

溃疡性结肠炎患者不同发病状态肠道菌群、炎症因子变化及优势菌敏感性抗菌药物分析

徐宝琪 张燕红 李伊倩

【摘要】目的 探讨溃疡性结肠炎患者不同发病状态肠道菌群改变、炎症因子水平变化及优势菌敏感性抗菌药物。**方法** 选取2018年1月至2019年2月于东莞市第三人民医院收治的77例溃疡性结肠炎患者作为研究对象,根据入组时临床表现将其分为急性组(15例)、慢性复发组(35例)和慢性持续组(27例);同期选取30例健康体检人群作为对照组。分析各组研究对象粪便菌群结构,并用平板计数其菌落数量,同时进行药敏试验;检测各组血清白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,并分析其与优势菌群数量及优势菌药物敏感率间的关系。**结果** 急性组、慢性复发组、慢性持续组和对照组研究对象大肠埃希菌株数、双歧杆菌菌株数和大肠埃希菌/双歧杆菌比值差异均有统计学意义($F = 58.648, 31.624, 61.372, P < 0.001$)。大肠埃希菌计数和大肠埃希菌/双歧杆菌比值比较:急性组高于慢性复发组($t = 2.205, P = 0.032; t = 6.422, P < 0.001$),慢性复发组高于慢性持续组($t = 3.515, P = 0.001; t = 7.477, P < 0.001$),慢性持续组高于对照组($t = 4.450, P < 0.001; t = 15.257, P < 0.001$);双歧杆菌计数比较:急性组低于慢性复发组($t = 6.197, P < 0.001$),慢性复发组低于慢性持续组($t = 14.033, P < 0.001$),慢性持续组低于对照组($t = 8.062, P < 0.001$)。急性组、慢性复发组和慢性持续组可能细菌感染(优势菌)率依次降低,分别为66.67%(10/15)、8.57%(3/35)和14.80%(4/27),差异有统计学意义($\chi^2 = 21.87, P < 0.001$)。优势菌中占比较大(大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌)者药敏试验结果显示,大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌首选敏感抗菌药物分别为哌拉西林/舒巴坦和万古霉素,其敏感率均为100%(9/9和5/5),其次分别为头孢曲松和环丙沙星,敏感率分别为77.78%(7/9)和80.00%(4/5)。急性组、慢性复发组、慢性持续组和对照组血清IL-6、IL-10和TNF- α 水平差异均有统计学意义($F = 246.780, 196.452, 164.628, P < 0.001$)。Pearson相关分析结果显示:IL-10与大肠埃希菌株数呈负相关($r = -0.782, P = 0.001$),与双歧杆菌菌株数呈正相关($r = 0.583, P = 0.031$),TNF- α 和IL-6与大肠埃希菌株数均呈正相关($r = 0.801, P = 0.001, r = 0.634, P = 0.012$);与双歧杆菌菌株数则呈负相关($r = -0.487, P = 0.046, r = -0.508, P = 0.044$)。IL-10与大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌药物敏感率呈正相关($r = 0.672, P = 0.005, r = 0.704, P = 0.001$);TNF- α 与大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌药物敏感率呈负相关($r = -0.615, P = 0.008, r = -0.528, P = 0.038$);IL-6与大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌药物敏感率呈负相关($r = -0.597, P = 0.017, r = -0.685, P = 0.003$),差异均有统计学意义。**结论** 溃疡性结肠炎疾病状态不同,其肠道菌群占比和敏感抗菌药物不同,与机体炎症相关细胞因子有关。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 肠道菌群; 敏感性; 相关性

Changes of intestinal flora, inflammatory factors and sensitivity of dominant bacteria to antibiotics in different disease status Xu Baoqi, Zhang Yanhong, Li Yiqian. Department of Gastroenterology, Third People's Hospital of Dongguan, Dongguan 523320, China

Corresponding author: Xu Baoqi, Email: abely200310@163.com

【Abstract】Objective To investigate the changes of intestinal flora, inflammatory factor levels and antimicrobial susceptibility in different disease status of ulcerative colitis. **Methods** Total of 77 cases with ulcerative colitis treated in the Third People's Hospital of Dongguan, from January 2018 to February 2019

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.01.009

基金项目: 东莞市社会科技发展(一般)项目(No. 2018507150241544)

