

DOI: 10.13376/j.cblls/2017088

文章编号: 1004-0374(2017)07-0644-07



杨云生, 主任医师、教授、医学博士。我国和国际著名消化病专家, 解放军总医院消化内科学科带头人, 解放军总医院消化病中心主任, 全军消化病研究所所长。深圳大学特聘教授, 解放军医学院、南开大学博士生导师。中华消化病学分会主任委员, 中华消化病学分会生态组组长, 亚太消化病学会 (APAGE) 常务理事, 世界胃肠病组织 (WGO) 科学委员会委员, 国家“863”肠道微生态关键技术研究首席科学家。主要研究方向: 肠道微生态及疾病、内镜新技术和机器人。发表论文 300 余篇, SCI 收录杂志论文 80 余篇。国际上开创性的工作包括应用微生态治疗溃疡样结肠炎、孤独症等疾病的方法和机制研究, 具有原创知识产权的世界首款胃镜操作机器人等。

肠道微生态与炎症性肠病

任荣荣¹, 彭丽华¹, 王子恺¹, 夏璐², 杨云生^{1*}

(1 解放军总医院消化病中心, 北京 100853; 2 上海国际医学中心, 上海 201318)

摘要: 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的发病率和患病率近年来在世界范围内呈持续上升趋势, 其发病与遗传易感基因、免疫、肠道微生态、环境、饮食等多因素有关。近来的研究显示肠道微生态在其发病中起着关键作用, 是目前重要的研究热点。现就 IBD 患者肠道微生物的变化、肠道微生物在 IBD 发生中的作用以及基于肠道微生态的治疗方法进行简要叙述。

关键词: 炎症性肠病; 肠道微生态; 益生菌制剂; 粪微生态制品移植

中图分类号: Q93; R574 **文献标志码:** A

Gut microbiota and inflammatory bowel disease

REN Rong-Rong¹, PENG Li-Hua¹, WANG Zi-Kai¹, XIA Lu², YANG Yun-Sheng^{1*}

(1 Institute of Digestive Disease, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China;

2 Shanghai International Medical Center, Shanghai 201318, China)

Abstract: The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease (IBD) are rising worldwide. The pathogenesis of IBD is multifactorial, involving host genetics, immune response, gut microbiota dysbiosis, environmental factors, diet, and so on. While the gut microbiota has been proposed to play a key role in disease pathogenesis, it has become a hotspot in recent years. Given this, the gut microbiome changes in IBD patients, the interaction between gut microbiome and host, and the treatment of IBD based on gut microbiota were briefly reviewed in this paper.

Key words: inflammatory bowel disease; gut microbiota; probiotic preparations; fecal microbiota transplantation

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种病因及发病机制尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎性疾病, 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。IBD

收稿日期: 2017-01-29

基金项目: 国家高技术研究发展计划 (“863” 计划) (2015AA020701)

*通信作者: E-mail: sunny301ddc@126.com

是欧洲和北美国家的常见病, 亚洲国家发病率较低。近年来, 世界不同地区的 IBD 发病率和患病率均呈持续上升趋势, 显示 IBD 已经成为一种全球性的疾病^[1]。目前认为 IBD 的发生发展是多种因素共同作用的结果, 包括宿主遗传易感基因、机体免疫反应、肠道微生态、环境、饮食等^[2]。肠道微生态是肠道微生物与宿主肠道自身相互作用的整体, 在 IBD 的发生发展中具有重要作用。本文就目前肠道微生态在 IBD 中的研究进展及基于肠道微生态的相关治疗进行阐述。

