



## 炎症性肠病与肠道微生态的研究进展

周林妍 李岩\*

中国医科大学附属盛京医院消化内科 辽宁 沈阳 110004

**摘要:** 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种肠道慢性炎症性疾病,其发病机制尚不清楚。然而,IBD的发病率不断上升给患者及其家属带来了巨大的经济负担,需要找到积极有效的治疗方法来帮助患者。最新的观点认为,宿主和肠道微生物之间的平衡被打破会触发遗传易感个体的免疫炎症反应。肠道菌群失调在炎症性肠病的发病及发展过程中起着重要的作用。临床研究发现,IBD患者肠道菌群失调程度不同,而联合应用益生菌可以改善这些患者的症状。越来越多的研究者密切关注肠道菌群与IBD的关系,并进行了深入的基础和临床研究。本文从肠道菌群对IBD的生理影响以及益生菌和粪便细菌移植等方面进行综述。

**关键词:** 炎症性肠病, 肠道微生态, 益生菌, 粪菌移植

## Research progress in inflammatory bowel disease and intestinal microecology

ZHOU Lin-Yan LI Yan\*

Department of Gastroenterology, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China

**Abstract:** Inflammatory bowel disease (IBD) is an intestinal chronic inflammatory disease which pathogenesis is not yet clear. However, the incidence of IBD is increasing, which brings great financial burden to patients and their families. We need to find positive and effective treatments to help them. The latest view is that the balance between the host and the intestinal microorganism is broken, which triggers an immune inflammatory response in genetically susceptible individuals. Imbalance of intestinal flora plays an important role in the pathogenesis and development of IBD. Clinical studies found that IBD patients had varying degrees of intestinal flora imbalance. Combined application of probiotics can improve these patient's symptoms. More and more researchers are paying close attention to the relationship between intestinal flora and IBD, and have carried out in-depth basic and clinical research. This article reviews the physiological influence of intestinal flora on IBD and the therapeutic effects of probiotics and fecal bacteria transplantation on IBD.

**Keywords:** Inflammatory bowel disease, Intestinal microecology, Probiotics, Fecal bacteria transplantation

**Foundation item:** Shenyang Science and Technology Project (F13-316-1-24)

\*Corresponding author: Tel: 86-24-9661526111; E-mail: yanli0227@126.com

Received: 26-08-2019; Accepted: 02-12-2019; Published online: 04-01-2020

基金项目: 沈阳市科学技术计划(F13-316-1-24)

\*通信作者: Tel: 024-9661526111; E-mail: yanli0227@126.com

收稿日期: 2019-08-26; 接受日期: 2019-12-02; 网络首发日期: 2020-01-04

## 1 肠道菌群的种类与分布

健康的成人肠道内存在  $10^{13}$ – $10^{14}$  个细菌, 约为自身细胞总数的 10 倍, 大约由 30 属 500 种细菌组成, 主要包括厌氧菌、兼性厌氧菌、需氧菌等, 其中以双歧杆菌等厌氧菌为最多, 约占细菌总数的 90% 以上<sup>[1]</sup>。随着肠道微生物宏基因组学的不断发展, 人们对肠道微生物的认识也逐渐深入。人类肠道微生物基因数目是人类基因的 150 倍, 其中 99% 以上来源于细菌<sup>[2]</sup>。Arumugam 等将人类的全部肠道微生物宏基因组分为以拟杆菌属、普里沃菌属和瘤胃球菌属为代表的 3 个肠型, 并认为肠型和血型类似, 具有特异性, 并且与性别、种族、年纪、体重指数以及地域环境等并无相关性<sup>[3]</sup>。肠道菌群的构成具有时间特异性。新生儿的肠道菌群来自于接触的外部环境, 顺产儿获得母亲阴道内的细菌, 而剖腹产儿获得母亲皮肤、医护人员和医院环境中的共生菌, 与自然分娩婴儿相比, 其双歧杆菌和拟杆菌等有益菌数量减少, 而艰难梭菌和耐药菌数量增加<sup>[4]</sup>。随着年龄的增长, 细菌不断繁殖, 到婴幼儿晚期其体内已经形成了复杂的微生物群落。正常人体内的绝大部分肠道细菌定殖于结肠, 其次为空肠、回肠及十二指肠, 不同部位定殖的微生物种类也有所区别。

