·综 述·

肠道真菌与消化系统疾病关系研究进展

朱文华,吴本俨*
(解放军总医院南楼消化内科,北京 100853)

【摘 要】 肠道真菌是肠道菌群的重要组成部分,其结构及数量受年龄、性别、饮食、种族、地域、药物、疾病等因素的影响。肠道真菌参与人体的病理生理过程,与人类健康密不可分。近年来,越来越多的研究开始关注真菌在消化道的定植情况及在相关疾病中的作用,目前发现肠道真菌在炎症性肠病(IBD)、肝炎、抗生素相关性腹泻(AAD)、肿瘤等患者体内的结构和数量较健康人群有所差异,对肠道真菌进一步研究将为相关疾病的诊治提供新的思路。

【关键词】 肠道真菌;肠道菌群;炎症性肠病;肝炎
【中图分类号】 R574 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.02.035

Research progress of relationship between intestinal fungi and gastrointestinal diseases

ZHU Wen-Hua, WU Ben-Yan*
(Department of Geriatric Gastroenterology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Fungi are considered important colonizers of the microbial community, and their proportions and quantities are affected by age, sex, diet, race, region, drugs, diseases and other factors. Intestinal fungi are involved in the human body's pathophysiological process, and are closely associated with health. In recent years, more and more studies have focused on the colonization of fungi in the digestive tract and their roles in related diseases. At present, evidence shows that the proportions and quantities of intestinal fungi were quite different between healthy people and the patients suffering from tumor, hepatitis, inflammatory bowel disease (IBD), antibiotic-associated diarrhea (AAD), and other disorders. These findings provide new ideas for the further study of intestinal fungi in the diagnosis and treatment of related diseases.

【Key words】 intestinal fungi; intestinal flora; inflammatory bowel disease; hepatitis
This work was supported by the Project of Health Care Research of PLA (12BGZ31).
Corresponding author: WU Ben-Yan, E-mail: benyanwu@vip.sina.com

人体消化道约定植 10^{12} ~ 10^{14} 个微生物,由细菌群、真菌群、病毒群、螺旋体群、古生菌群等组成[1]。肠道菌群与健康息息相关,肠道菌群紊乱会引发多种疾病,如腹泻、便秘、炎症性肠病、糖尿病、自闭症、肿瘤等[2]。目前已有大量的研究揭示肠道细菌菌群在人类健康及疾病中发挥着复杂的作用[3],而对肠道真菌菌群研究的广度和深度却远不及肠道细菌菌群。本文就肠道真菌菌群的检测方法、构成情况以及其在疾病中发挥的作用等进行综述。

1 肠道真菌的检测方法

1.1 传统方法

依赖于培养的传统研究方法主要包括:显微镜下观察、选择特定的培养基培养和生化鉴定。然而,由于大部分与人类相关的微生物均无法在实验室条件下培养出来,因此,依赖培养的传统研究方法就无法对整个肠道菌群的构成及动态变化情况进行研究[3]。

1.2 分子生物学技术

随着分子生物学技术应用于肠道菌群的检测,我们对肠道菌群有了更深入的了解。目前基于真菌18S rDNA及内转录间隔区(internal transcribed spacer, ITS)的DNA测序被广泛应用于肠道真菌的检测。18S rDNA是真核生物核糖体小亚基rRNA的编码DNA,序列中既有保守区又有可变区:保守序列区域反映了生物物种间的亲缘关系;而高变序列区域则

收稿日期:2016-10-28;修回日期:2016-11-18
基金项目:军队保健课题(12BGZ31)
通信作者:吴本俨,E-mail:benyanwu@vip.sina.com

能体现物种间的差异。18S rDNA 适用于真菌菌种及以上的分类。ITS 包括 ITS1 和 ITS2:ITS1 位于核糖体 18S 和 5.8S rDNA 之间;ITS2 位于核糖体 5.8S 和 28S rDNA 之间。ITS 的变异性比 18S rDNA 大,可以用来鉴定真菌菌种及亚种水平。将 18S rDNA 与 ITS 结合进行测序更加有利于真菌的分类研究[4-6]。但由于真菌在肠道中的丰度低、含量少,因此以通用引物扩增真菌 DNA 时也会出现阴性结果,这在某种程度上限制了肠道真菌的研究。而将培养法与测序法相结合会得到有关肠道真菌菌群的更多信息。

