



缪应雷, 昆明医科大学第一附属医院主任医师, 博士生导师, 博士。国家百千万人才工程人选、国家有突出贡献中青年专家、国务院政府特殊津贴、云岭学者、云南省“名医”、云南省医学会消化病学分会-主任委员、国家临床重点专科负责人。主持国家自然科学基金 6 项(其中重点项目 1 项), 获云南省政府颁发的省级科技进步一等奖 2 项, 三等奖 6 项。以第一作者或通讯作者发表 SCI 论文 47 篇, 其中以通讯作者在《Gastroenterology》(IF= 33.883) 发表论著 2 篇、《Cell Host & Microbe》(IF=31.316) 发表论著 1 篇。

炎症性肠病的肠道微生态变化及对策

李波, 孙杨, 缪应雷

(昆明医科大学第一附属医院消化内科/云南省消化系统疾病研究所/
云南省消化系统疾病临床研究中心, 云南昆明 650032)

[摘要] 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是1种慢性疾病,其特征是反复发作的肠道炎症,尽管具体原因尚未完全明确,但普遍认为它是由遗传、免疫系统异常、环境因素和肠道微生物群失衡等多重因素共同作用引起的。这些因素的相互作用可能会导致肠道环境稳态受损,进而影响宿主的免疫,最终触发肠道炎症。综述 IBD 患者肠道微生物群的变化情况,并探讨相应的治疗对策。

[关键词] 炎症性肠病; 肠道微生态; 肠道菌群

[中图分类号] R574 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)04-0001-08

Intestinal Microecological Changes and Therapeutics in Inflammatory Bowel Disease

LI Bo, SUN Yang, MIAO Yinglei

(Dept. of Gastroenterology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University/
Yunnan Institute of Digestive Disease/Yunnan Clinical Research Center for
Digestive Diseases, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic condition characterised by recurrent inflammation of the intestines. Although the specific causes is not fully understood, it is generally believed to be caused by a combination of genetic factors, immune system abnormalities, environmental factors, and imbalances in the gut microbiota. The interaction of these factors may disrupt the intestinal environment, affecting the host's immune system, and ultimately triggering intestinal inflammation. This review discusses changes in the gut microbiota of IBD patients and explores corresponding treatment strategies.

[Key words] Inflammatory bowel disease; Intestinal microecological; Intestinal flora

[收稿日期] 2024-04-10

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(U1802282; 82060107)

[作者简介] 李波(2000~),女,白族,云南大理人,在读硕士研究生,主要从事炎症性肠病与肠道微生态研究工作。

[通信作者] 缪应雷, E-mail: myldu@sina.com

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是1组以慢性非特异性胃肠道炎症为特征的疾病,主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。流行病学资料显示,近年来IBD的发病率逐年上升^[1],1990年至2019年间,中国IBD的发病率从1.45/10万上升到3.62/10万^[2]。我国城镇地区2016年IBD总体发病率为10.04/10万^[3];西方国家IBD发病率逐渐保持稳定,但患病率仍高于0.3%^[4]。IBD的发病机制复杂,涉及多个因素的交互影响,包括遗传、免疫反应、环境条件和肠道微生物平衡的失调等^[5-6],其中肠道微生物群的失衡扮演着至关重要的角色^[7]。肠道微生物群的紊乱及其衍生代谢物与IBD发生发展密切相关^[8]。肠道微生态是指细菌、病毒、真菌等在人体肠道内的微生物群落,这些微生物与宿主之间存在着复杂的相互作用,对维持宿主的健康状态具有重要作用。在IBD患者中,肠道微生态的平衡和功能发生显著变化,这种变化可能与疾病的发生、发展和病情波动有关。本文就肠道微生态在IBD的发生发展中的作用及调节肠道微生态治疗IBD作一综述。