## 2 肠道菌群的生理意义

肠道菌群在长期的进化过程中不断适应个体和自然选择, 与宿主之间相互作用、相互制约, 从而调控肠道稳态。肠道微生物从宿主那里吸收养分, 降解不能被宿主消化的食物残渣, 参与肠道内营养物质代谢<sup>[5]</sup>。肠道细菌发酵产生的弱酸性物质能有效降低肠道 pH 值, 并为肠上皮细胞提供能量。肠道细菌还参与离子吸收、维生素合成、毒素和致癌物质分解, 在降解糖类过程中产生短链脂肪酸, 从而促进肠上皮细胞的生长和分化。肠道菌群通过自身细胞壁的肽聚糖刺激 TLR2 受体介导的信号通路维持肠紧密连接, 从而调节肠道通透性, 肠道菌群也可以抵御外界有害微生物的入侵与繁殖<sup>[6]</sup>。

肠道菌群参与促进免疫细胞的分化及免疫介质的产生, 调节肠道免疫功能<sup>[7]</sup>。最近研究显示, 肠道微生物可产生神经递质, 调节中枢和外周神经系统功能, 诱发大脑功能改变, 从而下行影响肠道运动、分泌等功能, 这种双向作用被称为脑肠轴<sup>[8]</sup>。然而脑肠轴也可对肠道微生态造成影响, 应激状态、抑郁焦虑状态均会导致肠道菌群失调, 因此肠道微生态与脑肠轴之间的调节是双向的。

## 3 肠道菌群的检测方法

肠道菌群的检测分析是非常复杂的工作, 随着科技发展, 检测技术水平进步很快。粪便涂片镜检和细菌培养是肠道菌群鉴定的最基本方法。直接粪便涂片镜检在临床应用较为广泛, 用于菌群失调的快速诊断, 但是操作简单粗糙, 受主观因素影响大, 因此只能作为初步评价。粪便细菌培养也不够精确, 检出率仅为 30% 左右, 对死的细菌无法培养计数, 且耗时长、操作繁琐、影响因素多。因此在肠道菌群检测上, 传统方法存在很多缺陷。分子生物学技术方法的出现为细菌的精准检测提供了极大的帮助, 其不仅能检测死亡细菌, 还能分析不同人群间肠道微生态组成的差异。常用的分子生物技术包括 16S rRNA 基因分析、基于 PCR 基础上的 16S rRNA 基因指纹技术、分子探针技术及基因芯片技术等。新兴技术宏基因组测序, 通过提取样品中的宏基因组进行高通量测序和生物信息学分析。2005 年 Reldan 实验室和美国基因组研究所第一次全面开展人类肠道宏基因组学的研究, 拓宽了人们对肠道微生物的认识<sup>[9]</sup>。宏基因组测序缺点是费用高, 无法完成单一菌体的数量测定。不同的肠道菌群作用产生不同的代谢产物, 主要包括脂肪酸、胆汁酸、乳酸、丁酸、脂质等。目前常用 16S rRNA 基因分析进行肠道菌群代谢产物的检测, 但仍在科研阶段, 还没有应用与临床。因此, 若要进行肠道菌群的精细检测, 需要多种方法相互结合。

## 4 炎症性肠病与肠道菌群

虽然 IBD 的发病机制尚不清楚, 但是大部分

学者认为是宿主与肠道微生态之间的平衡被打破,从而触发了基因易感宿主的异常免疫应答<sup>[10]</sup>。动物实验显示,葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)诱导的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)小鼠肠道的拟杆菌和梭状芽孢杆菌明显增加<sup>[11]</sup>,给予IBD小鼠模型抗生素或将小鼠重置于无菌环境中都能显著缓解病情<sup>[12]</sup>,从而证明肠道菌群在溃疡性结肠炎发病中起了一定的作用。