2 人类肠道真菌组成情况及影响因素

人类消化道及口腔共检出 158 个菌属和 335 个菌种,大都属于丝状真菌及酵母菌,主要由子囊菌门、担子菌门和接合菌门构成[7],并且受年龄、性别、饮食、种族、受检部位等的影响[4,8]。位于食管的优势真菌为念珠菌属;胃部存在念珠菌属和单胞瓶霉属真菌属;由于搜集小肠的样本比较困难,关于小肠的真菌分布情况研究很少,在小肠移植患者体内可发现酿酒酵母、克鲁弗酵母菌、念珠菌、新型隐球菌等;结肠及粪便的优势真菌菌群为念珠菌及酿酒酵母,而曲霉菌、毛霉菌等被认为是过路菌或致病菌[4]。Dollive 等[9]利用焦磷酸测序法检测健康志愿者的粪便真菌菌群情况,发现主要有曲霉菌属、隐球菌属、青霉菌属、肺囊虫属、念珠菌属、酵母属等。Strati 等[10]在健康人群 80% 的粪便样本中分离出 349 个菌株,其中 34 种菌株被认为是共生菌或条件致病菌,主要包括白色念珠菌(39.8%)、黏红酵母(12.6%)、近平滑假丝酵母(12.3%)等,这些真菌对肠道环境具有良好的适应性。56% 的真菌都可形成菌丝或假菌丝,它们与菌株的侵袭性相关,菌丝和假菌丝形成菌最具有侵入性,最易黏附或侵入宿主组织。培养结果显示分离的真菌具有较高的耐药频率,女性肠道真菌的数目及种类比男性多,肠道真菌的数量及丰度与年龄无关。而宏基因组学的研究结果发现消化道真菌菌群的构成因年龄及性别的不同而有差异。Hoffmann 等[11]应用深测序法检测饮食对正常人群粪便真菌、细菌等的影响,发现进食富含动物蛋白饮食的人群,其肠道细菌的含量增多;进食碳水化合物的人群,其肠道普氏菌属数量增多;仅进食碳水化合物的人群肠道真菌数量增多。Mar Rodríguez 等[12]的研究发现肥胖组与非肥胖组的肠道真菌多样性存在差异,肥胖组的真菌多样性较非肥胖组降低;毛霉菌(8.07%)在非肥胖组中检测率最高;毛霉属的相对丰度与体质量降低程度呈正相关,与体质量指数、腰围、臀围,腰部/臀部脂肪百分比、低密度脂蛋白胆固醇、空腹甘油三酯、尿酸和C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)呈负相关。

我国针对健康人群肠道真菌的研究较国外少,杨震球等[13]对正常人群青年组、老年组及长寿组行粪便真菌培养,发现粪便真菌随年龄的增长而增多,白色念珠菌检出率最高。朱伟等[14]对健康中年人及老年人粪便菌群进行检测,发现中年人群粪便中检测不出真菌孢子,而老年人群可检测到真菌孢子,占菌群比例的 0.1%。刘蕴珍[15]对健康查体人员的粪便进行真菌检测,检出率为 41.6%,霉菌和酵母菌的带菌率分别为 19.0% 和 19.4%,霉菌以交链孢霉和草酸青霉占优势,酵母菌以白色假丝酵母和毛孢子菌占优势。

这些研究提示真菌菌群在健康人体肠道普遍存在,但是其在各地区、各种族、各年龄层次、各饮食习惯等人群中的具体情况还需进一步研究,为正确定义“健康肠道真菌菌群”提供更多理论数据。

3 肠道真菌与疾病

少量文献报道肠道真菌在炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)、肝炎、抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea,AAD)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome,IBS)、消化性溃疡、移植物抗宿主反应(graft *versus* host disease,GVHD)、肿瘤、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)、厌食症等疾病中都发挥着重要的作用[7,16]。

