



[专题组稿专家简介] 崔立红, 女, 博士, 主任医师, 教授, 海军总医院消化内科主任, 博士研究生导师。兼任海军消化专业委员会主任委员, 中华消化学会肠内营养学组副组长, 北京医师协会消化内科专科医师分会常务理事, 世界华人消化杂志、Gastroenterology(中文版)、Gut(中文版)、海军医学、中华胃肠内镜电子杂志等杂志编委。主要从事功能性胃肠疾病, 肠内营养、微生态与消化系统疾病, 消化道早癌诊断的临床研究和临床诊治。完成省部级科研课题 5 项; 获军队科技进步三等奖 1 项, 医疗成果三等奖 3 项; 发表论著 80 余篇, 参与 4 部专著撰写。

## 肠道菌群与消化系疾病的关系

崔立红

海军总医院 消化内科, 北京 100048

**摘要:** 肠道菌群与消化系疾病的关系一直是学术界研究的热点, 特别是近几年相关报道越来越多, 取得了一定的成果。本文主要就近期该领域的一些研究成果和发现进行综述, 旨在从肠道菌群的角度为消化系疾病的诊治提供思路。

**关键词:** 肠道菌群; 消化系疾病; 益生菌

**中图分类号:** R 574 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2015)10-0965-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.10.001

**网络出版时间:** 2015-09-06 11:01 **网络出版地址:** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20150906.1101.002.html>

### Relationship between gut microbiota and digestive disease

CUI Lihong

Department of Gastroenterology, Navy General Hospital, Beijing 100048, China

The first author: CUI Lihong. Email: luckycui861@sina.com

**Abstract:** The relationship between gut microbiota and digestive disease has always been the hot spot of academic research. Especially in recent years, more and more related researches have been reported and certain achievements have been obtained. Recent research results and findings in this field will be reviewed and gut microbiota for diagnosis and treatment of digestive diseases will be discussed in this paper.

**Keywords:** gut microflora; digestive diseases; probiotics

人体肠道定植着大量微生物, 包括细菌、寄生虫、病毒、古生菌及真菌<sup>[1]</sup>。主要微生物为细菌, 其种类为 500 ~ 1 000 种, 数量级在成人达到  $10^{14}$ , 约为人体躯体和生殖细胞总和的 10 倍<sup>[2-4]</sup>, 目前检测出的基因数是人体基因的 100 ~ 150 倍<sup>[5]</sup>。这个庞大且复杂的群体, 不仅构成肠道黏膜屏障, 阻止病原体的定植和生长, 同时参与人体的许多生理过程, 如食物消化、免疫刺激、情绪调节等<sup>[6-8]</sup>。

这种与宿主间保持的共生关系十分重要, 一旦外部环境条件或内环境发生变化, 平衡受到破坏, 会产生许多疾病<sup>[9]</sup>。随着 16S rRNA 基因检测技术及宏基因组计划开展, 对肠道菌群作用的研究越来越多<sup>[10]</sup>。目前发现, 肠道菌群失调与免疫类疾病、代谢疾病及消化系疾病有关<sup>[11]</sup>。但是研究仍处于初级阶段, 还需大规模、多中心的实验进行补充。本文主要就肠道菌群与消化系疾病之间的关系进行综述。

收稿日期: 2015-08-04

基金项目: 海军后勤科研计划课题(CHJ12J027); 吴阶平临床科研专项资助基金(320.6750.13175)

Supported by the Foundation of Logistics of Chinese Navy(CHJ12J027); the Foundation of WU Jie-Ping(320.6750.13175)

作者简介: 崔立红, 女, 博士, 主任医师, 教授, 主任, 博士生导师。研究方向: 功能性胃肠疾病; 肠内营养、微生态与消化系统疾病; 消化道早癌诊治。Email: luckycui861@sina.com