#### 4.1 IBD 患者肠道菌群的变化

Joossens 等对 68 例克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者和 84 例无肠道感染亲属的肠道菌群对比分析,发现 CD 患者存在明显菌群失调,其中双歧杆菌、柔嫩梭菌属、小类杆菌属和某一梭状芽孢杆菌增多,而活波瘤胃球菌减少<sup>[13]</sup>。Macfarlane 等应用 16S rRNA 基因探针荧光原位杂交技术研究 UC 患者及正常人群直肠活检标本中的菌群区别,发现 UC 患者的双歧杆菌数量为正常对照组的 1/30,链球菌仅在 UC 患者标本中发现<sup>[14]</sup>。Machiels 等对 127 例 UC 患者和 87 例年龄和性别相匹配的对照组肠道菌群进行对比,发现 UC 患者的肠道菌群中人罗氏拜瑞氏菌和柔嫩梭菌属与对照组相比明显减少<sup>[15]</sup>。我们的研究同样发现轻中度活动期的 UC 患者肠道菌群中乳杆菌和双歧杆菌的比例下降,而肠球菌比例上升<sup>[16]</sup>。无论 UC 还是 CD 患者均存在严重的菌群失调,并且 UC 和 CD 患者的菌群分布也有明显不同,具体机制还有待更深入的研究。

#### 4.2 肠道菌群对肠黏膜屏障的影响

肠道内微生物对肠屏障功能扮演着双重角色。一方面,肠道寄生菌的代谢产物可为肠黏膜细胞提供营养成分,维持肠道微生态系统平衡,激活肠道免疫系统,构成肠道屏障功能组成部分。另一方面,肠道微生物对肠黏膜屏障存在潜在的破坏危险<sup>[17]</sup>,具体机制如下:(1)直接破坏紧密连接的蛋白质,导致肠黏膜上皮的抵抗力下降,如肠出血大肠杆菌、鼠伤寒沙门菌、产气荚膜杆菌、脆弱类杆菌及霍乱弧菌等引起的损伤;(2)通过破坏紧密连接蛋

白的磷酸化或去磷酸化过程,间接破坏了紧密连接,从而损伤肠黏膜屏障。研究发现,致病性大肠杆菌能够通过 III 型分泌系统分泌一种可黏附于肠上皮细胞的 EspF 蛋白,并调节细胞骨架结构促使上皮细胞表面的电阻抗消失,导致紧密连接蛋白分子进行重新分布或者肠上皮通透性增加<sup>[18]</sup>。另外,致病性大肠杆菌还可产生一些毒素,如幽门螺杆菌毒素、难辨梭状芽孢杆菌毒素、绿脓杆菌外毒素等,影响肠上皮通透性<sup>[19]</sup>。

#### 4.3 肠道菌群对宿主肠黏膜免疫的调控作用

无菌动物和普通动物的比较研究表明,肠道菌群对于黏膜免疫系统的形成与功能至关重要,尤其是在生命初期,将会影响成年后的整个免疫系统<sup>[20]</sup>。常规饲养环境中,小鼠肠道固有层表达转录因子叉头蛋白 3 (forkheadbox protein 3, Foxp3) 的调节性 T (regulatory T, Treg) 细胞和分泌 IL-17 的 Th17 细胞含量丰富;而无菌小鼠的 Treg 细胞和 Th17 细胞水平大大减少,通过移植普通小鼠的肠道菌群可以恢复 Treg 细胞和 Th17 细胞水平以及 Treg 细胞内免疫抑制因子 IL-10 的表达,证明肠道菌群能够调节肠黏膜 Treg 细胞和 Th17 细胞的发育和功能<sup>[21]</sup>。Nakanishi 等认为肠道菌群及其代谢产物作为抗原可持续对肠上皮细胞进行刺激,破坏肠黏膜屏障的完整性,继而影响在肠道长期定殖的微生物稳定性,改变肠道条件致病菌和优势菌的比例,从而引起自体免疫反应并诱导 IBD 发生<sup>[22]</sup>。发生菌群失调的 IBD 患者由于上述种种原因导致肠道耐受失调,肠道稳态遭到破坏,进而产生一系列异常免疫炎症反应。