1 IBD患者肠道微生态的变化

肠道微生物的分布受肠道环境, 如 pH 值、氧含量、抗菌肽 (antimicrobial peptides, AMP)、肠蠕动速度等的影响。自十二指肠到直肠, pH 值自上而下逐渐升高, 氧含量自上而下逐渐减少, 因此, 上消化道的微生物较下消化道微生物更耐酸和耐氧。IBD 患者因肠道病变, 肠腔 pH 值、氧含量、抗菌肽等均出现变化, 引起肠道微生物数量和结构的改变。一项对 447 例儿童新发 CD 患者和 221 例健康人群肠黏膜菌群对比的多中心研究显示, 未进行任何治疗的 CD 患者其肠黏膜相关菌中耐氧菌明显增加, 如 Enterobacteriaceae (肠杆菌科)、Haemophilus (嗜血杆菌)、Veillonellaceae (韦荣氏球菌科)、Fusobacteriaceae (梭杆菌科) 等^[3]。这可能是因为肠道出现慢性炎症时, 肠黏膜血流量增加以及免疫反应引起活性氧增加等原因, 使肠腔内氧含量增加所致。近年来, 大量研究证实 IBD 患者肠道微生物多样性和数量减少, 微生物组成发生改变。人体肠道 99% 的微生物基因来自于细菌^[4], 目前关于 IBD 肠道微生物的研究也主要集中在细菌的研究, 真菌和病毒的研究则很少。

1.1 IBD患者肠道细菌改变

人体肠道细菌中, Bacteroidetes (拟杆菌门) 和 Firmicutes (厚壁菌门) 占据全部细菌总量的 90% 左右^[5]。多数研究显示 IBD 患者肠道细菌中厚壁菌门呈减少趋势; *Bacteroides* (拟杆菌属) 具有调节 T 细胞生长分化、促进抗炎细胞因子表达的作用, 但拟杆菌属在 IBD 患者中的变化尚存在争议。一项纳入 9 篇研究 706 例患者的荟萃分析显示, IBD 患者肠道中拟杆菌属水平较健康人减少, IBD 活动期较缓解期拟杆菌属水平明显降低, 即使是处于缓解期的 UC 患者, 其肠道拟杆菌属的水平仍低于健康人群; 而部分 IBD 患者拟杆菌属水平升高, 这部分患

者以欧洲人为主, 这说明不同种族 IBD 患者肠道菌群的变化可能不同^[6]。Proteobacteria (变形菌门) 是肠道细菌中的另一大类, 大多数已知的肠道致病菌都属于变形菌门, 目前研究认为 IBD 患者肠道中变形菌门显著增加^[2]。这些研究表明, 肠道菌群的紊乱在 IBD 的发生中发挥着重要作用, 但肠道菌群失调与 IBD 发生的因果关系目前并不十分清楚, 尚需进一步的机制研究。

除了关注肠道菌群整体变化, 部分学者对 IBD 的单种菌致病机制进行了相关研究。有研究显示, *Escherichia coli* (大肠杆菌) 与 UC 的活动性有关, 在活动期 UC 患者改变的肠道菌群中, *E. coli* 是最具有代表性的细菌, 在 IBD 的起病及慢性化的过程中可能发挥着一定作用^[7]。CD 患者粪便菌群分析发现一些抗炎的细菌丰度减少, 如 *Feacalibacterium prausnitzii*、*Bifidobacterium adolescentis* (青春双歧杆菌)、*Dialister invisus*、*Clostridium cluster XIVa* 等; 某些可能具有促炎作用的菌增加, 如 *Ruminococcus gnavus* (活泼瘤胃球菌)、*Mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis* (MAP, 禽分枝杆菌副结核亚种) 和 adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC, 黏附侵袭性大肠杆菌)^[2]。MAP 和 AIEC 被认为是 CD 的主要触发因素, AIEC 具有侵袭性和黏附性, 在易感宿主体内可改变肠道菌群组成, 促发先天免疫或促进促炎因子的表达, 从而引起慢性炎症。MAP 和 AIEC 在 CD 患者的血液标本中可检测到, 这表明 MAP 和 AIEC 的感染已经成功侵袭到 CD 患者体内, 且其感染具有慢性持久的特点^[8]。

另外一些与 IBD 相关的致病菌, 如 *Campylobacter concisus* (简明弯曲杆菌)、enterotoxigenic *B. fragilis* (ETBF, 产肠毒素脆弱拟杆菌) 等也在 IBD 的发生中发挥一定作用。*C. concisus* 可影响肠黏膜通透性, 并促进宿主上皮细胞内的炎症; ETBF 可分泌一种促炎因子——锌依赖的金属蛋白酶毒素, 该毒素可引起儿童及成人腹泻; ETBF 存在于约 19.3% 的 IBD 患者体内, 在动物实验中 ETBF 可诱导 IL-17 的过表达, 引起炎症和自身免疫, 从而导致严重的肠道炎症^[9]。