### 1 肠道菌群与肠易激综合征

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS) 是以腹痛及排便习惯改变为特征的功能性肠道疾病, 发病率较高, 严重影响人们的生活健康<sup>[12-14]</sup>。IBS 患者和健康人群的肠道菌群分布存在差异, 不

同亚型的 IBS 患者肠道菌群分布存在不同特点。Malinen 等<sup>[15]</sup>研究发现,便秘型 IBS 患者粪便中韦荣球菌数量升高,腹泻型 IBS 患者粪便中乳酸杆菌数量降低, Parkes 等<sup>[16]</sup>研究显示,便秘型 IBS 患者中双歧杆菌、乳酸杆菌正常定植菌数量多于腹泻型,但两种亚型患者中双歧杆菌、乳酸杆菌数量均较健康人群减少。国内胡乐义等<sup>[17]</sup>进行粪便细菌培养,发现 IBS 患者肠道内有益的双歧杆菌和乳杆菌明显减少,其中便秘型 IBS 患者拟杆菌明显增加,腹泻型 IBS 患者双歧杆菌及乳杆菌明显减少;交替型患者肠杆菌显著增加,乳杆菌明显减少。肠道菌群在 IBS 中发挥着重要作用, Pimental 等<sup>[18]</sup>研究报道,肠道菌群失调可导致 IBS 患者存在肠道内低度炎症,引起 IBS 患者的内脏高敏感性,增加 IBS 的发病风险。

## 2 肠道菌群与肝疾病

肠道菌群失调与肝疾病密切相关。当肠道菌群失衡时,可导致肝疾病,诱发或加重肝疾病的并发症。在国内,浙江大学较早即发现肝病患者存在肠道微生态失衡<sup>[19]</sup>,其程度与肝病的严重性相关。同时发现重型肝炎患者肠道双歧杆菌减少、革兰阴性肠杆菌增加;肠道细菌过度生长、肠道微生态失衡与内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)及肠道细菌移位有密切的关系。

肠道菌群失调导致或加重肝疾病的可能机制:1)肠道菌群失调后,患者肠黏膜屏障受损,内毒素进入血液循环,可以通过直接损伤肝、激活枯否细胞产生炎症因子、影响人体能量代谢等机制加剧非酒精性脂肪肝<sup>[20]</sup>;2)大量饮酒者肠道菌群失调后,肠道细菌分解乙醇产生的乙醛能通过影响机体免疫而改变肠道屏障功能,增加肠道通透性,从而使进入肝的 LPS 增多,促进酒精性脂肪肝发生;3)慢性病毒性肝炎患者肠道定植抗力下降,使肠道屏障功能受损,LPS 入血增多,加重肝损害。有研究表明,慢性重型肝炎患者的肠道定植抗力下降最为显著,提示肠道定植抗力与肝炎的严重程度有一定关系;4)肠道菌群失调与肝硬化及其并发症互为因果,关系密切。一些研究显示,肝硬化患者肠道内大肠埃希菌增加,双歧杆菌、乳酸杆菌减少,并伴有肠道内细菌移位的倾向。另外一些研究则发现,应用益生菌通过改善肠道菌群失调进而预防肠内感染或细菌移位,利于肝性脑病的治疗;5)肠道菌群失调可能影响肝细胞癌的发生,其机制:①致病菌增加了

肠道黏膜的通透性,改变其受体活性,引起有害菌本身及其代谢产物进入血液循环,从而损伤肝;②肠道内有害菌引起肠道及肠系膜淋巴结释放多种细胞因子,损伤肝;③肠道细菌可能干扰肠肝反馈,影响肝代谢,损伤肝。