3.1 肠道真菌与 IBD

IBD 发病机制尚不明确,目前认为易患 IBD 人群在外环境的作用下其免疫应答改变,从而致病。已有大量研究表明肠道细菌菌群在肠道炎症的启动及发展中起着重要的作用,黏膜炎症的发展依赖于复杂肠道菌群的存在。作为肠道菌群的一部分,肠道真菌在 IBD 患者体内所起的作用不容忽视。近几年有文献报道,几种 IBD 相关基因如 Card9,参与了针对真菌的免疫反应[17];在小鼠体内,肠道炎症可促进真菌的增殖;而白色念珠菌可促进和增强小鼠的结肠炎症,布拉酵母菌则可抑制和降低小鼠化学诱导的结肠炎症[18,19]。抗酿酒酵母抗体(anti-saccharomyces cerevisiae antibodies,ASCA)是克罗恩病(Crohn's disease,CD)患者诊断的生物性标志分子[20]。这些都表明肠道真菌与肠道炎症之间关系密切。Sokol 等[21]以测序法检测并分析 IBD 患者与健康人群的粪便真菌,结果显示 IBD 患者与健康人

群相比,肠道真菌菌群失衡,内担子菌门/子囊菌门率的比例增加、酿酒酵母比例下降及白色念珠菌比例增加。酿酒酵母与双歧杆菌属、Blautia 属、罗斯氏菌属及瘤胃球菌属呈正相关,这些细菌在 IBD 患者体内数量下降;马拉色菌目则与这些细菌呈负相关。Ott 等[22]对比 IBD 患者及对照人群结肠组织及粪便的真菌情况,发现 IBD 患者肠道真菌的丰富度和多样性较对照人群增加,分子孢子菌属或白色念珠菌可在各组人群中测出,而出芽短梗霉、球毛壳菌等仅能在 CD 患者中检测到。Li 等[23]分析活动性 CD 患者及健康人黏膜相关真菌及粪便真菌的情况,发现与非炎症性黏膜比较,发炎黏膜的真菌丰富度和多样性在增加,并且主要真菌组成显著改变,以白色念珠菌、串珠状赤霉、黑斑病菌、新生隐球菌比例扩大为特征。CD 患者的粪便真菌多样性也增加,构成以白色念珠菌、棒曲霉、新型细球菌为主。肠道真菌菌群组成的变化程度可能与 CD 黏膜炎症和疾病活动程度相关。这些发现将为 IBD 的发病机制提供更多的线索,并有可能发现 IBD 患者的潜在治疗靶点。

3.2 肠道真菌与肝炎

目前有关肠道真菌与乙肝病毒感染的研究,多集中在肝炎患者肠道真菌感染的危险因素、临床诊断、治疗等方面。对于乙肝患者肠道真菌的构成报道很少,陈瑜等[24]的研究发现,人类肠道中存在较为丰富的真菌菌群,优势真菌菌属为念珠菌属和酵母菌属;乙肝肝硬化患者组较慢性乙肝患者组、乙肝携带组、健康对照组肠道真菌菌群多样性增强,肠道白色念珠菌、克柔念珠菌、酿酒酵母等常见真菌菌量明显增多,肠道真菌菌群失衡的程度与乙肝重症化存在一定的相关性。肠道真菌丰度增加与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)感染之间的潜在联系,有可能是宿主的免疫应答缺陷导致。Thomas 等[25]报道了甘露糖结合蛋白(mannose binding protein,MBP)突变与持续性乙型肝炎病毒感染的关系。MBP 可与真菌细胞壁的甘露聚糖结合,导致宿主的免疫应答反应,在抗真菌的免疫应答反应中发挥重要的作用。也许乙肝患者体内 MBP 缺失或功能异常会导致抗真菌功能的减退,使这些病原菌得以在肠道内增殖[8]。有关乙肝患者体内肠道真菌菌群的作用机制及影响因素有待进一步研究。