1 IBD 肠道细菌的改变

IBD患者肠道微生态的改变以肠道菌群失调为主,包括菌群丰富度、均匀度和生物多样性的改变。IBD患者的肠道微生物种类明显减少,厚壁菌门(Firmicutes)的数量降低及梭状芽胞杆菌IV和XIV种(*Clostridium cluster IV and XIV species*)的数量完全消失可能与IBD的发病机制有关,肠杆菌科(Enterobacteriaceae)的数量也有所增加与肠道屏障功能的损害有关。同时,拟杆菌属(*Bacteroides*)、双歧杆菌(*Bifidobacterium*)和乳杆菌属(*Lactobacillus*)的变化也与IBD的发生发展有关^[9]。与健康人群相比,UC患者的肠道菌群多样性通常降低,这种多样性的减少可能与有益菌(如双歧杆菌和乳酸杆菌)^[10]的减少和有害菌(如第三梭菌(*Clostridium tertium*)、内脏奥德氏杆菌(*Odoribacter splanchnicus*)和活泼瘤胃球菌(*Ruminococcus gnavus*))^[11]的增加有关。CD患者中,克里斯滕森菌科(Christensenellaceae、厚壁菌门)、红蝽菌科(*Coriobacteriaceae*)、普氏栖粪杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)数量减少,而放线菌属(*Actinomyces*)、韦荣氏球菌属(*Veillonella*)和大肠杆菌(*Escherichia coli*)数量增加^[12],克里斯滕森

菌科的减少可能影响了肠道黏膜的完整性和免疫调节^[13],红蝽菌科的减少可能影响了肠道微生物群落的稳定性,普氏栖粪杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)是1种产生短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)的重要菌种,对于维持肠道健康和抗炎具有重要作用,其数量的减少可能导致抗炎因子的减少,从而加剧肠道炎症^[14],这些变化可能与CD患者肠道炎症反应的加剧有关。在IBD患者的肠上皮病变部位,革兰氏阴性菌的数量增加,外膜囊泡(outer membrane vesicles, OMVs)诱导SNX10介导的caspase-5和PIKfyve在早期内体膜上的募集,随后触发LPS释放到细胞质中,激活的caspase-5引起Lyn磷酸化,诱导Snail/Slug的核转位,并导致E-cadherin下调,最终破坏肠上皮屏障功能^[15]。IBD患者菌群失调可能导致肠道屏障功能的破坏,增加肠道通透性^[15],使得细菌和内毒素更容易穿过肠道上皮进入血液循环,引发系统性炎症和免疫反应。肠道菌群的代谢产物,如短链脂肪酸和胆汁酸,对维持肠道健康和调节免疫反应具有重要作用。在IBD患者中,这些有益代谢产物的产生减少,而促炎代谢产物的水平增加导致进一步加剧肠道炎症。IBD患者的肠道菌群失调和生物多样性的减少可能通过多种机制影响肠道屏障功能和免疫反应,进而促进疾病的发生和发展。

2 IBD 肠道病毒的改变

目前有越来越多关于病毒对IBD患者影响的研究被报告。噬菌体是在细菌中寄生和复制的病毒,它们被整合到细菌基因组中会影响细菌基因的表达和功能。Breck D等^[16]在小鼠结肠炎模型中发现,在结肠炎期间,肠道噬菌体群落发生了显著变化,肠道噬菌体从原本有序的状态转变为随机失调状态。研究证实,粘膜病毒菌群的功能改变是UC的重要特征,表现为短尾状病毒噬菌体的富集、噬菌体功能增强以及病毒-细菌稳态的破坏^[17]。Zuo等^[17]对来自香港、北京、浙江的167名受试者(UC 91例;健康对照组76例)的直肠黏膜进行了宏病毒组测序分析和细菌16S rRNA测序发现,与健康对照组相比,短尾菌的多样性及丰度均有所下降,在UC患者中短尾病毒噬菌体数量增加显著;在UC中,粘膜病毒间的个体差异明显高于对照组,大肠埃希菌噬菌体和肠杆菌噬菌体在UC患者粘膜中的含量明显高

于对照组。本团队通过比较 CD 患者与健康人群小肠粘膜噬菌体群发现前者粘膜噬菌体群出现了明显的紊乱, 伴随着感染病原菌噬菌体的显著缺失, 以及 Torque teno viruses (托克特诺病毒) 的显著扩张^[18]。Adam 等^[19]通过对已公开的 IBD 和 UC 的数据进行宏病毒分析, 发现 IBD 特异性的病毒组的改变和 CD 个体中温和噬菌体序列的增加。在 IBD 疾病期间, 肠道噬菌体群落经历了变化, 这表明它们可能在 IBD 的发生与发展中发挥作用。然而, 噬菌体谱的改变在 IBD 中的功能尚不清楚。