作者单位: 523320 东莞市; 东莞市第三人民医院消化内科

通信作者: 徐宝琪, Email: abely200310@163.com

were selected, which were divided into acute group (15 cases), chronic recurrence group (35 cases) and chronic persistent group (27 cases) according to the clinical manifestations, while 30 healthy patients were selected as control group. The faecal flora structure of each group were analyzed, and the colony number was counted by plate, meanwhile, drug sensitivity test were done. The levels of serum interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were also detected, the relationship between the number of dominant bacteria and drug sensitivity of dominant bacteria were analyzed, respectively. **Results** There were significant differences in the number of *Escherichia coli*, *Bifidobacterium* and the ratio of *Escherichia coli*/*Bifidobacterium* in acute group, chronic recurrent group, chronic persistent group and control group ($F = 58.648, 31.624, 61.372$, all $P < 0.001$). Comparison of *Escherichia coli* counts and *Escherichia coli*/*Bifidobacterium* ratios: the acute group was higher than chronic recurrent group ($t = 2.205, P = 0.032$; $t = 6.422, P < 0.001$), the chronic recurrent group was higher than the chronic persistent group ($t = 3.515, P = 0.001$; $t = 7.477, P < 0.001$), and chronic persistent group was higher than control group ($t = 4.450, P < 0.001$; $t = 15.257, P < 0.001$), all with significant differences. Comparison of *Bifidobacterium* count: the acute group was lower than chronic recurrent group ($t = 6.197, P < 0.001$), chronic recurrent group was lower than chronic persistent group ($t = 14.033, P < 0.001$), and the chronic persistent group was lower than the control group ($t = 8.062, P < 0.001$), all with significant differences. The rate of possible bacterial infection (dominant bacteria) decreased sequentially in the acute group, chronic recurrent group and chronic persistent group, which were 66.67% (10/15), 8.57% (3/35) and 14.80% (4/27), respectively, with significant differences ($\chi^2 = 21.87, P < 0.001$). The results of drug sensitivity test of the dominant bacteria (*Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*) showed that the first choice of sensitive antimicrobial agents of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* were piperacillin/subactam and vancomycin, respectively. The sensitivity rates were all 100% (9/9 and 5/5), followed by ceftriaxone and ciprofloxacin, respectively, and the sensitivity rates were 77.78% (7/9) and 80.00% (4/5). The levels of serum IL-6, IL-10 and TNF- α were significantly different in acute group, chronic recurrent group, chronic persistent group and control group ($F = 246.780, 196.452, 164.628$; all $P < 0.001$). The results of Pearson analysis showed that IL-10 was negatively correlated with *Escherichia coli* strains ($r = -0.782, P = 0.001$), which was positively correlated with *Bifidobacterium* strains ($r = 0.583, P = 0.031$); TNF- α and IL-6 were positively correlated with the strains of *Escherichia coli* ($r = 0.801, P = 0.001$; $r = 0.634, P = 0.012$) and negatively correlated with *Bifidobacterium* ($r = -0.487, P = 0.046$; $r = -0.508, P = 0.044$). IL-10 was positively correlated with drug sensitivity of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* ($r = 0.672, P = 0.005$; $r = 0.704, P = 0.001$); TNF- α negatively correlated with drug sensitivity of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* ($r = -0.615, P = 0.008$; $r = -0.528, P = 0.038$); IL-6 was negatively correlated with drug sensitivity of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* ($r = -0.597, P = 0.017$; $r = -0.685, P = 0.003$), all with significant differences. **Conclusions** The disease status of ulcerative colitis were different, and the proportion of intestinal flora and sensitive antimicrobial agents were different, which were correlated with inflammatory cytokines.

【Key words】 Ulcerative colitis; Intestinal flora; Sensitivity; Correlation

溃疡性结肠炎是一种病因尚不明确的结直肠慢性非特异性炎症性疾病, 病变常侵袭乙状结肠和直肠, 以腹泻、腹痛和黏液脓血便为主要症状, 病程漫长, 常反复发作, 严重影响患者生活质量^[1-2]。近年发现, 随国家经济水平和国民生活水平不断提高, 溃疡性结肠炎患病率日渐升高; 大部分研究认为机体免疫系统与肠道菌群相互作用是溃疡性结肠炎发生和迁延不愈的关键因素之一^[3-4]。目前, 肠道菌群主要包括1 000多种细菌, 共含 $10^{13} \sim 10^{14}$ 个细菌, 在人体粪便中占比50%, 不同疾病和疾病不同