1.2 IBD患者肠道真菌改变

真菌和病毒在人体肠道微生物中也占据着重要的位置。近年来关于 IBD 肠道微生物的研究主要集中在细菌, 对真菌和病毒的研究均有忽略。目前关于 IBD 与肠道真菌关系的研究均基于粪便标本的测序。与细菌变化相似, 真菌在肠道中的多样性和组

成与人种、地域、环境等密切相关。Petersen 等^[10]研究发现,在丹麦 IBD 患者中,肠道中定植的 *Blastocystis* (芽囊原虫) 和 *Dientamoeba fragilis* 与活动期 UC 呈负相关,提示这两种真菌可能对 IBD 起保护作用。Sokol 等^[11]对 235 例 IBD 患者和 38 例健康对照的粪便标本进行 16s 细菌和 ITS2 真菌测序,结果显示 IBD 患者较健康人群 *Saccharomyces cerevisiae* (酿酒酵母菌) 比例减少, *Candida albicans* (白色念珠菌) 比例增加; IBD 患者中 *S. cerevisiae* 的减少与某些细菌,如 *Bifidobacterium* (双歧杆菌)、*Blautia*、*Roseburia* (罗氏菌属) 和 *Ruminococcus* (瘤胃球菌属) 的减少呈正相关;用 *S. cerevisiae* 和 *C. albicans* 分别刺激小鼠骨髓起源的树突状细胞 (BMDCs) 以评估 IL-6 和 IL-10 的产生情况,结果发现两种真菌的 IL-6 产量相似,但抗炎细胞因子 IL-10 在 *S. cerevisiae* 的刺激下产生的明显比 *C. albicans* 刺激下产生的多;健康人群肠道真菌和细菌呈现均匀的一致性,而 IBD 患者两者的一致性分析呈明显的紊乱。

当然,某种或某几种真菌的减少或消失可能并不能完全解释 IBD 的发生,但其在肠道炎症的发生过程中可能发挥重要的代谢功能。例如, Dectin-1 是一种表达在中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞表面的 C-型凝集素,它能够识别真菌细胞壁的 β -1,3-葡聚糖,两者结合后可启动 Th17 介导的免疫反应; Dectin-1 介导的信号通路能够维持肠道微生物生态的稳态,抑制肠道炎症的发生;宿主 Dectin-1 基因 (*CLEC7A*) 的突变与难治性 UC 相关^[12]。这些研究表明 IBD 患者肠道真菌的多样性和组成是紊乱的,其在 IBD 的发病机制中可能发挥着重要作用。

1.3 IBD患者肠道病毒改变

肠道病毒数目巨大,是肠道细菌的 10 倍左右^[13],但近年来关于肠道病毒组 (Virome) 的研究仍较少。噬菌体是肠道病毒中的重要组分,可直接影响肠道细菌的组成;噬菌体衣壳可表达一种免疫球蛋白样的蛋白质,与黏蛋白结合后引起宿主的先天免疫反应^[14]。Norman 等^[15]对 IBD 患者及健康人群进行肠道病毒组的检测,发现在所有人群中,噬菌体中的 *Caudovirales* order (有尾噬菌体目) 和 *Microviridae* family (微小噬菌体科) 是丰度最高的病毒;在 IBD 患者中 *Caudovirales* 丰度是增加的,在某些 IBD 患者中 *Microviridae* 是减少的;进一步研究发现 *Caudovirales* 中有 5 种噬菌体与 IBD 相关: *Lactococcus phage* (乳球菌噬菌体)、*Lactobacillus*

phage (乳杆菌噬菌体)、*Clostridium phage* (梭菌属噬菌体)、*Enterococcus phage* (肠球菌噬菌体) 和 *Streptococcus phage* (链球菌噬菌体);在 CD 患者中, *Caudovirales* 与减少的 *Bacteroidaceae* 细菌呈负相关,而与增加的肠杆菌科和 *Pasteurellaceae* (巴氏杆菌科) 细菌呈正相关;在 UC 患者中未发现明显的正负相关关系,表明病毒组在 CD 中比在 UC 中可能更具有特殊性。Kernbauer 等^[16]报道用一种小鼠诺如病毒定植无菌小鼠,可以代替某些共生细菌的功能,使无菌小鼠的某些缺陷得到缓解,如增加 $CD3^+$ T 细胞数目、提高潘氏细胞功能、提高抗体水平等。单个的病毒在发挥作用时并没有通过细菌依赖的信号通路。Basic 等^[17]则认为用诺如病毒感染 IL-10 缺陷小鼠,可导致肠上皮屏障破坏,证实诺如病毒可提供导致结肠炎的刺激,从而使宿主产生结肠炎症。这些研究表明,病毒组在 IBD 的发生及肠道菌群的失调中发挥着一定的作用,病毒组可能成为 IBD 的一种新的指标。