3 IBD 肠道真菌的改变

目前关于真菌与 IBD 之间的关系研究相对较少, 但在 IBD 患者中发现抗酿酒酵母抗体(anti-*S. cerevisiae* antibody, ASCA)水平增加, 这提示了真菌在 IBD 的发生发展中发挥作用^[9]。研究^[20]发现 IBD 患者肠道真菌群主要由担子菌门(Basidiomycota)和子囊菌门(Ascomycota)构成, 其中子囊菌门较为丰富(子囊菌门73.0%, 担子菌门18.4%), 念珠菌(*Candida*)最多(25.6%), 其次是棒孢酵母(*Clavispora*)(10.3%), 未培养的半乳糖酵母样菌(uncultured *Galactomyces*)(7.7%)。IBD 患者念珠菌的患病率为 40%, 棒孢酵母为 20%, 未培养的半乳糖样菌为 12%。在部分 CD 患者的结肠粘膜样本中发现了人类皮肤常见真菌马拉色菌属(*Malassezia restricta*)高度富集, 该菌可通过

CARD9 引起炎症反应, CARD9 参与抗真菌防御, 位于天然真菌 β 葡聚糖受体 Dectin-1 的下游^[21], CARD9 和 Dectin-1 的风险多态性与 IBD 相关^[21-22]。真菌可能通过多种机制影响 IBD 的发病和进展, 包括直接影响宿主的免疫反应和肠道微生物群的组成。未来的研究需要进一步探讨真菌在 IBD 中的角色, 以及如何利用这些知识来开发新的预防和治疗策略。

4 IBD 的微生物疗法

目前 IBD 的药物治疗方法主要包括氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂(如抗 TNF 抗体、抗 IL-12/IL-23 抗体、抗白细胞迁移、黏附类药物)、小分子药物(JAK 抑制剂)等^[23-25], 虽然这类药物可以有效缓解肠道炎症并改善临床症状, 但在长期使用过程中可能会出现多种不良反应, 同时存在耐药性和治疗效果不理想的问题。IBD 患者常常伴随着肠道微生物群落的失衡状态。目前, 通过调节肠道微生物群落的多种方法, 如饮食干预、补充微生态制剂(益生菌、益生元、合生元), 粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT), 以及应用噬菌体治疗(phage therapy)等, 已在 IBD 的治疗领域显示出积极的效果, 见图 1。