### 5 益生菌对 IBD 的治疗作用

#### 5.1 益生菌的抑菌作用

益生菌可从多方面起到抑制肠道致病菌黏附和定殖的作用<sup>[23]</sup>。益生菌的表层蛋白可促进自身与肠上皮细胞黏附,竞争有限的生态位点,进而发挥占位效应,阻止病原菌与肠道黏膜受体的结合,从而抑制致病菌黏附和繁殖<sup>[24]</sup>。益生菌可防止条

件性致病菌发生易位,阻止其向周围不断扩散<sup>[25]</sup>。研究显示,益生菌产生的抗菌剂能够抑制大肠埃希菌、无毒李斯特菌和微球菌等 50%致病菌的生长<sup>[26]</sup>。Bernet 等发现,嗜酸乳杆菌能够分泌黏附因子,从而黏附于结肠 Caco-2 细胞并阻止大肠杆菌、鼠伤寒沙门菌等致病菌定殖于肠上皮细胞,从而起到抑菌作用<sup>[27]</sup>。我们研究发现,酪酸梭菌可以增加结肠炎小鼠肠道的益生菌乳杆菌而降低有害菌肠球菌;对轻中度活动期 UC 患者的研究中发现,酪酸梭菌联合美沙拉嗪可以增加双歧杆菌和乳酸杆菌的数量,抑制有害肠球菌的生长<sup>[28]</sup>。

## 5.2 益生菌对肠黏膜屏障的影响

肠黏膜屏障对维持肠道内微环境的稳定、阻止肠道内菌群及毒素移位以及细菌免疫防御反应起着重要的作用<sup>[29]</sup>。肠道黏膜屏障主要包括机械屏障、化学屏障、生物屏障、免疫屏障等。机械屏障是由肠道黏液层、肠黏膜上皮细胞、细胞间紧密连接等构成。由跨膜蛋白和细胞质蛋白组成的紧密连接是构成肠黏膜机械屏障最重要的结构,可防止肠道内的有害物质侵入肠黏膜组织,维持肠上皮细胞的完整性和通透性。跨膜蛋白主要有成孔蛋白 Occludin、闭合蛋白 Claudins 和连接黏附分子 JAMs, Occludin 蛋白参与调节细胞间的通透性, Claudins 蛋白具有电通道的作用,细胞质蛋白常见的有 ZO-1、ZO-2 和 ZO-3 蛋白<sup>[30]</sup>。Bifico 是一种含有双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和肠球菌的益生菌混合物,可显著减轻结肠炎的严重程度,并增加紧密连接蛋白如 JAM-1、Occludin、Claudin-4 的表达<sup>[31]</sup>。有研究显示 *Lactobacillus plantarum* (LP)能显著改善猪小肠黏膜屏障的完整性和功能,LP 刺激的 NK 细胞可以部分抵消 NCM460 细胞单层跨膜电阻的减少,并增加 ZO-1 mRNA 和蛋白表达<sup>[32]</sup>。在 Caco-2 细胞系模型中,干酪乳杆菌 *Lactobacillus casei* 可调节降低上皮通透性和提高 ZO-1 蛋白表达<sup>[33]</sup>。通过对炎症性肠病模型小鼠的研究,我们发现酪酸梭菌通过增加紧密连接蛋白如 Claudin-1、Occludin 和