阶段, 其肠道菌群结构和数量不尽相同^[5-6]。目前, 溃疡性结肠炎治疗以免疫抑制剂和生物制剂联合治疗为主, 部分重症或有明确细菌感染指征患者可选择抗菌药物治疗, 效果良好且能预防复发^[7-8]。因此, 明确患者肠道菌群变化特点及抗菌药物敏感性对治疗溃疡性结肠炎十分重要。为此, 本研究选取77例溃疡性结肠炎患者作为研究对象, 探讨溃疡性结肠炎患者不同发病状态时肠道菌群变化, 并分析其与抗菌药物敏感性的关系, 为其诊疗选取最适方案提供更多理论基础, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选取2018年1月至2019年2月于东莞市第三人民医院收治的77例溃疡性结肠炎患者作为研究对象,所有研究对象均符合《内科学(第8版)》^[9]中“溃疡性结肠炎”诊断,排除:①近1月内进行免疫抑制剂、激素、益生菌及抗菌药物等治疗者;②合并克罗恩病等其他肠道疾病者;③排除细菌性痢疾、肠结核等感染性结肠炎者;根据入组时临床表现将其分为急性组(15例)、慢性复发组(35例)和慢性持续组(27例)。同期选取30例健康体检人群作为对照组,入组研究对象均签署知情同意书,并通过本院伦理委员会批准(编号:2017005)。各组在性别、年龄及病程等一般资料差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1。

二、方法

(一) 粪便标本检测

1. 收集标本:治疗前收集各组适量粪便标本于专用瓶中,需氧和厌氧培养,由运送人员送至检验科进行检测。

2. 菌种鉴定及菌落计数:常规涂片,然后在平板上进行菌种鉴定后计数菌落,因条件有限,未行基因检测;将标本接种于中国蓝、血平板和SS琼脂培养基上,培养2~3 d,由检验科专业人员初筛后用法国生物梅里埃公司VITEK-2 Compact全自动细菌鉴定仪进行菌种鉴定,并完成大肠埃希菌和双歧杆菌菌落计数,计算大肠埃希菌/双歧杆菌菌落比值,并明确优势细菌(可能感染细菌)。

3. 药敏试验:挑取患者优势细菌进行药敏试验,本研究采用最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)法检测粪便细菌抗菌药物药物敏感性,常用抗菌药物包括青霉素、氨苄西林、哌拉西林、哌拉西林/他巴唑坦、哌拉西林/舒巴坦、头孢呋辛、头孢哌酮、头孢曲松、头孢噻肟、亚胺培南、美洛培南、氨曲南、万古霉素、环丙沙星、庆大霉素和阿米卡星等。

(二) 血液标本炎症因子检测

1. 收集标本:治疗前,收集各组3 ml空腹静脉血于分离胶黄色血清管中,4 000 r/min离心10 min(离心半径 $r = 13.5$ cm),保留血清于EP管中,置于 -80°C 冰箱冷藏。

2. 炎症相关细胞因子检测:采用ELISA法

进行检测,具体参考白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-10和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)试剂盒操作说明书,由专业人员辅助完成。

三、统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析数据,患者年龄、病程、菌落计数、菌落比值及炎症相关细胞因子均属于计量资料,呈正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间采用独立样本 t 检验,3组及以上采用单因素方差分析;患者性别、抗菌药物敏感类型属于计数资料,采用 χ^2 检验;用Pearson相关分析炎症相关细胞因子水平与优势菌群株数和优势菌药物敏感率的相关性;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、各组肠道菌群计数

急性组、慢性复发组、慢性持续组和对照组研究对象大肠埃希菌和双歧杆菌计数以及大肠埃希菌/双歧杆菌比值差异有统计学意义($F = 58.648$ 、 $P < 0.001$; $F = 31.624$ 、 $P < 0.001$; $F = 61.372$ 、 $P < 0.001$)。大肠埃希菌株数和大肠埃希菌/双歧杆菌比值比较:急性组高于慢性复发组($t = 2.205$ 、 $P = 0.032$; $t = 6.422$ 、 $P < 0.001$),慢性复发组高于慢性持续组($t = 3.515$ 、 $P = 0.001$; $t = 7.477$ 、 $P < 0.001$),慢性持续组高于对照组($t = 4.450$ 、 $P < 0.001$; $t = 15.257$ 、 $P < 0.001$);在双歧杆菌数量上,急性组低于慢性复发组($t = 6.197$ 、 $P < 0.001$),慢性复发组低于慢性持续组($t = 14.033$ 、 $P < 0.001$),慢性持续组低于对照组($t = 8.062$ 、 $P < 0.001$),差异均有统计学意义,见表2。