3.3 肠道真菌与 AAD

研究证实长期使用抗生素会导致肠道菌群失衡,广谱抗生素对肠道菌群的影响特点是具有保护作用的细菌数量减少,而真菌的数量增加。接受抗生素治疗的患者其粪便念珠菌浓度≥10^5 CFU/ml 可导致腹泻,而 <10^5 CFU/ml 则不会。30% 的老年 AAD 患者与念珠菌有关,经抗真菌治疗后病情可得到缓解[4]。胃肠道微生物在抗生素治疗后患者的恢复中也起着重要的作用。一些动物研究表明,广谱抗生素治疗可引起盲肠和胃的白色念珠菌过度生长,而白色念珠菌定植也可以帮助恢复肠道的菌群多样性[26,27]。车媛等[28]发现 AAD 小鼠粪便真菌菌群较对照小鼠多样性明显升高。有研究认为真菌毒力因子,如磷脂酶和天冬氨酸蛋白酶,可能导致 AAD,但研究也认为肠道真菌及其代谢产物是抗生素使用或者腹泻导致的结果,而不是原因。在 AAD 患者中,肠道真菌与艰难梭菌相比较也许只是起到次要作用[29,30]。因此,虽然有研究发现了肠道真菌菌群在 AAD 宿主体内发生了变化,但是究竟是肠道真菌导致了 AAD 还是 AAD 导致了肠道真菌菌群的变化? 在 AAD 体内肠道真菌与细菌怎样相互影响? 肠道真菌在 AAD 预防、发生、发展及治疗中究竟能发挥多大的作用? 这些问题将有待进一步研究。

3.4 肠道真菌与消化道肿瘤

众所皆知,真菌毒素黄曲霉素与肝癌的发生密切相关,那么肠道真菌是否在其他肿瘤的形成、发展等过程中发挥作用了呢? 目前对于这方面的研究仅有少量报道。有研究发现真菌毒素也参与了胃癌和食管癌的发展[31,32],真菌感染也是一个诱发因素,它可引起局部慢性炎症及上皮细胞的增殖,从而致癌。已经证实肠道菌群失调与结肠癌的发生发展密切相关[33],肠道真菌及其代谢产物是否真能够有助于肿瘤的发生呢? 这仍需要进一步研究。

3.5 肠道真菌与感染

当宿主免疫力降低或是疾病打破了肠道菌群平衡,肠道真菌定植及肠道真菌产生菌丝或假菌丝,真菌毒力增强侵入宿主易导致真菌感染。消化道真菌感染可由肠道正常真菌菌群或是外来的致病菌引发。真菌性食管炎及胃炎的主要致病菌为白色念珠菌;毛霉菌属、念珠菌属、曲霉属、隐球菌属等可导致肠道的真菌性炎症[34]。虽然临床上与消化道疾病相关的消化道真菌感染并不常见,但是由于缺乏特异性症状、体征、内镜及影像学表现,并且缺乏有效的治疗手段,往往导致致命性的结果。因此仍需深入研究消化道真菌感染的特点,以期做到早诊断、早治疗,并寻找到有效的治疗方案。

4 小 结

肠道真菌是肠道菌群的重要组成部分,近年来,

越来越多的研究开始关注这一影响人类健康的必不可少的群体。随着真菌菌群在健康人群及患病人群中的构成情况逐渐清晰,人们也开始探讨肠道真菌参与宿主病理生理过程的机制。但是,由于各研究实验方法不一致、研究部位的差异等,加之肠道菌群本身复杂多变、影响因素较多,各个研究机构的结论不尽相同,且缺乏可比性。肠道真菌是大海里的一座冰山,我们目前发现的只是冰山一角,还有更多的信息有待我们发掘。肠道真菌与疾病的因果关系还需进一步鉴定,究竟是菌群导致疾病的发生还是疾病的发生使真菌菌群产生了变化?整个肠道微生态是否密不可分地发挥作用?肠道真菌及细菌菌群如何相互作用共同影响宿主健康?我们是否可以通过分析不同疾病患者的肠道菌群情况找到各疾病的特征性肠道真菌谱?因此,下一步应该继续完善肠道真菌菌群在各种健康及患病人群中的分布,并且发掘出疾病相关的特异性真菌菌株,对其进行作用机制研究,以期在不久的将来找到相关疾病治疗的精确靶点。

【参考文献】

[1] 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. DOI: 10.1038/nature08821.

[2] Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, *et al*. Host-gut microbiota metabolic interactions[J]. Science, 2012, 336(6086): 1262-1267. DOI: 10.1126/science.1223813.