4.1 饮食疗法

工业化新兴国家的 IBD 病例数量的快速上升可能与西方饮食习惯中高饱和脂肪和简单碳水化

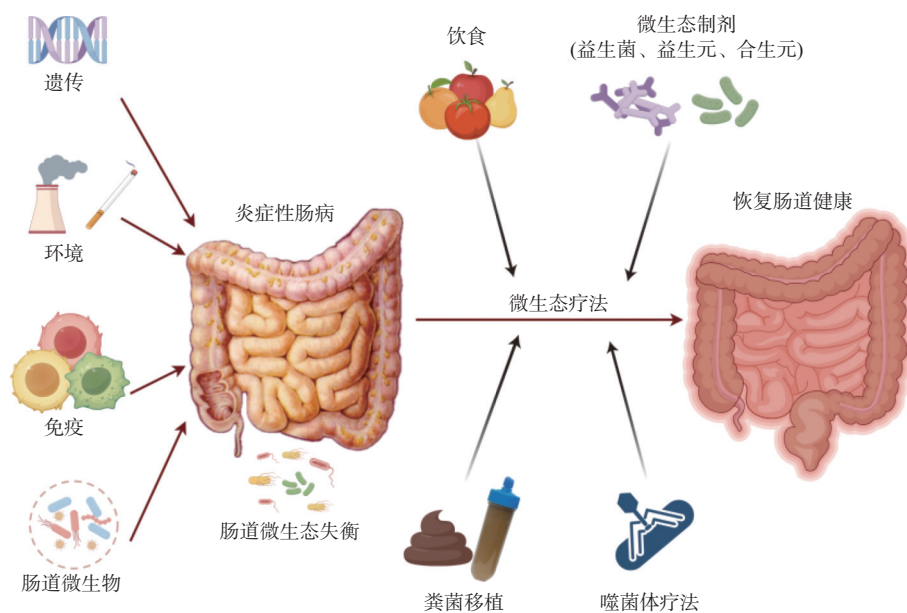


图 1 基于肠道微生态的 IBD 治疗策略

Fig. 1 Current microecological based therapeutic strategies in IBD

合物的摄入增加、膳食纤维的摄入减少,以及伴随的其他生活方式变化有关^[26]。能量代谢控制着肠道免疫反应,碳水化合物和长链脂肪酸的过量摄入会恶化或加剧小鼠模型的肠道炎症^[27]。超加工食品(包括精制甜食,咸零食和加工肉类等)的摄入量增加与 IBD 的发病风险呈正相关^[28]。研究者比较了低脂高纤维饮食(low-fat diet, LFD)与增加水果蔬菜摄入量的改进标准美国饮食(improved standard American diet, iSAD)对 UC 患者的影响,研究发现,低脂高纤维饮食能够减少炎症标志物,粪便中拟杆菌门丰度增加,尤其是益生菌 *F.prausnitzii* 丰度显著增加,放线菌门丰度下降。这种饮食模式可能通过提供更多的膳食纤维和减少脂肪摄入,有助于调节肠道微生物群的组成,减少炎症反应,并可能对 UC 患者的整体健康状况产生积极影响^[29]。通过治疗性水解蛋白饮食(therapeutic hydrolyzed protein diet)干预慢性炎症性肠病犬模型发现,可以降低条件致病菌和潜在的致病细菌的丰度,例如,大肠杆菌(*Escherichia coli*)和产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*),同时增加有益菌的数量,如产生胆汁酸的梭状芽孢杆菌属(*Clostridia*),能增加次级胆汁酸,脱氧胆酸和石胆酸的水平;当 *C. hiranonis* 给小鼠灌胃时,脱氧胆酸水平得以恢复,并且改善了 DSS 结肠炎相关的病理表现^[30]。饮食干预在 IBD 管理中具有潜在作用,特别是通过调节肠道微生物群和代谢来减轻炎症反应。未来的研究需要进一步探索这些饮食干预措施的长期效果和安全性,以及它们如何与现有的 IBD 治疗方法相结合,以提供更全面的治疗方案。

4.2 益生菌、益生元、合生元疗法

益生菌是 1 类能够在人体内定植并改变宿主微生物群落的有益活性微生物。在 IBD 的缓解与治疗过程中,益生菌通过多种途径发挥其疗效,包括促进抗炎细胞因子的生成、抑制促炎细胞因子的释放、增强肠道屏障功能以及拮抗病原体等^[31]。研究表明,乳杆菌属^[32]、双歧杆菌属^[33]、链球菌属^[34]、芽孢杆菌属^[35]、肠球菌属^[36]等已被研究证实对 IBD 患者具有积极的影响。当单一种类的益生菌治疗效果不理想时,可以考虑使用包含多种益生菌的复合制剂,如 VSL#3 复合益生菌制剂^[37],或者联合使用嗜酸乳杆菌和动物双歧杆菌的联合疗法^[38],在恢复 IBD 患者肠道菌群平衡和维持临床症状缓解方面,比单一种类的益生菌有效。Dore 等^[39]对 200 例患者(78 例 CD, 122 例

UC)进行回顾性队列分析发现,在病程中服用益生菌时间占 25%~74% 的 CD 患者总不良事件发生率降低了 64%,服用益生菌时间大于 75% 的 UC 患者,不良事件发生率降低了 93%。益生菌在 IBD 治疗中显示出了积极的前景,但仍需更多的研究来明确不同菌株的具体作用机制、最佳剂量和治疗方案。此外,益生菌的安全性、耐药性风险以及与其他治疗方法的协同作用也是未来研究的重要方向。随着对益生菌作用机制的深入理解,有望成为 IBD 治疗中的重要组成部分,为患者提供更为个性化和有效的治疗选择。

益生元是 1 种被宿主肠道微生物选择性利用,促进益生菌生长繁殖的物质^[40],它不能被人体吸收,也不能直接对机体起作用,可用于恢复健康的微生物群和减少 UC 的炎症。益生元主要分为低聚果糖(FOS)、低聚半乳糖(GOS)和人乳低聚糖(HMOs)3 大类。低聚半乳糖(GOS)已被证明可以改善粪便形状,但对其他炎症或临床参数没有作用^[41]。菊粉型果聚糖的摄入与 UC 患者的临床症状改善相关联,增加了肠道中有益菌的丰度,如双歧杆菌属和乳酸杆菌属,同时减少了潜在致病菌的数量。此外,菊粉型果聚糖还提高了肠道 SCFAs 的水平,这些代谢产物已知对肠道健康具有保护作用,能够改善肠道屏障功能并减少炎症^[42]。低聚果糖(1-kestose)被证明可以改善临床缓解率和有效率,并可能对肠道微生物群的平衡产生积极作用^[43]。