ZO-1 的表达,修复受损伤的肠黏膜屏障<sup>[28]</sup>。

## 5.3 益生菌对肠黏膜免疫功能的影响

在黏膜表面定居的益生菌,通过自身的抗原或低聚糖等丝裂原对黏膜免疫细胞和免疫组织具有刺激和增强作用。有研究显示,双歧杆菌可以促进淋巴细胞增殖,使 NK 细胞活性增强,对促炎因子 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 有抑制作用<sup>[34]</sup>。有实验表明,双歧杆菌可增加 DSS 小鼠结肠的 Occludin 蛋白。布拉氏酵母菌不仅作用于致病菌群,对肠道固有菌群、肠黏膜及肠内环境的稳态有作用<sup>[35]</sup>,也可降低树突细胞诱导的 T 细胞增殖,抑制促炎因子 TNF $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8 分泌<sup>[36]</sup>。有研究显示,瑞士乳杆菌 R89 发酵的牛奶通过降低 IL-6 和提高 IL-10 而延缓了乳腺肿瘤的生长<sup>[37]</sup>。动物实验显示,给肿瘤模型小鼠喂食干酪乳杆菌可刺激巨噬细胞分泌 IL-12 和 IFN- $\gamma$ ,脾细胞中 NK 细胞的细胞毒作用显著增加,肿瘤生长缓慢,小鼠存活时间延长<sup>[38]</sup>。Meta 分析表明,益生菌组的促炎性细胞因子 IL-6 表达显著低于安慰剂组<sup>[39]</sup>。

我们研究发现,婴儿双歧杆菌可以提高小鼠结肠组织中 Foxp3 的蛋白表达,并随药物浓度的增高而呈现明显增高趋势,提示婴儿双歧杆菌可能对 Treg 细胞的增殖有促进作用并存在浓度依赖性;同时,我们还发现婴儿双歧杆菌也可提高结肠中 IL-10 和 TGF $\beta$ 1 的蛋白表达,且高浓度组表达量明显优于低浓度组,提示婴儿双歧杆菌对小鼠结肠的免疫抑制功能存在促进作用<sup>[40]</sup>。因此我们猜想,婴儿双歧杆菌可能通过促进 Treg 细胞的增殖和免疫抑制功能而参与肠道的免疫调节,对 IBD 起到治疗作用。程序性细胞死亡因子配体 -1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1)表达于 T 细胞、B 细胞、树突细胞、巨噬细胞以及一些非造血细胞,其与受体程序性细胞死亡因子 -1 (programmed cell death1, PD-1)结合后通过抑制 T、B 细胞活性而诱导机体免疫耐受。我们发现,炎症性肠病模型小鼠肠道的 PD-L1 和 PD-1 表达明显减

少,而婴儿双歧杆菌可以提高 PD-L1 和 PD-1 在肠道的表达水平,然而婴儿双歧杆菌同时升高 PD-L1 和 PD-1,还是上升的 PD-L1 间接刺激 PD-1 表达升高,还需要进一步研究。

#### 5.4 益生菌对肠道炎症的改善

益生菌除了能调节黏膜免疫反应、改善肠道菌群比例失调,还可以降低疾病活动指数<sup>[41]</sup>。我们的研究发现,婴儿双歧杆菌可以增加炎症性肠病模型小鼠的体重,改善腹泻、便血等症状,提示婴儿双歧杆菌可以延缓结肠炎小鼠的急性期症状。另外,婴儿双歧杆菌可以提高组织学损伤评分,且高浓度治疗组的组织学改善优于低浓度治疗组,提示婴儿双歧杆菌对急性期肠黏膜损伤有修复作用,可以减慢急性结肠炎疾病进展且存在浓度依赖性。由此得出结论,婴儿双歧杆菌对急性结肠炎小鼠存在保护作用。

### 6 粪菌移植在 IBD 治疗中的进展

肠道菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是提取健康人群的肠道菌移植到患者的肠道内,改善患者失调的肠道菌群,重建正常肠道微生态的一种新兴治疗手段<sup>[42]</sup>。目前,粪菌移植主要通过将健康人群粪便中的功能菌群进行体外分离并制备,借助内镜、鼻-空肠管、造瘘口、灌肠等方法转移到患者胃肠道内,重建肠道微环境,从而实现对菌群失调相关疾病的治疗作用<sup>[43]</sup>。越来越多的研究发现粪菌移植对 IBD 有潜在治疗作用,并证明肠道微生态在炎症性肠病发生发展中的重要作用<sup>[44]</sup>。2014 年 Kao 等发现,FMT 能有效改善 CD 患者肠道内的菌群结构并缓解 CD 的症状<sup>[45]</sup>。Colman 等针对粪菌移植治疗 IBD 的方法进行 Meta 分析显示,122 名 IBD 患者应用粪菌移植后缓解率可达 45%,其中 UC 患者和 CD 患者的临床缓解率分别为 22.0%和 60.5%<sup>[46]</sup>。2015 年的一项随机对照试验显示,38 个 UC 患者中有 9 例使用 FMT 灌肠而达到了临床缓解,而 37 例接受水灌肠安慰剂的患者中仅有 2 例出现临床缓解<sup>[47]</sup>。但是,粪菌

