut microbial dysbiosis and cognitive function in cirrhosis. *Liver Transpl* 2017; 23: 907-914 [PMID: 28240840 DOI: 10.1002/lt.24754]
- 20 Maccioni L, Gao B, Leclercq S, Pirlot B, Horsmans Y, De Timary P, Leclercq I, Fouts D, Schnabl B, Stärkel P. Intestinal permeability, microbial translocation, changes in duodenal and fecal microbiota, and their associations with alcoholic liver disease progression in humans. *Gut Microbes* 2020; 12: 1782157 [PMID: 32588725 DOI: 10.1080/19490976.2020.1782157]
- 21 Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, Sikaroodi M, Naqvi A, Engen PA, Kwasny M, Lau CK, Keshavarzian A. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G966-G978 [PMID: 22241860 DOI: 10.1152/ajpgi.00380.2011]
- 22 Wang ZK, Yang YS. Upper gastrointestinal microbiota and digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1541-1550 [PMID: 23539678 DOI: 10.3748/wjg.v19.i10.1541]
- 23 Kerckhoffs AP, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Knol J, Ben-Amor K, Akkermans LM. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2887-2892 [PMID: 19533811 DOI: 10.3748/wjg.15.2887]
- 24 范慧宁, 瞿国强. 十二指肠球部和末端回肠黏膜菌群多样性分析. 同济大学学报: 医学版 2020; 41: 228-234 [DOI: 10.16118/j.1008-0392.2020.02.015]
- 25 Zheng YF, Liang SP, Zhong ZS, Zhang W, Wu YY, Liu JB, Huang SP. Duodenal microbiota makes an important impact in functional dyspepsia. *Microb Pathog* 2022; 162: 105297 [PMID: 34883227 DOI: 10.1016/j.micpath.2021.105297]
- 26 Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, Guo J, Le Chatelier E, Yao J, Wu L, Zhou J, Ni S, Liu L, Pons N, Batto JM, Kennedy SP, Leonard P, Yuan C, Ding W, Chen Y, Hu X, Zheng B, Qian G, Xu W, Ehrlich SD, Zheng S, Li L. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; 513: 59-64 [PMID: 25079328 DOI: 10.1038/nature13568]
- 27 Bajaj JS, Betrapally NS, Hylemon PB, Heuman DM, Daita K, White MB, Unser A, Thacker LR, Sanyal AJ, Kang DJ, Sikaroodi M, Gillevet PM. Salivary microbiota reflects changes in gut microbiota in cirrhosis with hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2015; 62: 1260-1271 [PMID: 25820757 DOI: 10.1002/hep.27819]
- 28 Bures J, Cyraný J, Kohoutová D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, Vorisek V, Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2978-2990 [PMID: 20572300 DOI: 10.3748/wjg.v16.i24.2978]
- 29 Mehtani R, Roy A, Singh V. Gut Microbial Metagenomics in ACLF: The Causality-Association Conundrum. *Gastroenterology* 2021; 160: 2205 [PMID: 33387519 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.055]
- 30 Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D, Wang Y, Zhu B, Li L. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 562-572 [PMID: 21574172 DOI: 10.1002/hep.24423]
- 31 Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-98; quiz 499 [PMID: 23439232 DOI: 10.1038/ajg.2013.4]
- 32 Zhang FM, Wang HG, Wang M, Cui BT, Fan ZN, Ji GZ. Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7213-7216 [PMID: 24222969 DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.7213]
- 33 Khoruts A. Faecal microbiota transplantation in 2013: developing human gut microbiota as a class of therapeutics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 79-80 [PMID: 24296579 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.231]
- 34 Sharma A, Roy A, Premkumar M, Verma N, Duseja A, Taneja S, Grover S, Chopra M, Dhiman RK. Fecal microbiota transplantation in alcohol-associated acute-on-chronic liver failure: an open-label clinical trial. *Hepatol Int* 2022; 16: 433-446 [PMID: 35349076 DOI: 10.1007/s12072-022-10312-z]
- 35 Trebicka J, Bork P, Krag A, Arumugam M. Utilizing the gut microbiome in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 167-180 [PMID: 33257833 DOI: 10.1038/s41575-020-00376-3]
- 36 Petrof EO, Khoruts A. From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology* 2014; 146: 1573-1582 [PMID: 24412527 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.004]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