合生元能增强益生菌在结肠中的定植效率,并刺激其增殖,进而更有效地促进肠道微生物群落的平衡。从香菇副产品中提取的可溶性膳食纤维(soluble dietary fiber, SDF)和植物乳杆菌 LP90 联合使用能够显著减轻结肠炎小鼠的症状,促进杯状细胞的产生,增加紧密连接蛋白的表达,调节髓过氧化物酶、丙二醛和超氧化物歧化酶的产生,修复肠上皮损伤;通过维持 Th17/Treg 平衡,增加 IL-10 和 Ig A 水平,降低 IL-17a 和 TNF- α 的产生;上调丁酸盐产量和增加肠道微生物多样性,维持肠道内环境平衡^[44]。Amiriani 等^[45]进行了 1 项为期 8 周的试验,研究纳入 60 例轻中度 UC 患者,比较 Lactocare[®]合生元与联合标准疗法与安慰剂联合标准疗法的效果,在基线和 8 周后测量简单临床结肠炎活动指数(simple clinical colitis activity index, SCCAI),治疗组对治疗的应答率为 64.3%,安慰剂组为 47% ($P = 0.18$);病程 5 a 以上 UC 患者治疗有效率为 90.9%,对照组

为44.4% ($P=0.01$)。合生元结合了益生元和益生菌的优势, 为IBD患者提供了1种治疗方法。

尽管微生态制剂在IBD的治疗中显示出积极的前景, 但仍需进一步研究明确最佳菌株、剂量和治疗方案, 并评估长期效果和安全性。

4.3 粪菌移植疗法

FMT是一种将健康捐赠者的粪便转移到患者体内的治疗方法, 目的是恢复肠道微生物群的平衡。Costello等^[46]将73名轻度至中度活动期UC患者被随机分为2组, 1组接受由多位健康供体混合的粪便菌群(dFMT)进行治疗, 另1组接受自身粪便菌群(aFMT)作为对照。所有参与者在1周内通过结肠镜接受了3次FMT操作; 试验结果表明, 在8周的观察期内, 接受dFMT的UC患者达到了显著更高的无激素缓解率, 与接受aFMT的患者相比有明显改善。在dFMT组中, 有超过42%的患者在1a的跟踪期间仍然保持了缓解状态。这些发现强调了利用健康供体的混合粪便, 在厌氧条件下制备进行FMT, 可能为UC患者带来更有效且长期的缓解益处。HAIFER等^[47]开展的试验显示, 活动期UC患者在口服FMT胶囊后有8例实现了无皮质类固醇临床缓解与内镜缓解(53%, 8/15), 而服用安慰剂的患者中有3例(15%, 3/20)到达了无皮质类固醇临床缓解与内镜缓解。6项对照试验的成对荟萃分析^[48]显示, 与安慰剂相比, 粪便微生物群移植有显著差异(临床缓解率: RR 1.70 [95%CI 1.12 ~ 2.56]; 临床反应: RR 1.68 [95%CI 1.04 ~ 2.72])。FMT后UC患者临床反应率达54.6%, 临床缓解率达35%。不良事件发生率为29%。尽管FMT在IBD治疗中显示出积极的效果, 但其长期效果和安全性仍需进一步研究。FMT的实施方式, 如通过鼻空肠导管、灌肠等不同途径, 以及供体的选择和粪菌制剂的制备方法, 都是影响治疗效果的重要因素。因此, 标准化的FMT操作流程和质量控制对于确保治疗效果至关重要。

4.4 噬菌体疗法

噬菌体疗法不直接影响正常菌群, 对潜在的致病微生物具有较高的特异性, 正逐渐成为IBD治疗领域的1个研究热点。在IBD患者的肠道中, 某些细菌的过度增殖或其产生的有害代谢物质导致肠道炎症的发生噬菌体通过与这些细菌的特定受体结合, 进入细菌内部, 通过不同的机制杀死细菌。这种针对性的杀灭作用使得噬菌体在治疗IBD方面具有独特的优势。目前, 利用噬菌体治