[3] 李兰娟, 吴仲文. 老年人多器官功能不全与肠道微生态变化[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2002, 1(1): 60-64.
Li LJ, Wu ZW. Multiple organ dysfunction and the changes of intestinal microecology in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2002, 1(1): 60-64.

[4] Wang ZK, Yang YS, Stefka AT, *et al*. Review article: fungal microbiota and digestive diseases[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39(8): 751-766. DOI: 10.1111/apt.12665.

[5] Soeta N, Terashima M, Gotoh M, *et al*. An improved rapid quantitative detection and identification method for a wide range of fungi[J]. J Med Microbiol, 2009, 58(Pt 8): 1037-1044. DOI: 10.1099/jmm.0.006858-0.

[6] Song J, Shi L, Li D, *et al*. Extensive pyrosequencing reveals frequent intra-genomic variations of internal transcribed spacer regions of nuclear ribosomal DNA[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e43971. DOI: 10.1371/journal.pone.0043971.

[7] Gouba N, Drancourt M. Digestive tract mycobiota: a source of infection[J]. Med Mal Infect, 2015, 45(1-2): 9-16. DOI: 10.1016/j.medmal.2015.01.007.

[8] Mukherjee PK, Sendid B, Hoarau G, *et al*. Mycobiota in gastrointestinal diseases[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(2): 77-87. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.188.

[9] Dollive S, Peterfreund GL, Sherrill-Mix S, *et al*. A tool kit for quantifying eukaryotic rRNA gene sequences from human microbiome samples[J]. Genome Biol, 2012, 13(7): R60. DOI: 10.1186/gb-2012-13-7-r60.

[10] Strati F, Di Paola M, Stefanini I, *et al*. Age and gender affect the composition of fungal population of the human gastrointestinal tract[J]. Front Microbiol, 2016, 7: 1227. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01227.

[11] Hoffmann C, Dollive S, Grunberg S, *et al*. Archaea and fungi of the human gut microbiome: correlations with diet and bacterial residents[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66019. DOI: 10.1371/journal.pone.0066019.

[12] Mar Rodríguez M, Pérez D, Javier Chaves F, *et al*. Obesity changes the human gut mycobiome[J]. Sci Rep, 2015, 5: 14600. DOI: 10.1038/srep14600.

[13] 杨震球, 郑志学, 叶 蓉. 老年人肠道内菌群的调查[J]. 中国老年学杂志, 1989(1): 27-28.
Yang ZQ, Zheng ZX, Ye R, *et al*. A survey of intestinal flora in the elderly[J]. Chin J Gerontol, 1989(1): 27-28.

[14] 朱 伟. 大连市中老年人肠道菌群构成情况的调查[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(9): 630-632. DOI: 1005-376X(2013)09-1097-02.
Zhu W. A survey of intestinal flora in the elderly in Dalian[J]. Chin J Microecol, 2013, 25(9): 630-632. DOI: 1005-376X(2013)09-1097-02.

[15] 刘蕴珍. 健康人群肠道携带真菌状况调查[J]. 中国公共卫生, 1993, 9(3): 139-139.
Liu YZ. A survey of intestinal flora in the health[J]. Chin J Public Health, 1993, 9(3): 139-139.

[16] Luan C, Miao H, Zhu B. Gut mycobiota and adenomas[J]. Gut Microbes, 2015, 6(5): 331-333. DOI: 10.1080/19490976.2015.1089380.

[17] Richard ML, Lamas B, Liguori G, *et al*. Gut fungal microbiota: the Yin and Yang of inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(3): 656-665. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000261.

[18] Jawhara S, Thuru X, Standaert-Vitse A, *et al*. Colonization of mice by Candida albicans is promoted by chemically induced colitis and augments inflammatory responses through galectin-3[J]. J Infect Dis, 2008, 197(7): 972-980. DOI: 10.1086/528990.

[19] Jawhara S, Poulain D. Saccharomyces boulardii decreases inflammation and intestinal colonization by Candida albicans in a mouse model of chemically-induced colitis[J]. Med Mycol, 2007, 45(8): 691-700. DOI: 10.1080/13693780701523013.

[20] Sendid B, Quinton JF, Charrier G, *et al*. Anti-Saccharomyces cerevisiae, mannan antibodies in familial Crohn's disease[J]. Am J Gastroenterol, 1998, 93(8): 1306-1310. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.00415.x.