## 3 肠道菌群与炎症性肠病

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性复发性胃肠道炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)<sup>[21]</sup>。IBD 的发病机制复杂,宿主和肠道菌群相互作用可能是其中的关键。正常情况,宿主的先天和适应性免疫可以阻止有害菌的入侵,同时对正常菌群保持免疫耐受。一旦发生菌群失调,上述两种平衡被打破,出现肠道黏膜免疫反应过度,可能导致该疾病的发生<sup>[22-23]</sup>。动物实验中发现,结肠炎动物模型均在肠道有菌情况下获得,通过基因敲除的无菌动物无法复制结肠炎动物模型,提示肠道菌群对 IBD 的发生是不可避免的<sup>[24]</sup>。许多研究已经发现 IBD 患者肠道菌群的组成和功能发生改变,同时益生菌治疗 IBD 效果得到肯定。

### 3.1 IBD 患者中肠道菌群数量和结构发生变化

IBD 患者存在肠道菌群数量变化。有研究报道,与健康对照组相比,UC 及 CD 患者的肠道菌群数量均有所减少,同一患者的肠道病变部位的菌群数也低于健康部位<sup>[25]</sup>。真菌的数量和组成在 IBD 患者中也发生变化。另外,IBD 患者的肠道菌群的稳定性下降,有研究表明,在 UC 患者缓解期,肠道菌群组成不稳定<sup>[26]</sup>,研究同时发现处于缓解期的 UC 患者前 3 个月肠道菌群尚处于稳定期,但在 3 个月以后稳定性明显下降,同样的结果在 CD 患者中也有报道<sup>[27]</sup>。

IBD 患者肠道菌群的构成也发生变化。主要表现为优势菌,如拟杆菌门、厚壁菌门等多样性减少。有研究发现,与对照组相比,IBD 组优势菌群厚壁菌门和拟杆菌的数量显著减少,而放线菌和变形菌门的数量则明显增加<sup>[28]</sup>。Walker 等<sup>[25]</sup>也发现了 UC 及 CD 的患者中厚壁菌门数量下降。另外,构成改变也表现为抑炎菌,如双歧杆菌、乳酸杆菌数量减少,促炎菌,如大肠埃希菌、梭状芽孢杆菌量增加。张艳丽等<sup>[29]</sup>报道,与对照组、缓解组比较,活动组 IBD 患者粪便中肠球菌、大肠埃希菌数量增加,乳酸杆菌、双歧杆菌数量下降。在另一项研究中,也发现了 CD 患者中双歧杆菌的

减少<sup>[30]</sup>。

**3.2 IBD 患者肠道菌群功能发生变化** IBD 患者肠道菌群结构和数量的变化会改变某些细菌的功能,最重要的表现就是短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 合成减少,从而影响其抗炎及免疫调节作用<sup>[31]</sup>。另外还表现为氨基酸合成减少、氧化应激、营养缺陷及毒素分泌增多<sup>[31]</sup>。其他研究也发现某些真菌数量增加后,IBD 患者肠道炎症、细胞因子及血清 CRP 水平增加<sup>[32]</sup>。除此之外,一些条件致病菌可能损伤肠道黏膜屏障,导致正常细菌及产物直接暴露于免疫细胞,破坏免疫耐受机制。上述功能改变可能从一定的角度解释了 IBD 的临床症状及发病机制。

#### 4 肠道菌群与结直肠癌

**4.1 结直肠癌患者肠道菌群特点** Kostic 等<sup>[33]</sup> 研究显示,结肠癌患者肿瘤组织与其癌旁组织的菌群特征相似,但不同结肠癌患者之间、结肠癌患者与正常人结肠之间差异较大。有研究通过分析肠道标本发现结直肠癌患者双歧杆菌数量有所降低,而梭杆菌、卟啉单胞菌、消化链球菌却较丰富<sup>[34]</sup>。Ohigashi 等<sup>[35]</sup> 通过分析粪便发现结肠癌患者中专性厌氧菌及兼性厌氧菌数量明显降低。结肠癌患者中,以拟杆菌属增多较为多见,Sobhani 等<sup>[36]</sup> 发现拟杆菌属在结肠癌组织及癌旁正常组织的丰度较正常对照组明显升高,且结肠癌组织的拟杆菌属丰度较癌旁正常组织高。另外,有对照研究显示,21.9%~97.0% 的结直肠癌患者中发现有人乳头状瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 感染,以 HPV16 和 HPV17 型最明显<sup>[37]</sup>。