疗CD主要针对黏附侵袭性大肠杆菌。粘附性侵袭性大肠杆菌(adherent-invasive *Escherichia coli*, AIEC)与CD的发病机制有关^[49]。Galtier等^[50]将3种噬菌体混合物给予LF82菌株定殖的表达人CEACAM6 AIEC受体的CEABAC10转基因小鼠, 用1d的时间处理后, 发现其粪便及肠道黏膜中的AIEC菌群数量显著降低。此外, 通过给予单剂量的噬菌体鸡尾酒, 能在2周内减少LF82菌株在常规小鼠体内的定植, 并缓解了由右旋糖酐硫酸钠诱导的结肠炎症状。这些结果提示, 噬菌体疗法可能成为针对CD患者AIEC的1种新型有效的治疗手段, 并为临床试验提供了基础。Federici等^[51]通过队列分析了来自不同国家总计537例UC和CD患者的粪便微生物组, 找出IBD相关的病原菌-肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, Kp), 移植Kp到无菌小鼠显著提高小鼠肠道炎症反应。对噬菌体进行多轮筛选, 获得可以靶向且长期抑制IBD相关病原菌的噬菌体组合; 且体内实验表明该组合能有效改善IBD动物模型的炎症症状。临床试验表明这类噬菌体可在健康人肠道中保持较长时间的活力, 不脱靶、不影响人体健康。该方法有望为IBD治疗提供更优的解决方案。

5 小结

尽管实验技术不断进步, 对IBD的微生物组基础和作用机制的理解仍然有限, 这导致了开发基于微生物组的创新生物疗法面临挑战。尽管部分临床试验显示FMT可能UC患者有益, 但其长期效果尚待进一步研究。目前, 商业益生菌产品在治疗IBD方面的临床试验成效尚未形成统一的结论。此外, 针对IBD的饮食干预研究也未能显示出一致的疗效。尽管微生物疗法仍处于初步阶段, 但正在进行的研究和临床试验初步表明, 这种方法可能为IBD治疗开辟新的道路。总的来说, 通过调控肠道微生物群的变化, 微生态疗法有望为IBD患者提供有效的治疗选择。未来的研究需要深入探讨微生物群与IBD的相互作用, 并探索如何通过调节肠道微生物群来改善IBD的治疗策略, 以期提升患者的生活质量和治疗效果。

[参考文献]

- [1] Mak W Y, Zhao M, Ng S C, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west[J]. *Journal of*

