

## 肠道菌群及其代谢物与溃疡性结肠炎的关系

唐英觉<sup>1</sup> 党廷启<sup>1△</sup>

[关键词] 溃疡性结肠炎;肠道菌群;代谢物;肠-肝轴;粪菌移植

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.03.15

[中图分类号] R273 [文献标志码] A

## The gut microbiota and metabolites in ulcerative colitis

**Summary** Ulcerative colitis (UC) is a chronic relapsing intestinal inflammatory disease with non-specific symptoms, which is mainly confined to the mucosa and submucosa of colon in any segment. With the characteristic of repeated recurrence, UC has seriously affected the quality of patients' life. In the past 20 years, the incidence and prevalence of this intestinal illness have gradually increased in china. The etiology of UC is still unclear. A large quantity of research has presented that intestinal flora plays a crucial role in the occurrence and progression of the gut dysbiosis. Studies show that gut microbiota and their metabolites can not only regulate a variety of inflammatory factors and relevant pathways, but also affect immune responds via the gut-liver axis. The latest research has found that fecal transplantation is a new potential method for the treatment of UC.

**Key words** ulcerative colitis; gut microbiota; metabolites; gut-liver axis; fecal microbiota transplantation

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性非特异性结肠和直肠炎症性疾病,属于炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 中的一种。病变主要局限于大肠黏膜和黏膜下层,通常涉及直肠和乙状结肠,也可延伸至整个结肠。病程漫长,常反复发作,严重影响患者的生活质量<sup>[1]</sup>。流行病学调查发现,UC 见于任何年龄,但初发以 20~30 岁多见,男女比例为 1.0:1~1.3:1,中国大陆地区年发病率为 1.8/10 万,总患病率在 11.6/10 万,近 20 年来我国的发病率呈快速上升趋势,并已成为我国卫生经济负担<sup>[2]</sup>。相关研究表明,肠道共栖微生物免疫机能失衡、炎性因子刺激和肠上皮屏障功能受损等病理因素与 UC 发病密切相关<sup>[3]</sup>。肠道微生物稳态与宿主免疫系统之间的相互作用可能在 UC 的发生、发展中发挥了重要的作用<sup>[4]</sup>。致病性菌群及其代谢物引起先天免疫细胞识别并应

答,导致免疫细胞的过度活化,产生大量细胞因子、趋化因子,进而损害肠道内稳态,募集更多循环中的免疫细胞进入肠壁,并导致适应性免疫的激活,再由活化的免疫细胞产生细胞因子等递质,这种级联反应加剧了上皮细胞损伤,屏障功能受损,并使肠道炎症加剧<sup>[5]</sup>。其中,致病菌和内毒素 (lipopolysaccharide, LPS) 脂多糖移位可能通过肠-肝轴参与 UC 的发病<sup>[6]</sup>。本文综述肠道菌群及其代谢物、肠-肝轴在 UC 发病中的作用,以及粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 治疗本病的研究进展。

## 1 肠道菌群与 UC 的关系

肠道微生物涉及人体的消化、吸收、免疫、代谢等多个功能领域,对机体有诸多生物学功能,合成重要的代谢产物如短链脂肪酸、吲哚、胆汁酸等,并为机体提供能量,分泌生长因子,刺激肠黏膜免疫系统构建,阻止病原微生物入侵,维持肠道微生态和机体内环境的稳定<sup>[7]</sup>。

UC 患者肠道菌群多样性和丰度呈现特征性变化。相比于健康人,UC 患者肠道菌群的  $\alpha$  多样

<sup>1</sup> 上海中医药大学附属龙华医院脾胃病研究所 (上海, 200032)

<sup>△</sup> 审校者

通信作者:党廷启, E-mail: dangyanqi9022@126.com

[45] 范才波, 罗云, 谢志翔, 等. 柴芪承气汤对肝硬化肠屏障功能障碍的影响[J]. 重庆医学, 2012, 41(23): 2355-2357.

[46] 徐蓉, 谢振英, 华忠. 自拟保肝解毒汤联合中药离子导入治疗肝胆湿热证慢性肝炎的临床疗效评价[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(6): 417-422.

[47] 井传强. 毒消肝清丸对肝硬化大鼠肠道组织 bax/bcl-2 蛋白表达的影响[D]. 长春: 长春中医药大学, 2015.

[48] 叶毅, 郑亮, 郑恩典, 等. 非酒精性脂肪性肝病的肠道

菌群变化及粪菌移植治疗作用研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(10): 758-763.

[49] 陈祺松, 卓玛莉. 中药组方联合门冬氨酸钾镁治疗肝硬化的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(4): 312-314.

[50] 刘礼剑, 杨成宁, 沈飞霞, 等. 基于“肠-肝轴”肠道菌群调节观察当归芍药散加味治疗肝硬化的临床疗效[J]. 世界中医药, 2017, 12(8): 1789-1792.

