

· 综述 ·

炎症性肠病相关肠道菌群失调的机制及治疗的研究进展

刘靖伟¹, 殷云勤^{2*}

(¹ 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030001; ² 山西医科大学第一医院消化科, 太原 030001)

【摘要】 炎症性肠病(IBD) 是一种慢性反复发作的非特异性肠道炎症性疾病, 其发病与多种因素相关。尽管 IBD 的病因尚不清楚, 但肠道菌群被认为是 IBD 发病机制中的一个重要因素。肠道菌群对肠道免疫系统的发育和激活具有重要作用, 而肠道菌群的变化可能诱发或加重 IBD, 但其中机制尚未完全明确, 且研究发现, 基于调节肠道菌群的方案对 IBD 的治疗具有一定的积极作用。本文就日前肠道菌群失调引起 IBD 的机制及相关治疗的研究进展作一综述。

【关键词】 肠道菌群; 菌群失调; 炎症性肠病; 益生菌; 粪菌移植

【中图分类号】 R57 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2022. 05. 086

Research progress on mechanism and treatment of inflammatory bowel disease-related intestinal flora imbalance

LIU Jing-Wei¹, YIN Yun-Qin^{2*}

(¹ First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ² Department of Gastroenterology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

【Abstract】 Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic and recurrent non-specific intestinal inflammatory disease, and its pathogenesis is related to many factors. Although the etiology of IBD remains unclear, intestinal flora is considered to be an important factor in the pathogenesis of IBD. Intestinal flora has been proven to play an important role in the development and activation of the intestinal immune system. Dysbiosis of the gut microbiota may induce or aggravate IBD, but the underlying mechanism is not yet fully illustrated. Evidence shows that treatment regimens based on regulation of intestinal flora have a certain positive effect on IBD. In this article, we review the recent researches on dysbiosis-implicated IBD and related treatments.

【Key words】 intestinal flora; dysbiosis; inflammatory bowel disease; probiotics; fecal bacteria transplantation

Corresponding author: YIN Yun-Qin, E-mail: 1545676683@qq.com

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD) 是一种病因不明的慢性反复发作的非特异性肠道炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 通常开始于青春期, 并能持续终生。研究认为, 遗传易感性、环境因素、免疫应答异常、肠道菌群的改变、免疫稳态破坏及肠屏障功能受损等共同参与了 IBD 的发生发展过程^[1], 其中肠道菌群的作用不容忽视。肠道菌群失调与 IBD 之间存在着十分复杂的联系, 肠道菌群失调可能是 IBD 的诱发因素, IBD 又可能加剧肠道菌群失调^[2], 但其相互作用机制目前仍不十分明确。临床研究显示, 益生菌、粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT) 及中草药对 IBD 患者临床症状及肠道炎症的缓解均有一定疗效^[3], 这表明补充益生菌、FMT

及中草药等改善肠道菌群的手段有望成为治疗 IBD 的新靶点。本文就肠道菌群失调引起 IBD 的机制以及相关治疗的研究进展作一综述, 为改善肠道菌群治疗 IBD 的新型方法提供参考。

1 肠道菌群失调引起 IBD 的机制

1.1 致病菌数量增加

目前常见的人类致病菌多见于变形杆菌门, 而变形杆菌门所属的细菌在 IBD 的发生发展中起着重要作用, 尤其以大肠埃希菌为主要代表。肠道菌群失调时, 相互致病菌数量增加(如黏附侵袭性大肠埃希菌等), 致病菌可通过侵袭力和分泌毒素破坏正常的内部机械屏障与免疫屏障, 使肠黏膜通透性增高, 为菌群移位创造条件; 另一方面, 转移的细

收稿日期: 2021-03-09; 接受日期: 2021-06-09

通信作者: 殷云勤, E-mail: 1545676683@qq.com

菌过度激活免疫反应,从而引起间接组织被免疫系统攻击、损害^[4],从而进一步增加了肠道炎症反应。有关研究发现,CD 患者肠黏膜通透性较正常人明显增高,导致肠道内大量细菌及毒素进入肠黏膜,激活免疫细胞,从而会引发强烈的免疫反应,破坏黏膜^[5],这可能与 CD 患者体内致病菌数量增加而导致一系列反应有关。