**4.2 肠道菌群失调引起结直肠癌发生的 3 种可能机制** 1) 肠道菌群失调可引起肠黏膜细胞遗传学改变:Kellermayer 等<sup>[38]</sup> 研究发现,结肠癌肠黏膜细胞中 CpG 位点、基因启动区及 CTCF- 结合位点出现异常甲基化,且伴 Ifit2、spon2、Fas、Anpep 及 Lgals2 等相关基因表达异常。肠道菌群中拟杆菌属、梭菌属、弯曲菌属等致病菌的大量增加可以引起肠道上皮细胞增殖和癌基因 c-Myc 表达<sup>[39]</sup>。大肠埃希菌能够在黏膜组织中表达毒力因子,如 pks、cnf1 及 cdt 基因,pks 能够合成非核糖体多肽合成酶及聚酮合成酶参与肿瘤发生的各个阶段,cnf 可通过激活 Rho-GTP 酶和刺激细胞由 G1 期转向 S 期,促进细胞增殖,cdt 则可引起真核细

胞 DNA 链断裂等<sup>[39]</sup>。2) 肠道菌群紊乱可诱发肠道炎症反应:肠道菌群失调能够诱发肠道炎症,而炎症性肠病能够明显增加结直肠癌发生率<sup>[40]</sup>。肠道炎症可刺激炎性细胞及 IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 等炎性介质释放,导致肠黏膜上皮细胞基因突变、DNA 损伤、DNA 异常甲基化、端粒缩短、细胞衰老,同时增加肠黏膜渗透性,加重异常免疫反应<sup>[41-42]</sup>。肠道菌群失调可通过 TLR-MyD88 依赖的信号途径上调肠道上皮细胞 IL-17C 的分泌,IL-17C 则通过自分泌方式诱导 Bcl-2 和 Bcl-xl 分泌,促进细胞生存和肿瘤发生;同时,菌群失调亦可通过刺激 IL-23 和 IL-1 $\beta$  分泌,诱导 Th17 细胞分泌 IL-17A,引起细胞增殖<sup>[42]</sup>。IL-17 还能与 TNF- $\alpha$  协同刺激结直肠癌细胞有氧糖代谢和生长因子分泌,促进结直肠癌细胞的生存和增殖<sup>[43]</sup>。产肠毒素脆弱类杆菌可分泌一种热不稳定金属蛋白酶毒素,可激活转录因子 NF- $\kappa$ B,刺激肠道上皮细胞上调炎性趋化因子 IL-8、GRO- $\alpha$ 、ENA-78DE 等的表达,导致肠道黏膜发生炎症反应<sup>[44]</sup>。牛链球菌生物型 I 能合成多种蛋白和多聚糖形成胶囊外壳、胶原结合蛋白和鞭毛,引起菌血症、心内膜炎和结直肠癌。Arthur 等<sup>[45]</sup> 进行的实验表明,肠道炎症能够特异性地促进侵袭性大肠埃希菌的增殖,通过改变肠道菌群结构促进肠道肿瘤发生。牛链球菌生物型 I 能刺激炎症发生和使 COX-2 过度表达,COX-2 能够抑制细胞凋亡,增加血管生成<sup>[46]</sup>。3) 肠道菌群代谢产物的毒性作用:代谢组学显示,结直肠癌患者癌组织中葡萄糖和短链脂肪酸减少,而丁酸盐、乳酸、氨基酸、脂质及脂肪酸增加<sup>[47]</sup>。丁酸盐可通过 p300 介导的细胞外因子/连环蛋白信号途径促进结直肠癌细胞凋亡,还可通过 p21WAF1 表达减少组蛋白 H3 乙酰化而抑制结直肠癌发生<sup>[48]</sup>。结直肠癌患者肠道中细菌有毒产物明显增加<sup>[49]</sup>,细菌有毒产物能刺激肠道黏膜发生炎症反应,诱导肠道上皮细胞增殖及癌基因 c-Myc 表达<sup>[50]</sup>,肠道屏障功能的损伤会引起非致病性细菌的转位,进而影响免疫系统稳态,诱导结肠癌的发生<sup>[40]</sup>。梭菌属可以通过 7a 脱羧基作用,产生次级胆汁酸,从而影响有丝分裂过程,诱导 DNA 损伤,并且可以诱导活性氧的产生,增加结肠癌的发生风险<sup>[51]</sup>。脆弱拟杆菌肠毒素可以通过分解黏连蛋白-E 的胞外部分,引起核内定位的  $\beta$ -连环蛋白与 T 细胞依赖性转录激活因子结