移植在 IBD 的应用仍处在科研阶段,粪菌的制备、移植途径、适应症等诸多问题仍未达成共识。

### 7 总结和展望

目前肠道微生态与 IBD 的关系仍处于研究阶段,有很多问题需要解决,肠道微生态失衡如何导致 IBD 发病?调整肠道菌群是否能根本性治疗 IBD?粪菌移植的有效性、粪菌的获得、移植方式等仍存在很多争议。随着基因检测技术的广泛应用及肠道微生物宏基因组学计划的开展,人们将会对肠道微生态有更深刻的认识,肠道微生态与 IBD 的关系也将更加明确。

### REFERENCES

- [1] Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine[J]. *Science*, 2005, 307(5717): 1915-1920
- [2] Li WR, Chen M. Advances in the study of human intestinal microorganisms[J]. *Biology Teaching*, 2018, 43(3): 4-6 (in Chinese)  
李蔚然, 陈珉. 人类肠道微生物研究进展[J]. *生物学教学*, 2018, 43(3): 4-6
- [3] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome[J]. *Nature*, 2011, 473(7346): 174-180
- [4] Lundgren SN, Madan JC, Emond JA, et al. Maternal diet during pregnancy is related with the infant stool microbiome in a delivery mode-dependent manner[J]. *Microbiome*, 2018, 6: 109
- [5] Zhang N, Ju ZJ, Zuo T. Time for food: the impact of diet on gut microbiota and human health[J]. *Nutrition*, 2018, 51-52: 80-85
- [6] Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease[J]. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2015, 31(1): 69-75
- [7] Wang K, Huang XT. Advances in the regulation of immune function by intestinal flora[J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2018, 34(2): 186-190 (in Chinese)  
王珂, 黄孝天. 肠道菌群调控机体免疫功能的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(2): 186-190
- [8] Deng QL, Shen YY. Advances in the mechanism of intestinal microflora in brain-intestine-microbial axis[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2017, 33(14): 2404-2407 (in Chinese)  
邓琦蕾, 申元英. 肠道微生物群在脑-肠-微生物轴中作用机制的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(14): 2404-2407
- [9] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora[J]. *Science*, 2005, 308(5728):