[21] Sokol H, Leducq V, Aschard H, *et al*. Fungal microbiota dysbiosis in IBD[J]. Gut, 2016, pii: gutjnl-2015-310746. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310746.

[22] Ott SJ, Kühbacher T, Musfeldt M, *et al*. Fungi and inflammatory bowel diseases: alterations of composition and diversity[J]. Scand J Gastroenterol, 2008, 43(7): 831-841. DOI: 10.1080/00365520801935434.

[23] 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. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000035.

[24] 郭仁勇. 乙肝患者肠道真菌菌群多样性研究和常见真菌菌种核酸定量分析[D]. 浙江大学硕士学位论文, 杭州, 2009.
Guo RY. Diversity of intestinal fungal flora in patients with hepatitis

B infection and real-time PCR assays for the quantification of common fungal species [D]. Master Dissert Zhejiang Univ, Hangzhou, 2009.

[25] Thomas HC, Foster GR, Sumiya M, *et al*. Mutation of gene of mannose-binding protein associated with chronic hepatitis B viral infection[J]. Lancet, 1996, 348(9039): 1417 - 1419. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)05409-8.

[26] Mason KL, Erb Downward JR, Falkowski NR, *et al*. Interplay between the gastric bacterial microbiota and Candida albicans during postantibiotic recolonization and gastritis [J]. Infect Immun, 2012, 80(1): 150 - 158. DOI: 10.1128/IAI.05162-11.

[27] Mason KL, Erb Downward JR, Mason KD, *et al*. Candida albicans and bacterial microbiota interactions in the cecum during recolonization following broad-spectrum antibiotic therapy [J]. Infect Immun, 2012, 80(10): 3371 - 3380. DOI: 10.1128/IAI.00449-12.

[28] 车 媛, 李秋荣. 抗生素相关性腹泻与肠道真菌菌群多样性关系[J]. 肠外与肠内营养, 2016, 23(3): 165 - 169. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2016.03.010.
Che Y, Li QR. The connection between antibiotic-associated diarrhea and the diversity of fungal community [J]. Parenter Enteral Nutr, 2016, 23(3): 165 - 169. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2016.03.010.

[29] Krause R, Reisinger EC. Candida and antibiotic-associated diarrhoea[J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(1): 1 - 2. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2004.00978.x.

[30] Krause R, Haberl R, Strempfl C, *et al*. Intestinal Candida phospholipase is not elevated in patients with antibiotic-associated diarrhea[J]. Scand J Infect Dis, 2002, 34(11): 815 - 816. DOI: 10.1080/0036554021000026951.

[31] Chen CJ, Wang LY, Lu SN, *et al*. Elevated aflatoxin exposure and increased risk of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 1996, 24(1): 38 - 42. DOI: 10.1002/hep.510240108.

[32] Li Z, Cui J, Zhang X, *et al*. Afltoxin G1 reduces the molecular expression of HLA-I, TAP-1 and LMP-2 of adult esophageal epithelial cells *in vitro* [J]. Toxicol Lett, 2010, 195(2 - 3): 169 - 173. DOI: 10.1016/j.toxlet.2010.03.1118.

[33] Scanlan PD, Shanahan F, Clune Y, *et al*. Culture independent analysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis[J]. Environ Microbiol, 2008, 10(3): 789 - 798. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2007.01503.x.

[34] Gock M, Schafer M, Perren A, *et al*. Fatal esophageal perforation caused by invasive candidiasis [J]. Ann Thorac Surg, 2005, 80(3): 1120 - 1122. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.147.

（编辑：吕青远）

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自2017年1月起,我刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式:(1)中文参考文献采用中英文双语著录,中文在前,英文在后;(2)参考文献如有“数字对象唯一标识符(DOI)”编码,应著录,列于末尾。

示例:

[1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al*. Intensive *vs* standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(24): 2673 - 2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.

[2] 李 葳, 邓雅丽, 卓 琳, 等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及meta分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(12): 896 - 901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.
Li W, Deng YL, Zhuo L, *et al*. Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(12): 896 - 901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话: 010 - 66936756
网址: www.mode301.cn
E-mail: zhlndqg@mode301.cn