2 肠道微生态在IBD发生中如何发挥作用

肠道微生态与环境、机体免疫、宿主基因等多种因素相互作用,共同导致 IBD 的发生,但肠道微生态在 IBD 发生中的具体机制尚未十分明确。有研究认为,IBD 的发生可能经历了如下的过程:周围环境或炎症可引起肠道产生氧化应激反应,导致肠道产生更多的氧化代谢(如硫氨基酸代谢、谷胱甘肽合成等),减少短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的产生,同时肠黏膜表面的黏液层降解增加,这个环境更适合于某些菌,如肠杆菌科的生长,而不利于某些菌,如 *Clostridia*(梭状芽胞杆菌)的生长,从而导致肠道菌群失调。失调的肠道菌群通过脂多糖、毒力因子的产生以及对 T 细胞、B 细胞、免疫分子等的调节,进一步引起肠道炎症^[18]。在 IBD 发生的各个环节中,肠道微生物几乎都发挥着重要的作用。

2.1 短链脂肪酸与肠道微生态的相互作用

大肠的主要功能是重吸收水、摄取各种维生素和微量元素等,也是肠道微生物降解食物碳水化合物产生 SCFAs 的场所。SCFAs 指含碳原子数在 6 个以下的脂肪酸,在肠道中主要以乙酸、丙酸和丁酸为主,三者占 SCFAs 的 95% 以上,在肠道中的浓度比值约为 3:1:1; SCFAs 从盲肠到结肠的分布不同,自近端结肠到远端结肠逐渐减少^[19]。大肠中 SCFAs 主要由肠道菌群发酵碳水化合物而生成,如

Bacteroides (拟杆菌属)、*Bifidobacterium* (双歧杆菌属)、*Propionibacterium* (丙酸菌属)、*Eubacterium* (真杆菌属)、*Lactobacillus* (乳杆菌属) 和 *Clostridium* (梭菌属) 等都能通过发酵纤维素产生 SCFAs; 多种肠道细菌都能参与乙酸的产生, 如肠杆菌科; 丙酸主要由拟杆菌和厚壁菌的某些菌属通过琥珀酸盐途径和乳酸盐途径产生, 如 *Lachnospiraceae* (毛螺旋菌科) 和 *Negativicutes*; 大多数的丁酸由 *Faecalibacterium prausnitzii*、*Eubacterium rectal* (直肠真杆菌)、*Eubacterium hallii* (霍氏真杆菌)、*Ruminococcus bromii* 等产生^[19-20]。

SCFAs 对肠上皮细胞起保护作用, 能够产生能量、减少促炎因子的产生, 并通过激活上皮细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等表达的 SCFA 敏感的 G 蛋白偶联受体 (SCFA-sensing G-protein-coupled receptors, GPCR) 介导机体免疫反应, 对机体健康发挥重要作用^[21]。SCFAs 可以调节机体的先天性免疫和后天获得性免疫, 例如 SCFAs 可通过诱导肠上皮细胞分泌 IL-18、抗菌肽、黏蛋白和上调紧密连接蛋白的表达来调节肠黏膜屏障的完整性; SCFAs 可诱导中性粒细胞迁移到炎症部位, 并增强其吞噬功能; SCFAs 可通过 GPCR 途径和抑制组蛋白脱乙酰酶 (histone deacetylase, HDAC) 途径来调节 T 细胞功能; SCFAs 可以在不同细胞因子环境下调节 Th1、Th17 和 Treg 细胞的产生; SCFAs 还可通过抑制 HDAC 来抑制肠巨噬细胞产生促炎因子, 并诱导 B 细胞分泌 IgA^[19]。研究显示, 摄入 SCFAs 或促进 SCFAs 产生的益生菌制剂能够缓解 IBD 症状。一项双盲、安慰剂对照的多中心研究显示, 远端结肠型 (<65 cm) 的 UC 患者局部使用美沙拉嗪联合丁酸盐 (80 mL, 80 mmol/L, bid) 6 周较美沙拉嗪联合安慰剂组 (80 mL 盐水, bid) 临床缓解率显著升高, 患者大便次数、里急后重情况及自我评分均较安慰剂组有缓解^[22]。