- 1635-1638
- [10] Carbonnel F, Soularue E, Coutzac C, et al. Inflammatory bowel disease and cancer response due to anti-CTLA-4: is it in the flora?[J]. *Seminars in Immunopathology*, 2017, 39(3): 327-331
- [11] Håkansson Å, Tormo-Badia N, Baridi A, et al. Immunological alteration and changes of gut microbiota after dextran sulfate sodium (DSS) administration in mice[J]. *Clinical and Experimental Medicine*, 2015, 15(1): 107-120
- [12] Seksik P. Gut microbiota and IBD: microbiote intestinale et MICI[J]. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2010, 34(S1): S44-S51
- [13] Joossens M, Huys G, Cnockaert M, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives[J]. *Gut*, 2011, 60(5): 631-637
- [14] Macfarlane S, Furrie E, Cummings JH, et al. Chemotaxonomic analysis of bacterial populations colonizing the rectal mucosa in patients with ulcerative colitis[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38(12): 1690-1699
- [15] Machiels K, Joossens M, Sabino J, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis[J]. *Gut*, 2014, 63(8): 1275-1283
- [16] Li H, Gong Y, Li Y. Clinical efficacy of mesalazine combined with live bacterial agent of clostridium butyricum and bifidobacterium infantis in the treatment of patients with active mild/moderate ulcerative colitis[J]. *Practical Pharmacy and Clinical Remedies*, 2016, 19(11): 1389-1393 (in Chinese)
- 李卉, 宫艺, 李岩. 美沙拉嗪联合酪酸梭菌婴儿双歧杆菌双联活菌制剂治疗活动期轻中度溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(11): 1389-1393
- [17] Tian H, Zhao HL, Yang L, et al. Research progress of the microecology and intestinal mucosal barrier[J]. *Basic & Clinical Medicine*, 2018, 38(3): 418-421
- 田慧, 赵红靓, 杨琳, 等. 肠道微生态与肠黏膜屏障研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2018, 38(3): 418-421
- [18] McNamara BP, Koutsouris A, O'Connell CB, et al. Translocated EspF protein from enteropathogenic *Escherichia coli* disrupts host intestinal barrier function[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2001, 107(5): 621-629
- [19] Zhang YX, Han XG, Zuo JK, et al. Distribution of lipopolysaccharide core type in avian pathogenic *Escherichia coli* and its correlation with virulence gene[J]. *Microbiology China*, 2015, 42(8): 1619-1625 (in Chinese)
- 张宇曦, 韩先干, 左佳坤, 等. 禽致病性大肠杆菌脂多糖核心型分布与毒力基因的相关性分析[J]. *微生物学通报*, 2015, 42(8): 1619-1625
- [20] Hui CX, Zeng BH, Liu XF, et al. Germ-free animal as a model to study the role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica*, 2017, 25(6): 667-670, 675 (in Chinese)
- 惠彩霞, 曾本华, 刘晓飞, 等. 基于无菌动物研究肠道微生物与类风湿关节炎发病相关性[J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(6): 667-670, 675
- [21] Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species[J]. *Science*, 2011, 331(6015): 337-341
- [22] Nakanishi Y, Sato T, Ohteki T. Commensal Gram-positive bacteria initiates colitis by inducing monocyte/macrophage mobilization[J]. *Mucosal Immunology*, 2015, 8: 152-160
- [23] Zhang YC, Han X, Shan YJ, et al. Recent advances in mechanism on probiotic bacteria inhibition of pathogens[J]. *Microbiology China*, 2012, 39(9): 1306-1313 (in Chinese)
- 张英春, 韩雪, 单毓娟, 等. 益生菌抑制致病菌作用的机制研究进展[J]. *微生物学通报*, 2012, 39(9): 1306-1313
- [24] Wu X, Vallance BA, Boyer L, et al. *Saccharomyces boulardii* ameliorates *Citrobacter rodentium*-induced colitis through actions on bacterial virulence factors[J]. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2008, 294(1): G295-G306
- [25] Zhang MS, Zheng XZ, Niu M, et al. Effects of probiotic VSL#3 on the intestinal flora change and the carrying situation of toxin gene[J]. *Chinese Journal of Antibiotics*, 2018, 43(10): 1257-1262 (in Chinese)
- 张孟爽, 郑晓者, 牛敏, 等. 益生菌治疗结肠炎大鼠前后肠道菌群变化及毒力因子检测分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2018, 43(10): 1257-1262
- [26] Cruz-Guerrero A, Hernández-Sánchez H, Rodríguez-Serrano G, et al. Commercial probiotic bacteria and prebiotic carbohydrates: a fundamental study on prebiotics uptake, antimicrobials production and inhibition of pathogens[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2014, 94(11): 2246-2252
- [27] Bernet MF, Brassart D, Neeser JR, et al. *Lactobacillus acidophilus* LA 1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria[J]. *Gut*, 1994, 35(4): 483-489
- [28] Li H, Gong Y, Xie Y, et al. *Clostridium butyricum* protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and regulating microflora in a murine model of dextran sodium sulfate-induced colitis[J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2018, 53(9): 1031-1042
- [29] Jäger S, Stange EF, Wehkamp J. Inflammatory bowel disease: an impaired barrier disease[J]. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2013, 398(1): 1-12
- [30] González-Mariscal L, Tapia R, Chamorro D. Crosstalk of tight junction components with signaling pathways[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 2008, 1778(3): 729-756
- [31] Zhang YD, Zhao XJ, Zhu YJ, et al. Probiotic mixture protects dextran sulfate sodium-induced colitis by altering tight