二、各组患者的优势菌株

急性组、慢性复发组和慢性持续组的可能细菌感染(优势菌)率依次降低,分别为66.67%(10/15)、8.57%(3/35)和14.80%(4/27),3组差异有统计学意义($\chi^2 = 21.87$ 、 $P < 0.001$),见表3。

三、优势菌株药敏分析

本研究主要分析优势菌中占比较大的大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌的药敏试验结果,其中大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌首选敏感抗菌药物分别为哌拉西林/舒巴坦和万古霉素,其敏感率均为100%(9/9和5/5);其次为头孢曲松和环丙沙星,敏感率分别为77.78%(7/9)和80.00%(4/5)。

四、各组血清炎性相关细胞因子水平

急性组、慢性复发组、慢性持续组和对照组血清IL-6、IL-10和TNF- α 水平差异均有统计学意义 ($F = 246.780$ 、 $P < 0.001$; $F = 196.452$ 、 $P < 0.001$; $F = 164.628$ 、 $P < 0.001$) ; IL-10水平由高到低依次为对照组、慢性持续组、慢性复发组和急性组; TNF- α 和IL-6水平由高到低依次为急性组、慢性复发组、慢性持续组和对照组, 见表4。

五、血清炎性相关细胞因子水平与优势菌群株数的相关性

Pearson相关分析显示IL-10与大肠埃希菌株数呈负相关 ($r = -0.782$ 、 $P = 0.001$) , 与双歧杆菌株数呈正相关 ($r = 0.583$ 、 $P = 0.031$) ; TNF- α 和IL-6与大肠埃希菌株数均呈正相关 ($r =$

0.801 、 $P = 0.001$, $r = 0.634$ 、 $P = 0.012$) ; 与双歧杆菌株数则呈负相关 ($r = -0.487$ 、 $P = 0.046$, $r = -0.508$ 、 $P = 0.044$) , 差异均有统计学意义, 见表5。

六、血清炎性相关细胞因子水平与优势菌药物敏感率的相关性

经Pearson相关分析, IL-10与大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌药物敏感率呈正相关 ($r = 0.672$ 、 $P = 0.005$, $r = 0.704$ 、 $P = 0.001$) ; TNF- α 与大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌药物敏感率呈负相关 ($r = -0.615$ 、 $P = 0.008$, $r = -0.528$ 、 $P = 0.038$) ; IL-6与大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌药物敏感率呈负相关 ($r = -0.597$ 、 $P = 0.017$, $r = -0.685$ 、 $P = 0.003$) , 见表6。

表1 各组研究对象的一般资料

组别	例数	性别 (例, 男/女)	平均年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	平均病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)
急性组	15	9/6	38.34 \pm 6.17	2.48 \pm 0.42
慢性复发组	35	20/15	38.45 \pm 6.37	2.53 \pm 0.47
慢性持续组	27	16/11	37.95 \pm 6.11	2.45 \pm 0.43
对照组	30	15/15	37.28 \pm 6.59	—
统计量		$\chi^2 = 0.671$	$F = 0.273$	$^a F = 0.267$
P值		0.880	0.685	0.594

注: ^a: 急性组、慢性复发组和慢性持续组比较

表2 各组研究对象肠道菌群变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	大肠埃希菌 (CFU/g)	双歧杆菌 (CFU/g)	大肠埃希菌/双歧杆菌
急性组	15	4.66 \pm 1.62	1.05 \pm 0.08	4.55 \pm 0.79
慢性复发组	35	3.88 \pm 0.88	1.29 \pm 0.14	3.29 \pm 0.56
慢性持续组	27	3.17 \pm 0.65	1.86 \pm 0.18	2.37 \pm 0.35
对照组	30	2.55 \pm 0.38	2.28 \pm 0.21	1.15 \pm 0.25
F值		58.648	31.624	61.372
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

表3 各组患者的优势菌株 [株 (%)]

组别	例数	大肠埃希菌	金黄色葡萄球菌	粪肠球菌	鲍曼不动杆菌	沙门菌
急性组	15	6 (40.00)	4 (26.67)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
慢性复发组	35	2 (5.71)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.86)	0 (0.00)
慢性持续组	27	1 (3.70)	1 (3.70)	1 (3.70)	0 (0.00)	1 (3.70)
χ^2 值		11.811	11.180	2.120	1.593	2.120
P值		0.003	0.004	0.346	0.451	0.346