合, 导致 c-Myc 表达, 促进结直肠癌发生<sup>[44]</sup>。

## 5 肠道菌群与急性胰腺炎

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是消化系病的急危重症, 病死率高达 36% ~ 50%, 后期合并感染可加重 SAP 患者的临床症状、恶化预后、增加死亡率<sup>[52-53]</sup>。

完整和正常运作的肠黏膜支持系统共同维持正常的肠黏膜屏障功能。SAP 患者早期常伴有肠道灌注不足, 液体复苏后可能出现缺血再灌注损伤, 造成肠道微循环障碍进而加重 SAP, 同时可造成黏膜屏障受损及肠道菌群失调<sup>[54]</sup>。动物实验表明<sup>[55]</sup>, SAP 大鼠盲肠内容物中以大肠埃希菌为主的条件致病菌明显增多, 而双歧杆菌属和乳酸杆菌属为主的益生菌生长受抑, 肠道菌群中厌氧菌与需氧菌比值严重倒置; SAP 大鼠造模成功后 24 h, 肠系膜淋巴结、胰腺、肝细菌培养阳性率及血浆内毒素阳性率均升高, 菌种鉴定结果提示移位菌来自肠道, 肠黏膜屏障和肠道菌群的改变为肠道细菌移位提供便利条件。胃肠减压和质子泵抑制剂等治疗使得 SAP 患者胃液大量减少, 以致胃酸抑制胃、十二指肠及近端空肠细菌过度繁殖的能力降低, 易出现以上段空肠为主的菌群失调。既往研究表明, 脱氧胆酸盐可选择抑制肠道内的拟杆菌属、乳酸杆菌属、链球菌属, 而 SAP 患者因长期禁食和 (或) 胆道下端阻塞, 胆汁分泌减少或不能有效达到肠道, 可能造成肠道菌群失调。失调的菌群可通过破损的肠道黏膜屏障, 造成肠道菌群移位, 导致胰周感染和全身感染, “二次打击”机体。文献报道 80% SAP 患者死于胰腺和胰周组织的继发感染, 90% 以上的继发感染是由肠道菌群移位导致<sup>[56]</sup>。

## 6 结语

随着检测肠道菌群技术的逐步提高以及学术界对其认识的逐渐加深, 肠道菌群的作用越来越受到认可, 从肠道菌群的角度对消化系疾病进行研究和治疗可能成为医学界的发展方向。但是, 由于肠道菌群种类多、数量大, 具体的菌种在具体疾病中的作用还不够明确, 个体对于不同菌种的反应是否一致还不甚明了。因此, 虽然目前取得以一定的成果, 肠道菌群与消化系疾病之间的关系仍需进一步的探索与研究。