2.2 机体免疫与肠道微生态的相互作用

肠道菌群的失衡, 会通过 B 细胞或 T 细胞活化以及多种细胞因子的产生触发机体先天免疫或获得性免疫, 进而引起机体的炎症反应。IgA 是消化道黏膜免疫系统的第一道防线, 是其主要效应因子。肠黏膜上皮细胞通过与免疫球蛋白受体结合分泌 IgA, IgA 继而与肠道微生物、各种食物成分或肠腔内抗原结合, 从而抑制这些因子与宿主的相互作用, 避免肠黏膜免疫反应, 同时还调节肠道微生物的组成。除提供肠黏膜物理屏障, IgA 还可通过肠道微生物调控基因表达, IgA 缺失可使本不引起肠

道炎症的人体共生菌 *Bacteroides thetaiotaomicron* (多形拟杆菌) 表达大量参与 NO 代谢的产物, 进而引起宿主的促炎信号反应; 肠道微生物反过来又可影响分泌 IgA 的细胞, 如 B 细胞、浆细胞的聚集以及肠腔内 IgA 的水平, 进而引起机体免疫反应^[23]。以 IgA 为靶向的细菌对宿主产生的影响目前尚有争议, 从 IBD 患者中分离的 IgA 包被细菌, 能够显著促进 DSS 诱导小鼠结肠炎的恶化, 而自健康菌群中分离的 IgA 靶向细菌 *Akkermansia muciniphila* 和 *Clostridium scindens* 能防止由结肠细菌诱导的肠病。由此可见, 以 IgA 为靶向的细菌并不都是致肠炎的, 也有部分是通过增强黏膜的屏障功能对宿主产生有益的作用^[24]。

Th17 细胞在自身免疫和机体防御中具有重要意义, 大量存在于肠黏膜固有层, 其分泌的 IL-17A、IL-17F 和 IL-22 能够刺激肠上皮细胞产生抗菌肽, 并促进细胞间紧密连接蛋白的形成; 但 Th17 细胞在 IL-23 和 IL-1 β 的刺激下也可产生致病性, 如表达促炎细胞因子 IFN- γ 和粒-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF), 从而加剧自身免疫和炎症反应的发生。在 Th17 细胞的分化过程中, 肠道微生物是最重要的影响因素。分节丝状菌 (segmented filamentous bacteria, SFB) 在肠黏膜表面黏附, 可引起肠上皮细胞一些特异的基因表达, 如上调血清淀粉样蛋白 A 的表达, 而后者可作为一种细胞因子刺激 IL-23 的产生, 进而刺激 Th17 细胞产生致病性^[23]。

此外, 肠道微生物还可通过其降解纤维素产生的 SCFAs 来诱导 Treg 细胞的分化。例如, 从健康人粪便中分离的 17 株 *Clostridia* 可显著诱导小鼠结肠的 Treg 细胞; *Clostridia* 的一个种 *F. prausnitzii* 在 IBD 患者中的丰度是减少的, 而该菌可促进抗炎因子 IL-10 表达 T 细胞的聚集^[25]。

2.3 宿主遗传易感基因与肠道微生态的相互作用

2012 年欧洲牵头完成 IBD 免疫芯片计划, 共发现 163 个与 IBD 相关的易感基因位点, 其中 110 个基因位点与 UC 和 CD 都相关, 仅与 UC 相关的 23 个, 仅与 CD 相关的 30 个, 而在研究中发现 IBD 的易感基因位点与结合分枝杆菌感染有相当大的重叠^[26]。在 CD 患者的易感基因位点中, 某些基因位点与自噬调节相关, 如 *ATG16L1*; 某些基因位点与激活自噬的微生物传感器相关, 如 *NOD2*。*ATG16L1* 和 *NOD2* 的破坏可以引起微生物清除缺陷, 进而使 CD 的敏感性增加^[27]。人体共生菌脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) 具有有益的免疫调节功