- Gastroenterology and Hepatology*, 2020, 35(3): 380–389.
- [2] 包云丽, 汪哲, 唐海茹, 等. 1990–2019 年中国炎症性肠病疾病负担及变化趋势分析 [J]. *中国全科医学*, 2023, 26(36): 4581–4586.
- [3] Xu L, He B, Sun Y, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in urban China: A nationwide population-based study [J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2023, 21(13): 3379–3386. e29.
- [4] Ng S C, Shi H Y, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies [J]. *The Lancet*, 2017, 390(10114): 2769–2778.
- [5] Nakase H, Sato N, Mizuno N, et al. The influence of cytokines on the complex pathology of ulcerative colitis [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2022, 21(3): 103017.
- [6] Caparrós E, Wiest R, Scharl M, et al. Dysbiotic microbiota interactions in Crohn's disease [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1949096.
- [7] Lee M, Chang E B. Inflammatory bowel diseases (IBD) and the microbiome —Searching the crime scene for clues [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(2): 524–537.
- [8] Hu Y, Chen Z, Xu C, et al. Disturbances of the gut microbiota and microbiota-derived metabolites in inflammatory bowel disease [J]. *Nutrients*, 2022, 14(23): 5140.
- [9] Schirmer M, Garner A, Vlamakis H, et al. Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2019, 17(8): 497–511.
- [10] Kennedy J M, De Silva A, Walton G E, et al. A review on the use of prebiotics in ulcerative colitis [J]. *Trends Microbiol*, 2023, Published online .
- [11] Li W, Sun Y, Dai L, et al. Ecological and network analyses identify four microbial species with potential significance for the diagnosis/treatment of ulcerative colitis (UC) [J]. *BMC Microbiology*, 2021, 21(1): 138.
- [12] Pittayanon R, Lau J T, Leontiadis G I, et al. Differences in gut microbiota in patients with vs without inflammatory bowel diseases: A systematic review [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(4): 930–946. e1.
- [13] Waters J L, Ley R E. The human gut bacteria Christensenellaceae are widespread, heritable, and associated with health [J]. *BMC Biology*, 2019, 17(1): 83.
- [14] Hu W, Gao W, Liu Z, et al. Biodiversity and physiological characteristics of novel *Faecalibacterium prausnitzii* strains isolated from human feces [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(2): 297.
- [15] Wang X, Ni J, You Y, et al. SNX10 - mediated LPS sensing causes intestinal barrier dysfunction via a caspase - 5 - dependent signaling cascade [J]. *The EMBO Journal*, 2021, 40(24): e108080.
- [16] Duerkop B A, Kleiner M, Paez-Espino D, et al. Murine colitis reveals a disease-associated bacteriophage community [J]. *Nature Microbiology*, 2018, 3(9): 1023–1031.
- [17] Zuo T, Lu X J, Zhang Y, et al. Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis [J]. *Gut*, 2019, 68(7): 1169–1179.
- [18] Cao Z, Fan D, Sun Y, et al. The gut ileal mucosal virome is disturbed in patients with Crohn's disease and exacerbates intestinal inflammation in mice [J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 1638.
- [19] Clooney A G, Sutton T D S, Shkoporov A N, et al. Whole-virome analysis sheds light on viral dark matter in inflammatory bowel disease [J]. *Cell Host & Microbe*, 2019, 26(6): 764–778. e5.
- [20] Ventin-Holmberg R, Eberl A, Saqib S, et al. Bacterial and fungal profiles as markers of infliximab drug response in inflammatory bowel disease [J]. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2021, 15(6): 1019–1031.
- [21] Limon J J, Tang J, Li D, et al. *Malassezia* is associated with Crohn's disease and exacerbates colitis in mouse models [J]. *Cell Host & Microbe*, 2019, 25(3): 377–388. e6.
- [22] Rahabi M, Jacquemin G, Prat M, et al. Divergent roles for macrophage C-type lectin receptors, Dectin-1 and mannose receptors, in the intestinal inflammatory response [J]. *Cell Reports*, 2020, 30(13): 4386–4398. e5.
- [23] Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment [J]. *Journal of Crohn's & Colitis*, 2020, 14(1): 4–22.
- [24] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心. 中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023年·西安) [J]. *中华炎症肠病杂志(中英文)*, 2024, 8(1): 33–58.