## 参考文献

- Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11 (4): 227-238.
- Lagier JC, Armougom F, Million M, et al. Microbial culturomics : paradigm shift in the human gut microbiome study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18 (12): 1185-1193.
- Shen D, Liu C, Xu R, et al. Human gut microbiota : dysbiosis and manipulation [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2012, 2 (2): 123.
- Jeffery IB, Claesson MJ, O'Toole PW, et al. Categorization of the gut microbiota : enterotypes or gradients? [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10 (9): 591-592.
- Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464 (7285): 59-65.
- Kamada N, Chen G, Núñez G. A complex microworld in the gut : Harnessing pathogen-commensal relations [J]. *Nat Med*, 2012, 18 (8): 1190-1191.
- Hur KY, Lee MS. Gut microbiota and metabolic disorders [J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39 (3): 198-203.
- 杨异卉, 李玲, 黄海丽, 等. 肠道菌群与疾病的关系 [J]. *药学研究*, 2015, 34 (6): 353-356.
- Faith JJ, McNulty NP, Rey FE, et al. Predicting a human gut microbiota's response to diet in gnotobiotic mice [J]. *Science*, 2011, 333 (638): 101-104.
- 陈玉霞, 詹学. 肠道菌群与炎症性肠病 [J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2014, 8 (8): 1561-1566.
- 郭慧玲, 邵玉宇, 孟和毕力格, 等. 肠道菌群与疾病关系的研究进展 [J]. *微生物学通报*, 2015, 42 (2): 400-410.
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome : a meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10 (7): 712-721.e4.
- Ebling B, Jurčić D, Gmajnić R, et al. Anthropological, demographic and socioeconomic characteristics of irritable bowel syndrome [J]. *Coll Antropol*, 2011, 35 (2): 513-521.
- Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome : emerging paradigm in pathophysiology [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (10): 2456-2469.
- Malinen E, Rinttilä T, Kajander K, et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100 (2): 373-382.
- Parkes GC, Rayment NB, Hudspeth BN, et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24 (1): 31-39.
- 胡乐义, 王巧民, 姜彬言, 等. 肠易激综合征患者肠道菌群的变化及意义 [J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47 (1): 86-89.
- Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95 (12): 3503-3506.
- 李兰娟. 肠道微生态改变对肝脏疾病的影响 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21 (1): 2-4.
- 王丽, 李显辉. 益生菌对大鼠非酒精性脂肪肝的治疗作用及机制 [J]. *世界华人消化杂志*, 2013, (36): 4127-4132.
- Ghouri YA, Richards DM, Rahimi EF, et al. Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2014, 7: 473-487.
- Zhang YJ, Li S, Gan RY, et al. Impacts of gut bacteria on human