能, 在小鼠体内定植过程中, *B. fragilis* 的荚膜多糖 A (polysaccharide A, PSA) 在外膜囊 (outer membrane vesicles, OMVs) 的包被下被呈递给肠道树突状细胞, 进而诱导 Treg 细胞产生 IL-10, 从而抑制肠道炎症。研究认为, OMVs 需要 IBD 相关基因 *ATG16L1* 和 *NOD2* 来激活非典型自噬途径, 防止肠道炎症: *ATG16L1* 缺陷的树突状细胞不能诱导 Treg 细胞抑制黏膜炎症; *ATG16L1* 高风险变异的人体免疫细胞在 Treg 细胞对 OMVs 的应答反应方面是缺陷的; 这些研究表明, 易感基因的多态性通过引起肠道微生物组一些保护信号的缺失, 促进了 IBD 的发生^[27]。

3 基于肠道微生态的治疗

3.1 益生菌制剂

动物实验证实益生菌制剂对 IBD 有一定的缓解作用。动物研究认为益生菌制剂可以增强肠黏膜屏障功能、调节肠道黏膜免疫、恢复肠道菌群结构并缓解肠道的慢性炎症^[28]。目前, 大部分临床研究也认为益生菌制剂在 IBD 治疗中有一定疗效。Casellas 等^[29]进行了一项对轻中度活动期 UC 患者的前瞻性、随机、安慰剂对照的研究, 两组患者在口服美沙拉嗪 (3 g/d) 的基础上, 分别服用富含低聚果糖的菊粉和安慰剂 2 周, 结果显示第 7 天时菊粉组钙卫蛋白 (calprotectin) 的降低较安慰剂组更明显; 菊粉组耐受性更好, 且消化不良的症状比安慰剂组减轻明显。Sood 等^[30]开展了一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的研究, 该研究将轻中度 UC 患者随机分为两组, 一组给予益生菌制剂 VSL#3 (VSL#3 是一种高效能益生菌, 由 8 种具有最优协同作用的益生菌组成: *Bifidobacterium breve* (短双歧杆菌)、*Bifidobacterium longum* (长双歧杆菌)、*Bifidobacterium infantis* (婴儿双歧杆菌)、*Lactobacillus acidophilus* (嗜酸乳杆菌)、*Lactobacillus plantarum* (植物乳杆菌)、*Lactobacillus paracasei* (副干酪乳杆菌)、*Lactobacillus bulgaricus* (保加利亚乳杆菌)、*Streptococcus thermophilus* (嗜热链球菌)), 另一组给予安慰剂, 结果显示在 12 周时益生菌组获得缓解的患者较安慰剂组明显升高 (42.9% vs 15.7%, $P < 0.001$)。但有些研究则认为益生菌制剂在 IBD 的治疗中发挥作用有限。Bourreille 等^[31]对经过激素或 5-氨基水杨酸治疗后缓解的 CD 患者进行随机对照研究, 一组给予 *Saccharomyces boulardii* (鲍氏酵母菌), 一组安慰剂治疗, 52 周后发现该益生菌对处于缓解期的 CD 患者并未产生任何有益的作用。

上述研究表明, 益生菌制剂对于 IBD 患者的治疗可能有一定疗效, 但只能作为辅助手段, 它对于 IBD 的治疗作用仍有待更深入的研究, 在临床上的应用应慎重。

3.2 粪微生物制品移植(FMT)