表4 各组研究对象炎性相关细胞因子水平 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	IL-10	IL-6	TNF- α
急性组	15	121.95 \pm 11.67	266.48 \pm 28.46	138.34 \pm 12.27
慢性复发组	35	149.45 \pm 20.16	189.46 \pm 16.88	89.46 \pm 8.41
慢性持续组	27	179.48 \pm 18.37	159.34 \pm 12.46	62.15 \pm 7.48
对照组	30	199.79 \pm 21.92	128.94 \pm 10.48	40.15 \pm 5.67
χ^2 值		246.780	196.452	164.628
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

表5 血清炎性相关细胞因子与菌群结构的相关性

指标	大肠埃希菌		双歧杆菌	
	r值	P值	r值	P值
IL-10	-0.782	0.001	0.583	0.031
TNF- α	0.801	0.001	-0.487	0.046
IL-6	0.634	0.012	-0.508	0.044

表6 血清炎性相关细胞因子与优势菌药物敏感率的相关性

指标	大肠埃希菌		金黄色葡萄球菌	
	r值	P值	r值	P值
IL-10	0.672	0.005	0.704	0.001
TNF- α	-0.615	0.008	-0.528	0.038
IL-6	-0.597	0.017	-0.685	0.003

讨 论

目前多项研究均提示免疫系统功能紊乱在溃疡性结肠炎发病和发展中占有重要地位,且与肠道菌群密切相关^[10-11]。近年来,随着对肠道菌群研究的不断深入,发现其在机体能量代谢、物质循环、应激状态、细胞衰老与死亡及机体免疫等方面均发挥着重要作用^[12-13]。正常情况下,肠道菌群、宿主及外部环境处在一个稳定的动态循环中,对人体健康有益;肠道菌群对肠道黏膜正常发育和黏膜免疫功能均有重要作用^[14-16]。本研究中,溃疡性结肠炎患者的大肠埃希菌较健康人群显著升高,而双歧杆菌却显著减少,肠道菌群构造截然相反,肠道黏膜免疫屏障功能降低,通透性增强,机体免疫功能下降,导致肠道长期存于炎性反应中,再次提示肠道菌群在人体肠道疾病中的重要性及对溃疡性结肠炎的影响,与国内外报道基本一致^[17-18]。此外还发现在溃疡性结肠炎患者中,大肠埃希菌/双歧杆菌比值由高到低分别为急性组、慢性复发组和慢性持续组,提示急性期患者肠道菌群紊乱更严重。在探讨溃疡性结肠炎不同时期优势细菌时发现急性组、慢

性复发组和慢性持续组3组可能细菌(优势菌)感染率依次降低,提示与溃疡性结肠炎其他状态比较,急性期患者细菌感染率更高,病情更严重。在本研究中排名前两位的优势菌分别为大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌,提示除大肠埃希菌外,其他菌种也在逐渐增多,可能与生活饮食习惯改变相关。

在机体被致病菌侵袭时,肠道菌群与免疫系统共同发挥作用:一方面对抗致病菌以发挥机体保护作用,另一方面则是诱导共生菌免疫耐受以维护肠道内环境稳定^[19-21]。正常情况下,肠道菌群主要通过激活胃肠道黏膜固有层巨噬细胞和树突状细胞上Toll受体,激活T细胞,促进调节性T淋巴细胞激活和分化,产生相关细胞因子(如IL-6、IL-10和TNF- α 等),诱导机体对菌群的免疫耐受;而随着现代生活方式及饮食习惯的改变,肠道菌群失调导致侵袭性细菌过快增长,影响肠黏膜免疫功能,最终导致溃疡性结肠炎发生,但关于其与溃疡性结肠炎状态的研究仍较少^[22-23]。其中TNF- α 和IL-6是促炎细胞因子,而IL-10则主要通过抑制促炎因子基因翻译以抵抗炎性反应^[24-25]。本研究中各组患者血清炎症相关细胞因子水平比较发现IL-10水平,

由高到低依次为对照组、慢性持续组、慢性复发组和急性组; TNF- α 和IL-6由高到低依次为急性组、慢性复发组、慢性持续组和对照组, 与以往研究基本一致, 肯定了此3种细胞因子在溃疡性结肠炎发生、发展中的作用。此外, 本研究的特色之处是探讨了细胞因子与菌群构造和药物敏感性间的关系, 为菌群检测及药敏分析提供了新的方向。