1.2 益生菌数量减少

人体内存在丰富的益生菌属,如厚壁菌门中的乳酸杆菌、放线菌门中的双歧杆菌及拟杆菌门中的拟杆菌等。正常存在的体内益生菌如双歧杆菌、乳酸杆菌等可以通过与病原菌竞争营养物质及附着位点,或者产生抑菌性物质,从而抑制病原菌的生长^[6],并且在改善肠黏膜屏障功能,增加肠道菌群多样性等方面具有重要作用^[7]。肠道菌群失调时,正常体内存在的厚壁菌门和拟杆菌门数量、丰富度降低,益生菌如乳酸杆菌、双歧杆菌等数量明显减少,上述功能减弱,从而导致肠黏膜屏障受损,致病菌增殖、移位。有研究表明,内置细菌中的拟细菌属可激活潘氏细胞分泌抗菌肽从而产生正常的抗菌作用,当疾病引起病原菌明显增多、拟细菌属减少时,抗菌肽生成减少,进一步引起免疫过度激活而损伤肠黏膜^[8]。

1.3 菌群失调打破机体正常免疫耐受状态

从生理上讲,肠道微生物与宿主之间存在共生关系,这种关系依赖于多种免疫机制,如肠道黏膜分泌免疫球蛋白 IgA,释放抗菌肽等^[9]。此外,肠道菌群还能抑制致病微生物的生长,促进免疫耐受,启动肠道上皮修复,维持各种免疫细胞亚型之间的平衡^[10]。而在 IBD 患者中,肠道微生态不受调节,肠道菌群失调使得炎症因子的表达及释放增加,肠道正常免疫平衡被打破^[11],异常免疫反应被激活,从而导致肠道黏膜、组织损伤。

2 基于肠道菌群的治疗策略

2.1 益生菌

益生菌是通过定殖在人体内、改变宿主某一部位菌群组成的一类对宿主有益的活性微生物,其种类繁多,较常见的如双歧杆菌、乳酸杆菌及益生芽孢杆菌等。阐明益生菌在 IBD 中发挥保护作用的机制,对于确定最佳治疗策略至关重要。目前研究表明,益生菌主要通过抗微生物作用、抑制病原菌、免疫调节、增强抗炎反应以及改善 IBD 患者的肠屏障功能等发挥作用。例如,乳酸杆菌主要通过产生抑菌素直接发挥抑菌效应,Hegazy 等^[12]将益生菌(乳

酸杆菌和发酵乳杆菌)用于轻中度 UC 患者的治疗,结果发现 UC 患者的结肠黏膜促炎性因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、核因子 κ Bp65 (nuclear factor kappa-B p65, NF- κ Bp65) 的表达以及白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 浓度均明显降低,结肠炎的严重程度明显改善;益生型尼氏大肠杆菌 1917 (*E. coli* Nissle 1917) 是目前研究最为深入的 IBD 治疗菌种之一,它可以通过减少肠道黏膜促炎细胞因子如 IL-2、干扰素 γ (Interferon γ , IFN- γ) 和 TNF- α 的表达,同时提高抗炎细胞因子如 IL-10、IL-8 的分泌量^[13],进而在一定程度上减轻肠道的炎症反应。Scaldaferri 等^[14]将尼氏大肠杆菌用于对年轻 UC 患者的维持治疗,结果发现尼氏大肠杆菌在维持和缓解 UC 过程中发挥着重要作用,并且有着较高的安全性;益生菌制剂 VSL#3 是一种包含 4 种乳酸菌,3 种双歧杆菌和唾液链球菌的混合物,它可以增加黏膜调节性 T 淋巴细胞的数量,降低促炎细胞因子白细胞介素 1b (interleukin 1b, IL-1b) 的黏膜表达,并且可通过促进结肠黏蛋白的分泌增强黏膜屏障功能^[15],进而对 IBD 患者起到治疗作用。一项 meta 分析显示,混合益生菌 VSL#3 在活动性 UC 的临床缓解和临床反应中均取得了良好的效果,并且未增加不良反应风险^[16]。相关临床研究显示,益生菌用于治疗 CD 患者的效果并不明显^[17]。但是由于治疗 IBD 患者所用的益生菌制剂成分不同,所以得到的结果可能不相同^[18]。益生菌治疗 IBD 效果不理想的原因可能由于:(1) 没有理想的成分;(2) 治疗时间不够;(3) 在致病菌群已经存在的情况下干预太晚。所以需要针对特定的 IBD 表型进行个体化和个体化治疗的研究,包括针对特定的微生物变化设计益生菌,只有这样才能找到益生菌治疗 IBD 的最佳方案。