粪微生物制品移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是近年来迅速发展的基于肠道微生态的治疗手段。关于 FMT 的临床研究目前集中在艰难梭菌感染 (*Clostridium difficile* infection, CDI)、IBD、肠易激综合征、慢性便秘、慢性乙型肝炎等, FMT 治疗 2 型糖尿病、肥胖症、代谢综合征等代谢性疾病的研究也在逐步开展。其中, FMT 治疗 CDI 的研究最广泛, 疗效也最为明确, 已被写入美国 CDI 治疗指南中。FMT 治疗 IBD 的研究仅次于 CDI, 但其疗效尚有争议。截至 2016 年 6 月, FMT 治疗 IBD 的研究仅有 20 篇, 这些研究以病例报道和系列病例研究为主, 仅有 2 篇为随机对照研究; 这些研究中单纯 UC 的治疗有 12 篇, 单纯 CD 的治疗有 5 篇^[32]。2014 年 5 月, Colma 等^[33]开展了一项严格的荟萃分析, 其限定条件为 FMT 作为主要治疗手段并剔除合并感染或未报道临床结果的研究, 检索数据库为: EMBASE (1947 年 5 月至 2014 年 5 月)、MEDLINE (1950 年至 2014 年 5 月)、Cochrane 图书馆和生物医学中心案例数据库以及每年国内和国际胃肠病学学术会议, 检索关键词则有几十个之多。该荟萃分析显示, FMT 治疗后 IBD 患者缓解率为 45%, 剔除病例报道仅保留队列研究后, 其有效率为 36%^[33]。目前仅有的 2 篇 FMT 治疗 UC 的随机对照研究结果也存在争议。两篇随机对照研究均纳入轻中度 UC 患者, 随机分为 2 组: Moayyedi 等^[34]采用保留灌肠方法, 一组给予 50 mL 菌液, 一组给予 50 mL 水作为安慰剂, 每周 1 次, 进行 6 周, 结果显示第 7 周时两组有效率分别为 24% 和 5% ($P = 0.03$), 认为 FMT 能够使活动期 UC 患者达到缓解; Rossen 等^[35]则采用鼻空肠营养管方法, 一组给予 500 mL 菌液, 一组给予自身粪便制作的菌液 500 mL 作为安慰剂, 每 3 周 1 次, 进行 2 次, 结果显示第 12 周时 ITT 分析两组有效率分别为 30.4% 和 20.0% ($P = 0.51$), 该研究认为实验组和对照组无统计学意义, 但应答者的肠道菌群较非应答者出现了明显变化。目前仅有的一篇中文 FMT 治疗 UC 的研究显示, 7 例中重度活动期 UC 患者经内镜下 FMT 治疗后, 临床症状、Mayo 评分均有明显下降, 且不良反应较少, 安全性较高, 认为 FMT

是治疗活动期 UC 的一项有前景的技术^[36]。中国与西方国家 FMT 治疗 UC 的疗效存在一定差异, 这可能与欧美国家饮食习惯、肠道微生态环境以及供体肠道微生物组成等存在背景差异有关。

近日发表的关于 FMT 临床应用指征的共识报告指出, 对于一次治疗失败的 IBD 患者可以考虑 FMT 治疗; 对于结肠严重受损的 IBD 患者, FMT 应该谨慎开展, 因其副作用风险较高, 且缺少系统性研究; 建议重复移植; 给药途径根据疾病位置和 (或) 医生的专业知识确定; 下消化道给药可能更安全; 重复移植推荐灌肠途径。这些共识意见的推荐强度均在 90% 以上, 但其证据级别则以低级为主^[37]。由此可见, FMT 治疗 IBD 的证据仍较匮乏, 治疗 IBD 过程中仍有较多问题待解决, 如供体筛查的标准、FMT 采取的治疗途径、灌注的菌液量、灌注频率、随访时间等。因此, 未来需要设计更多更严谨的随机对照研究对 FMT 治疗 IBD 的疗效进行验证, 并解决 FMT 治疗过程中存在的相关问题, 而相关的机制研究也需提上日程。

综上, 动物和人体的研究均证实肠道微生态在 IBD 的发生发展中发挥了重要, 甚至关键的作用。IBD 患者肠道微生物的组成与健康人群相比发生明显改变, 其多样性较健康人群明显降低。目前的研究多集中在肠道细菌, 而忽略了可能起同样重要作用的真菌和病毒。肠道微生物如何在 IBD 的发病机制中发挥作用目前尚不十分清楚, 但其与机体免疫、宿主易感基因、饮食、环境的共同作用引起了 IBD 的发生。益生菌制剂对 IBD 的治疗可能有一定疗效, 但仅能作为辅助治疗手段。FMT 对 IBD 的疗效仍存在争议, 且治疗过程中供体的筛选、治疗的途径、菌液量的把握等问题尚待解决。总之, IBD 与肠道微生态的研究具有广阔的前景, IBD 肠道微生态相关机制的研究应成为今后研究的重点, 并在此基础上进一步研究基于肠道微生态的相关治疗方法, 最终应用于临床。

[参 考 文 献]