- health and diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (4): 7493–7519.
- 23 Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Nature*, 2011, 474 (7351): 307–317.
- 24 刘宝珍, 薛春霞, 金世禄. 肠道菌群与消化系统疾病 [J]. *内蒙古中医药*, 2011, (3): 86–88.
- 25 Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, et al. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease [J]. *BMC Microbiol*, 2011, 11 (1): 7.
- 26 Cammarota G, Ianiro G, Cianci R, et al. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 149: 191–212.
- 27 Scanlan PD, Shanahan F, O' mahony C, et al. Culture-independent analyses of temporal variation of the dominant fecal microbiota and targeted bacterial subgroups in Crohn's disease [J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44 (11): 3980–3988.
- 28 Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, et al. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17 (1): 179–184.
- 29 张艳丽, 刘新风, 于秀娟, 等. 炎症性肠病患者肠道菌群变化及其与炎性因子的相关性 [J]. *山东医药*, 2015, 55 (10): 79–80.
- 30 Andoh A, Kuzuoka H, Tsujikawa T, et al. Multicenter analysis of fecal microbiota profiles in Japanese patients with Crohn's disease [J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47 (12): 1298–1307.
- 31 Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146 (6): 1489–1499.
- 32 Li Q, Wang C, Tang C, et al. Dysbiosis of gut fungal microbiota is associated with mucosal inflammation in Crohn's disease [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48 (6): 513–523.
- 33 Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma [J]. *Genome Res*, 2012, 22 (2): 292–298.
- 34 Chen W, Liu F, Ling Z, et al. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (6): e39743.
- 35 Ohgashi S, Sudo K, Kobayashi D, et al. Changes of the intestinal microbiota, short chain fatty acids, and fecal pH in patients with colorectal cancer [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58 (6): 1717–1726.
- 36 Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (1): e16393.
- 37 Deschoolmeester V, Van Marck V, Baay M, et al. Detection of HPV and the role of p16INK4A overexpression as a surrogate marker for the presence of functional HPV oncoprotein E7 in colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 117.
- 38 Kellermayer R, Dowd SE, Harris RA, et al. Colonic mucosal DNA methylation, immune response, and microbiome patterns in Toll-like receptor 2-knockout mice [J]. *FASEB J*, 2011, 25 (5): 1449–1460.
- 39 Buc E, Dubois D, Sauvanet P, et al. High prevalence of mucosa-associated *E. coli* producing cyclomodulin and genotoxin in colon cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (2): e56964.
- 40 Rubin DC, Shaker A, Levin MS. Chronic intestinal inflammation: inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer [J]. *Front Immunol*, 2012, 3 (2): 107.
- 41 Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10 (6): 639–645.
- 42 Song X, Gao H, Lin Y, et al. Alterations in the microbiota drive interleukin-17C production from intestinal epithelial cells to promote tumorigenesis [J]. *Immunity*, 2014, 40 (1): 140–152.
- 43 Straus DS. TNF $\alpha$  and IL-17 cooperatively stimulate glucose metabolism and growth factor production in human colorectal cancer cells [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12 (1): 78.
- 44 郑晴晴, 徐艳丽, 常英, 等. 肠道菌群失调对结肠癌发生的影响 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2014, 13 (7): 552–556.
- 45 Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota [J]. *Science*, 2012, 338 (613): 120–123.
- 46 Abdulmir AS, Hafidh RR, Abu Bakar F. The association of *Streptococcus bovis/gallolyticus* with colorectal tumors: the Nature and the underlying mechanisms of its etiological role [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30: 11.
- 47 Marchesi JR, Dutilh BE, Hall N, et al. Towards the human colorectal cancer microbiome [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (5): e20447.
- 48 Lazarova DL, Wong T, Chiaro C, et al. p300 influences Butyrate-Mediated WNT hyperactivation in colorectal cancer cells [J]. *J Cancer*, 2013, 4 (6): 491–501.
- 49 Wang T, Cai G, Qiu Y, et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers [J]. *ISME J*, 2012, 6 (2): 320–329.
- 50 Wu N, Yang X, Zhang R, et al. Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients [J]. *Microb Ecol*, 2013, 66 (2): 462–470.
- 51 Bernstein C, Holubec H, Bhattacharyya AK, et al. Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid [J]. *Arch Toxicol*, 2011, 85 (8): 863–871.
- 52 王兴鹏, 李兆申, 袁耀宗, 等. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2013, 上海) [J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33 (7): 530–535.
- 53 De Waele JJ, Rello J, Anzueto A, et al. Infections and use of antibiotics in patients admitted for severe acute pancreatitis: data from the EPIC II study [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2014, 15 (4): 394–398.
- 54 Wang F, Li Q, Wang C, et al. Dynamic alteration of the colonic microbiota in intestinal ischemia-reperfusion injury [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (7): e42027.
- 55 李燕, 吴浩, 邓一芸, 等. 重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障及肠道菌群的变化 [J]. *生物医学工程学杂志*, 2015, 32 (2): 412–417.
- 56 姜志明, 鲁召欣, 张明, 等. 乌司他丁对重症急性胰腺炎患者肠道黏膜屏障功能的影响 [J]. *中国医药导报*, 2011, (13): 16–17.