2.2 肠道菌群移植

肠道菌群移植也称为 FMT,是向患者肠道移植健康人群的肠道菌的治疗方式。FMT 可以增加肠道微生物的多样性,并重建免疫系统,维持肠道微生态的平衡,为治疗 IBD 等消化系统疾病提供了莫大的帮助。研究发现,FMT 在治疗 IBD 合并难治性艰难梭菌感染方面比较成功^[19]。一项 meta 分析显示,FMT 治疗 UC 和 CD 的临床缓解率分别为 21% 和 30%^[20],提示 FMT 对 IBD 的治疗具有一定效果,尤其是对 CD 患者的临床缓解更有帮助。在另一项研究中,FMT 治疗轻至中度 IBD 患者的临床有效率为 20.9%,治疗中至重度 IBD 患者的临床有效率为

32.3%^[21]。由此可见,FMT对中重度IBD的治疗更有效,提示FMT可以作为难治性IBD的抢救治疗。然而目前已有的研究异质性较高,主要是由于移植方法和途径、新鲜或冷冻粪便的选择、供体的选择等方面的差异。因此为了提高FMT的疗效,还需要从供体的选择、供体物质的制备以及FMT的递送等方面进行研究,进一步明确FMT治疗IBD的安全性、给药方式、细菌剂量、给药频率及远期预后等。

2.3 中草药

近年来,中草药被广泛用于IBD的辅助治疗,并且其有效性得到一定证实。众所周知,IBD患者存在严重的肠道菌群失调,并且IBD患者血清中的促炎因子呈过量表达的状态^[22]。多项研究表明,中草药可通过调控肠道菌群,明显抑制IBD模型或患者肠黏膜中炎症因子的表达,加快肠黏膜免疫的平衡恢复,从而对IBD起到治疗作用。到目前为止,已经发现了多种有效的中草药化合物,其中部分药物通过调节肠道微生物来实现缓解肠道炎症的作用^[23]。含有多糖的草药包括一些中药,如西洋参和枸杞,它们都显示出对小鼠肠道菌群失调和减轻肠道炎症的能力^[24,25]。研究发现,黄芪多糖治疗UC可能与预防细菌移位,明显增加益生菌(如乳酸杆菌和双歧杆菌)以及减少肠杆菌科和肠球菌的数量有关^[26]。同样,有学者研究了马齿苋多糖对UC模型小鼠的治疗效果,发现马齿苋多糖可以明显增加UC模型小鼠肠道内的双歧杆菌及乳酸杆菌的数目,减少肠杆菌科和肠球菌的数量,并且可以降低肠道黏膜中的促炎因子如TNF- α 和IL-6的表达^[27]。由此可见,马齿苋多糖可能通过促进益生菌的生长、降低肠道过度的免疫反应及调节肠道微生态,从而对UC发挥治疗作用。并且中草药中的多酚类物质包括花青素、儿茶酸、鞣花酸及没食子酸等,可被肠道微生物转化为具有生物活性的代谢物,对IBD的治疗有一定的疗效^[28]。2019年英国胃肠病学会发布的共识指南中指出草药疗法是成人IBD的补充和替代疗法^[29]。但是尽管一些草药已经在临床中被用作IBD的补充和替代药物,但其潜在的药理作用方式仍然不明确,需要我们进一步深入探索。

3 结 论

肠道菌群失调可通过增加致病菌数量、减少益生菌数量及打破正常免疫耐受状态来促进IBD的发生发展。由此可见,治疗肠道菌群失调在IBD的

综合治疗中显得尤为重要。益生菌、FMT及中草药等调节肠道菌群的方法为IBD患者的辅助治疗提供了新思路,但其具体用药方案、安全性、临床效果以及药物作用机制等问题尚无明确的循证依据,仍有待进一步深入研究,只有这样才能为IBD患者提供安全有效的治疗手段。

【参考文献】

- [1] Vancamelbeke M, Vanuytsel T, Farré R, *et al.* Genetic and transcriptomic bases of intestinal epithelial barrier dysfunction in inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(10): 1718–1729. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001246.
- [2] Ni J, Wu GD, Albenberg L, *et al.* Gut microbiota and IBD: causation or correlation? [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(10): 573–584. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.88.
- [3] Yue B, Yu ZL, Lv C, *et al.* Regulation of the intestinal microbiota: an emerging therapeutic strategy for inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(30): 4378–4393. DOI: 10.3748/wjg.v26.i30.4378.
- [4] Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, *et al.* Gut microbiota: role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease[J]. *Immunol Rev*, 2017, 279(1): 70–89. DOI: 10.1111/imr.12567.
- [5] Buhner S, Buning C, Genschel J, *et al.* Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation? [J]. *Gut*, 2006, 55(3): 342–347. DOI: 10.1136/gut.2005.065557.
- [6] Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, *et al.* Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(10): 605–616. DOI: 10.1038/s41575-019-0173-3.
- [7] Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.003.
- [8] Vaishnav S, Behrendt CL, Ismail AS, *et al.* Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(52): 20858–20863. DOI: 10.1073/pnas.0808723105.
- [9] Goethel A, Turpin W, Rouquier S, *et al.* Nod2 influences microbial resilience and susceptibility to colitis following antibiotic exposure[J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(3): 720–732. DOI: 10.1038/s41385-018-0128-y.
- [10] Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between early childhood otitis media and pediatric inflammatory bowel disease: an exploratory population-based analysis [J]. *J Pediatr*, 2013, 162(3): 510–514. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.08.037.
- [11] Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.003.