- junction protein expressions and increasing tregs[J]. *Mediators of Inflammation*, 2018, 2018: 9416391
- [32] Qiu YQ, Jiang ZY, Hu SL, et al. *Lactobacillus plantarum* enhanced IL-22 production in Natural Killer (NK) cells that protect the integrity of intestinal epithelial cell barrier damaged by enterotoxigenic *Escherichia coli*[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(11): 2409
- [33] Eun CS, Kim YS, Han DS, et al. *Lactobacillus casei* prevents impaired barrier function in intestinal epithelial cells[J]. *APMIS*, 2011, 119(1): 49-56
- [34] Srutkova D, Schwarzer M, Hudcovic T, et al. *Bifidobacterium longum* CCM 7952 Promotes epithelial barrier function and prevents acute DSS-induced colitis in strictly strain-specific manner[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0134050
- [35] Wang Y, Si LZ, Cui JB, et al. Effects of Bradley yeast powder combined with mesalazine on ulcerative colitis in rats[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2015, 35(12): 3271-3272 (in Chinese)  
王烨, 司立洲, 崔佳宾, 等. 布拉氏酵母菌散剂联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎大鼠模型的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(12): 3271-3272
- [36] Thomas S, Metzke D, Schmitz J, et al. Anti-inflammatory effects of *Saccharomyces boulardii* mediated by myeloid dendritic cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2011, 301(6): G1083-G1092
- [37] de Moreno de LeBlanc A, Perdigon G. The application of probiotic fermented milks in cancer and intestinal inflammation[J]. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 2010, 69(3): 421-428
- [38] Soltan DMM, Yazdi MH, Holakuyee M, et al. *Lactobacillus casei* ssp. *casei* induced Th1 cytokine profile and natural killer cells activity in invasive ductal carcinoma bearing mice[J]. *Iranian Journal of Allergy Ashtma and Immunology*, 2012, 11(2): 183-189
- [39] Mohammed AT, Khattab M, Ahmed AM, et al. The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials[J]. *Clinical Rheumatology*, 2017, 36(12): 2697-2707
- [40] Zhou LY, Liu DY, Xie Y, et al. *Bifidobacterium infantis* induces protective colonic PD-L1 and Foxp3 regulatory T cells in an acute murine experimental model of inflammatory bowel disease[J]. *Gut and Liver*, 2019, 13(4): 430-439
- [41] Ye JT, Wang WY, Wu MD, et al. Suffasalarin combined with probiotics for treatment of patients with inflammatory bowel disease: effect on prognosis and inflammatory factors[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2017, 25(3): 293-297 (in Chinese)  
叶洁桐, 汪望月, 吴明东, 等. 柳氮磺胺吡啶联合益生菌对炎症性肠病患者预后效果及对炎症因子的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(3): 293-297
- [42] Baktash A, Terveer EM, Zwitterink RD, et al. Mechanistic insights in the success of fecal microbiota transplants for the treatment of *Clostridium difficile* infections[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 1242
- [43] Youngster I, Mahabamunuge J, Systrom HK, et al. Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. *BMC Medicine*, 2016, 14(1): 134
- [44] Heath RD, Cockerell C, Mankoo R, et al. Fecal microbiota transplantation and its potential therapeutic uses in gastrointestinal disorders[J]. *Northern Clinics of Istanbul*, 2018, 5(1): 79-88
- [45] Kao DN, Hotte N, Gillevet P, et al. Fecal microbiota transplantation inducing remission in Crohn's colitis and the associated changes in fecal microbial profile[J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2014, 48(7): 625-628
- [46] Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2014, 8(12): 1569-1581
- [47] Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1): 102-109.e6