综上, 溃疡性结肠炎患者疾病状态不同, 其肠道菌群占比和敏感抗菌药物不同, 与机体炎症相关细胞因子有关。

参 考 文 献

- [1] 孙健, 高文艳, 林一帆. 溃疡性结肠炎病因和发病机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017(4):94-97.
- [2] Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2017, 389(10080):1756-1770.
- [3] 李冬斌, 徐晓云, 刘津, 等. 克罗恩病患者初次诊断时的贫血发生率及流行病学特征分析[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(6):675-678.
- [4] 李冠伟, 任建安. 重视我国克罗恩病流行病学研究[J]. 肠外与肠内营养, 2017, 24(3):135-137.
- [5] 陈卫, 田培郡, 张程程, 等. 肠道菌群与人体健康的研究热点与进展[J]. 中国食品学报, 2017, 17(2):1-9.
- [6] 沈男, 刘毅, 盖中涛. 肠道菌群与肠道疾病关系的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(7):1034-1037.
- [7] Ishikawa D, Sasaki T, Osada T, et al. Changes in intestinal microbiota following combination therapy with fecal microbial transplantation and antibiotics for ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(1):116-125.
- [8] Keshteli AH, Millan B, Madsen KL. Pretreatment with antibiotics may enhance the efficacy of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis: a meta-analysis[J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(2):565-566.
- [9] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8版. 人民卫生出版社, 2013:420-425.
- [10] 栾英桥, 杨佳幸, 陶端立, 等. 肠道菌群影响肠道细胞免疫的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(11):1734-1737.
- [11] Pang P, Yu B, Shi Y, et al. Alteration of intestinal flora stimulates pulmonary microRNAs to interfere with host antiviral immunity in influenza[J]. Molecules, 2018, 23(12):E3151-3157.
- [12] 沈男, 刘毅, 盖中涛. 肠道菌群与肠道疾病关系的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(7):1034-1037.
- [13] 詹胜刚, 王立生. 应激和肠道菌群在肠易激综合征内脏疼痛中的机制研究[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(1):122-124.
- [14] 陈卫, 田培郡, 张程程, 等. 肠道菌群与人体健康的研究热点与进展[J]. 中国食品学报, 2017, 17(2):1-9.
- [15] 马明剑, 吴健. 肠道菌群失衡与非酒精性脂肪性肝病之间的关系[J]. 中华肝病杂志, 2017, 25(10):789-793.
- [16] Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2018, 110(1):51-56.
- [17] 王青, 沃铭毅, 沈彦, 等. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群变化及与TNF- α , IL-10, NO的关系[J]. 现代实用医学, 2018, 30(3):320-322.
- [18] Ishikawa D, Sasaki T, Osada T, et al. Changes in intestinal microbiota following combination therapy with fecal microbial transplantation and antibiotics for ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(1):116-125.
- [19] 徐兴伟, 范朝刚, 李秋荣. 肠道菌群对免疫功能的影响和疾病研究的新进展[J]. 肠外与肠内营养, 2017, 24(2):118-121.
- [20] 丁晓蕾, 张蓝方, 李明, 等. 肠道菌群与免疫的相关性研究[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(8):971-974.
- [21] 蔚晓霞, 刘占举, 胡艺, 等. 炎症性肠病患者的肠道菌群分布与血清TNF- α 与IL-6水平的相关性[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(16):3076-3078.
- [22] 李虎年, 何婷. 重组人生长激素对重症急性胰腺炎肠黏膜屏障, 肠道菌群及炎症因子的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(3):331-334.
- [23] 李琳, 钟青. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群变化与细胞因子, TLRs分子表达的相关性研究[J]. 传染病信息, 2017, 30(6):361-364.
- [24] 江必武, 石拓, 郭洁, 等. 酒精性肝病患者的肠道菌群与血清炎症因子表达的相关性分析[J]. 广东医学, 2017, 38(6):908-911.
- [25] 张永利, 申妮. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群的变化特征[J]. 河北医药, 2018, 40(7):1054-1057.

(收稿日期: 2019-04-16)

(本文编辑: 孙荣华)

徐宝琪, 张燕红, 李伊倩. 溃疡性结肠炎患者不同发病状态肠道菌群、炎症因子变化及优势菌敏感性抗菌药物分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(1):51-56.