- [12] Hegazy SK, El-Bedewy MM. Effect of pmiotics on pro-inflammatory cytokines and NF-kappaB activation in ulcerative colitis[J]. World J Gastrocneml, 2010, 16(33):4145-4151. DOI: 10.3748/wjg.v16.i33.4145.
- [13] Pagnini C, Saeed R, Bamias G, et al. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(1):454-459. DOI: 10.1073/pnas.0910307107.
- [14] Scaldaferrì F, Gerardi V, Mangiola F, et al. Role and mechanisms of action of *Escherichia coli* Nissle 1917 in the maintenance of remission in ulcerative colitis patients: an update[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(24):5505-5511. DOI: 10.3748/wjg.v22.i24.5505.
- [15] 李瑾,林雪,王帆,冯爵荣.肠道微生态与炎症性肠病[J].医学新知杂志,2017,27(2):102-104.
Li J, Lin X, Wang F, et al. Intestinal microecology and inflammatory bowel disease[J]. J New Med, 2017, 27(2):102-104.
- [16] Dang X, Xu M, Liu D, et al. Assessing the efficacy and safety of fecal microbiota transplantation and probiotic VSL#3 for active ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2020, 15(3):e0228846. DOI: 10.1371/journal.pone.0228846.
- [17] Bjarnason I, Sission G, Hayee B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. Inflammopharmacology, 2019, 27(3):465-473. DOI: 10.1007/s10787-019-00595-4.
- [18] de Lima A, Zelinkova Z, van der Ent C, et al. Tailored anti-TNF therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety[J]. Gut, 2016, 65(8):1261-1268. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309321.
- [19] Chen T, Zhou Q, Zhang D, et al. Effect of faecal microbiota transplantation for treatment of clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. J Crohns Colitis, 2018, 12(6):710-717. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy031.
- [20] Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial[J]. Gastroenterology, 2015, 149(1):102-109. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.001.
- [21] Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10075):1218-1228. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4.
- [22] 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, 3102. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.16.019.
Wei XX, Liu ZJ, Hu Y, et al. Correlation between the distribution of intestinal flora and serum TNF- α and IL-6 levels in patients with inflammatory bowel disease[J]. Prog Mod Biomed, 2017, 17(16):3076-3078, 3102. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.16.019.
- [23] Basson AR, Lam M, Cominelli F. Complementary and alternative medicine strategies for therapeutic gut microbiota modulation in inflammatory bowel disease and their next-generation approaches[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2017, 46(4):689-729. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.08.002.
- [24] Wang CZ, Yao H, Zhang CF, et al. American ginseng microbial metabolites attenuate DSS-induced colitis and abdominal pain[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 64:246-251. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.09.005.
- [25] Kang Y, Yang G, Zhang S, et al. Goji berry modulates gut microbiota and alleviates colitis in IL-10-deficient mice[J]. Mol Nutr Food Res, 2018, 62(22):e1800535. DOI: 10.1002/mnfr.201800535.
- [26] 梁金花,郑科文,孙立群.讨论中药黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群失调的调整作用[J].微量元素与健康研究, 2013, 30(2):1-3.
Liang JH, Zheng KW, Sun LQ. Objective to discuss the regulating effect of Astragalus Polysaccharide on intestinal flora imbalance in rats with ulcerative colitis[J]. Stud Trace Elem Health, 2013, 30(2):1-3.
- [27] 冯澜,李绍民,代立娟,等.马齿苋多糖对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜细胞因子及肠道菌群的影响[J].中国微生态学杂志, 2015, 27(2):139-142. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201502004.
Feng L, Li SM, Dai LJ, et al. Effects of Portulaca oleracea polysaccharide on intestinal mucosal cytokines and intestinal flora in mice with ulcerative colitis[J]. Chin J Microecol, 2015, 27(2):139-142. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201502004.
- [28] Tomás-Barberán FA, Selma MV, Espín JC. Interactions of gut microbiota with dietary polyphenols and consequences to human health[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2016, 19(6):471-476. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000314.
- [29] Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults[J]. Gut, 2019, 68(Suppl 3):s1-s106. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318484.

(编辑:温玲玲)