- [25] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心. 中国克罗恩病诊治指南(2023年·广州)[J]. 中华炎症肠病杂志(中英文), 2024, 8(1): 2–32.
- [26] Peters V, Bolte L, Schuttert E M, et al. Western and carnivorous dietary patterns are associated with greater likelihood of IBD development in a large prospective population-based cohort[J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(6): 931–939.
- [27] Adolph T E, Meyer M, Schwärzler J, et al. The metabolic nature of inflammatory bowel diseases[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(12): 753–767.
- [28] Narula N, Wong E C L, Dehghan M, et al. Association of ultra-processed food intake with risk of inflammatory bowel disease: Prospective cohort study[J]. *BMJ*, 2021, 374: n1554.
- [29] Fritsch J, Garces L, Quintero M A, et al. Low-fat, high-fiber diet reduces markers of inflammation and dysbiosis and improves quality of life in patients with ulcerative colitis[J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2021, 19(6): 1189–1199. e30.
- [30] Wang S, Martins R, Sullivan M C, et al. Diet-induced remission in chronic enteropathy is associated with altered microbial community structure and synthesis of secondary bile acids[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 126.
- [31] Jakubczyk D, Leszczyńska K, Górska S. The effectiveness of probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD)—A critical review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 1973.
- [32] Sun M, Liu Y, Song Y, et al. The ameliorative effect of *Lactobacillus plantarum*-12 on DSS-induced murine colitis[J]. *Food & Function*, 2020, 11(6): 5205–5222.
- [33] Yao S, Zhao Z, Wang W, et al. *Bifidobacterium longum*: Protection against inflammatory bowel disease[J]. *Journal of Immunology Research*, 2021, 2021: 1–11.
- [34] Chen Y, Zhang M, Ren F. A role of exopolysaccharide produced by *Streptococcus thermophilus* in the intestinal inflammation and mucosal barrier in caco-2 monolayer and dextran sulphate sodium-induced experimental murine colitis[J]. *Molecules*, 2019, 24(3): 513.
- [35] Kang M, Choi H J, Yun B, et al. *Bacillus amyloliquefaciens* SCGB1 alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through immune regulation[J]. *Journal of Medicinal Food*, 2021, 24(7): 709–719.
- [36] Choi E J, Lee H J, Kim W J, et al. *Enterococcus faecalis* EF-2001 protects DNBS-induced inflammatory bowel disease in mice model[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0210854.
- [37] Tursi A, Brandimarte G, Papa A, et al. 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[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2010, 105(10): 2218–2227.
- [38] Li S C, Hsu W F, Chang J S, et al. Combination of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* shows a stronger anti-inflammatory effect than individual strains in HT-29 cells[J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 969.
- [39] Dore M P, Rocchi C, Longo N P, et al. Effect of probiotic use on adverse events in adult patients with inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study[J]. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2020, 12(1): 152–159.
- [40] Gibson G R, Hutkins R, Sanders M E, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 14(8): 491–502.
- [41] Wilson B, Eyice Ö, Koumoutsos I, et al. Prebiotic galactooligosaccharide supplementation in adults with ulcerative colitis: Exploring the impact on peripheral blood gene expression, Gut Microbiota, and Clinical Symptoms[J]. *Nutrients*, 2021, 13(10): 3598.
- [42] Valcheva R, Koleva P, Martínez I, et al. Inulin-type fructans improve active ulcerative colitis associated with microbiota changes and increased short-chain fatty acids levels[J]. *Gut Microbes*, 2019, 10(3): 334–357.
- [43] Ikegami S, Nakamura M, Honda T, et al. Efficacy of 1-kestose supplementation in patients with mild to moderate ulcerative colitis: A randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2023, 57(11): 1249–1257.

- [44] Xue Z, Li R, Liu J, et al. Preventive and synbiotic effects of the soluble dietary fiber obtained from lentinula edodes byproducts and *Lactobacillus plantarum* LP90 against dextran sulfate sodium-induced colitis in mice[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2023, 103(2): 616–626.
- [45] Amiriani T, Rajabli N, Faghani M, et al. Effect of Lactocare[®] synbiotic on disease severity in ulcerative colitis: A randomized placebo-controlled double-blind clinical trial[J]. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, 2019, 12(1): 27–33.
- [46] Costello S P, Hughes P A, Waters O, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: A randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(2): 156.
- [47] Haifer C, Paramsothy S, Kaakoush N O, et al. Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(2): 141–151.
- [48] Boicean A, Birlutiu V, Ichim C, et al. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease[J]. *Bio-medicines*, 2023, 11(4): 1016.
- [49] Xu Z, Dong X, Yang K, et al. Association of adherent-invasive *Escherichia coli* with severe gut mucosal dysbiosis in Hong Kong Chinese population with Crohn's disease[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1994833.
- [50] Galtier M, De Sordi L, Sivignon A, et al. Bacteriophages targeting adherent invasive *Escherichia coli* strains as a promising new treatment for Crohn's disease[J]. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 11(7): jjw224.
- [51] Federici S, Kredon-Russo S, Valdés-Mas R, et al. Targeted suppression of human IBD-associated gut microbiota commensals by phage consortia for treatment of intestinal inflammation[J]. *Cell*, 2022, 185(16): 2879–2898.e24.

征稿启事

为积极支持和推动昆明医科大学学科建设和发展,进一步提升《昆明医科大学学报》的办刊质量,不断扩大本刊的学术影响力,特对高质量稿源进行广泛征集。(1)国家自然科学基金资助课题的综述类论文可以在学报正刊发表;(2)对国家自然科学基金资助课题、云南省自然科学基金资助课题及昆明医科大学“十三五”省级、校级重点学科立项建设的研究论文,给予优先刊登。另外,投稿时需同时附:投稿单位证明、论文诚信承诺书以及基金项目证明。欢迎广大临床科研教学人员、硕士及博士研究生踊跃投稿。

网上投稿 <http://kmykdx.cnjournals.cn>, 电话: 0871-65936489, 65393133, 65922951, 65922874。

昆明医科大学学报编辑部

2024年1月1日