- [1] Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 2012, 142: 46-54
- [2] Ahmed I, Roy BC, Khan SA, et al. Microbiome, metabolome and inflammatory bowel disease. *Microorganisms*, 2016, 4: E20
- [3] Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*, 2014, 15: 382-92
- [4] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, 464: 59-65
- [5] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Microbiology: diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 2005, 308: 1635-8
- [6] Zhou Y, Zhi F. Lower level of *Bacteroides* in the gut microbiota is associated with inflammatory bowel disease: a meta analysis. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 5828959
- [7] Sokol H, Lepage P, Seksik P, et al. Temperature gradient gel electrophoresis of fecal 16S rRNA reveals active *Escherichia coli* in the microbiota of patients with ulcerative colitis. *J Clin Microbiol*, 2006, 44: 3172-7
- [8] Nazareth N, Magro F, Machado E, et al. Prevalence of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* and *Escherichia coli* in blood samples from patients with inflammatory bowel disease. *Med Microbiol Immunol*, 2015, 204: 681-92
- [9] Rabizadeh S, Rhee KJ, Wu S, et al. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a potential instigator of colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13: 1475-83
- [10] Petersen AM, Stensvold CR, Mirsepasi H, et al. Active ulcerative colitis associated with low prevalence of *Blastocystis* and *Dientamoeba fragilis* infection. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48: 638-9
- [11] Sokol H, Leducq V, Aschard H, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*, 2017, 66: 1039-48
- [12] Iliev ID, Funari VA, Taylor KD, et al. Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis. *Science*, 2012, 336: 1314-7
- [13] Mokili JL, Rohwer F, Dutilh BE. Metagenomics and future perspectives in virus discovery. *Curr Opin Virol*, 2012, 2: 63-77
- [14] Barr JJ, Auro R, Furlan M, et al. Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 10771-6
- [15] Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell*, 2015, 160: 447-60
- [16] Kernbauer E, Ding Y, Cadwell K. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature*, 2014, 516: 94-8
- [17] Basic M, Keubler LM, Buettner M, et al. Norovirus triggered microbiota-driven mucosal inflammation in interleukin 10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20: 431-43
- [18] Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*, 2012, 13: R79
- [19] Sun M, Wu W, Liu Z, et al. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*, 2017, 52: 1-8
- [20] Wlodarska M, Kostic AD, Xavier RJ. An integrative view of microbiome-host interactions in inflammatory bowel disease. *Cell Host Microbe*, 2015, 17: 577-91

- [21] Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, et al. The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem*, 2003, 278: 11312-9
- [22] Vernia P, Annese V, Bresci G, et al. Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest*, 2003, 33: 244-8
- [23] Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 2016, 535: 75-84
- [24] Palm NW, de Zoete MR, Cullen TW, et al. Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease. *Cell*, 2014, 158: 1000-10
- [25] Sarraibayrouse G, Bossard C, Chauvin JM, et al. CD4CD8 α lymphocytes, a novel human regulatory T cell subset induced by colonic bacteria and deficient in patients with inflammatory bowel disease. *PLoS Biol*, 2014, 12: e1001833
- [26] Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2012, 491: 119-24
- [27] Chu H, Khosravi A, Kusumawardhani IP, et al. Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Science*, 2016, 352: 1116-20
- [28] Wang ZK, Yang YS, Chen Y, et al. Intestinal microbiota pathogenesis and fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 14805-20
- [29] Casellas F, Borruel N, Torrejón A, et al. Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25: 1061-7
- [30] Sood A, Midha V, Makharia GK, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7: 1202-9
- [31] Bourreille A, Cadiot G, Le Dreau G, et al. *Saccaromyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11: 982-7
- [32] Lopez J, Grinspan A. Fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*: NY, 2016, 12: 374-9
- [33] Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*, 2014, 8: 1569-81
- [34] Moayyedi P, Surette MG, Kin PT, et al. Fecal microbiota transplantation induced remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2015, 149:102-9
- [35] Roosen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2015, 149: 110-8
- [36] 任荣荣, 孙刚, 杨云生, 等. 粪微生态移植治疗溃疡性结肠炎的初步研究. *中华内科杂志*, 2015, 54: 411-5
- [37] König J, Siebenhaar A, Högenauer C, et al. Consensus report: faecal microbiota transfer -- clinical applications and procedures. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45: 222-39