(收稿日期: 2020-12-18)

性显著减少,在物种水平上放线菌门、变形菌门、肠杆菌科、链球菌属、拟杆菌属比例增高,而产短链脂肪酸的厚壁菌门、梭菌属、普雷沃菌属比例下降<sup>[8]</sup>。微生物群落的常见变化是以兼性厌氧菌增加,而专性厌氧菌减少。其中兼性厌氧菌的富集以大肠杆菌为主,专性厌氧菌的消耗以柔嫩梭菌、瘤胃球菌等减少为主<sup>[9]</sup>。功能菌株方面,双歧杆菌和乳酸杆菌等益生菌减少,产肠毒素的肠球菌和黏附侵袭性大肠杆菌则增加<sup>[10]</sup>。研究发现,在30% IBD患者的肠组织活检中发现多种细菌穿透了黏液层,而健康人群中仅3%检出<sup>[11]</sup>。这也表明在病变的肠道,肠道菌群失调所呈现出的特定有益功能菌减少,潜在的促炎有害致病菌增加,菌群及其代谢物与肠黏膜免疫互作,共同诱导肠腔内的炎症环境,引起肠道屏障功能受损。而消化道内的革兰阴性菌产生的LPS及其他病原微生物代谢的有害分子正是透过受损的肠道屏障进入循环系统,在反复刺激加重局部炎症的同时,又导致其他系统的受累<sup>[12]</sup>。

嗜黏蛋白-阿克曼菌(*Akkermansia muciniphila*, Akk)是一种革兰阴性菌,在肠道黏液层中生长,并利用宿主分泌的黏蛋白为食,占人体微生物群落的3%~5%。体内实验中发现,在紊乱的肠道菌群中过度增殖的Akk菌可能通过降低结肠黏液层厚度,加重肠黏膜屏障损伤<sup>[13]</sup>。虽然Akk菌以黏蛋白作为能量来源,但另有研究证实,在相对平衡的肠道微环境中,适当比例的Akk菌对肠道黏液层厚度和肠道屏障完整性存在正向调节作用<sup>[14]</sup>。它通过竞争性抑制的方式在肠道内定居并保护肠道免受病原体的侵害<sup>[15]</sup>。在动物实验中,Alard等<sup>[16]</sup>发现Akk菌具有促进短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)中乙酸盐转变为丁酸盐和丙酸盐的作用,并导致血清LPS水平降低,进而降低机体炎症。Png等<sup>[17]</sup>对46例IBD患者和20例非IBD对照组的肠上皮黏膜进行16S-rRNA测序,与对照组相比较,发现病变的肠上皮中Akk菌显著减少。Zhai等<sup>[18]</sup>在小鼠实验中发现人源Akk菌株(Akk-ATCC)与鼠源Akk菌株(Akk-139)对于结肠炎都具有抗炎特性。这2种Akk菌株改善了小鼠包括脾脏重量、结肠炎症指数和结肠组织学评分在内的指标,下调小鼠结肠中促炎细胞因子(包括TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ )的表达,且Akk-ATCC的效果强于Akk-139。

肠道菌群与宿主免疫系统之间的平衡被打破而诱发炎症反应。UC患者肠黏膜组织中存在大量活化的NF- $\kappa$ B和促炎细胞因子(IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12和TNF- $\alpha$ 等),而肠道内一些细菌,如梭菌属、链球菌属、拟杆菌属、韦荣球菌属、大肠埃希菌等在特定条件下可产生促炎因子,间接介导NF- $\kappa$ B信号通路的激活,过度活化的NF- $\kappa$ B又导致炎性细胞

及免疫活性细胞凋亡减少,产生持久的局部炎症反应<sup>[19]</sup>。因而,肠道微生物群落结构的改变是UC发病的重要因素。

## 2 UC肠道菌群与次生代谢物的联系

肠道菌群参与合成次级胆酸。肠道胆汁酸主要来自于肝脏产生的初级胆汁酸,通过胆道排泄到小肠以后,在细菌的分解下转变成次级胆汁酸,次级胆汁酸被肠上皮细胞吸收后会诱导肠黏膜组织的免疫调节作用,激活肠道中胆汁酸受体FXR和TGR5,并抑制NF- $\kappa$ B信号通路激活,抑制黏膜组织中的T细胞、巨噬细胞和树突状细胞的活化<sup>[20-21]</sup>。胆汁酸在正常生理情况下对肠道起到非常重要的免疫保护作用。

哈佛大学Curtis Huttenhower团队通过对IBD患者粪便检测发现,在代谢谱中短链脂肪酸等有益代谢物减少,在粪便中丁酸盐的减少与产丁酸盐的柔嫩梭菌属和罗氏囊菌属的消耗呈正相关。吡啶类代谢产物、泛酸和烟酸(维生素B5和B3)的含量下降。初级胆酸中甘氨酸、鹅脱氧胆酸、牛磺酸脱氧胆酸、酰基肉碱等呈显著富集,而次级胆汁酸中石胆酸和脱氧胆酸相对减少,并发现花生四烯酰肉碱减少,游离花生四烯酸增加,这提示机体存在炎症刺激的过程<sup>[4,9]</sup>。

研究发现,肠道微生物通过分解色氨酸会释放吡啶类代谢产物,包括吡啶、吡啶乙酸、吡啶丙酸、吡啶乙醛。在UC中,肠道的色氨酸代谢产物——吡啶乙酸、吡啶丙酸均明显降低,通过给结肠炎小鼠喂食吡啶后,发现其对肠道炎症和屏障功能起到修复作用<sup>[22]</sup>。可以证明这些吡啶类代谢产物,对于肠道炎症起到重要的免疫保护作用。

SCFAs在肠道代谢中起保护性作用。肠上皮细胞修复所需的营养物质是肠道有益菌群产生的丁酸。丁酸通过调控肠上皮细胞的增殖发育,保持上皮细胞的屏障完整性;还会抑制肠上皮细胞的过度增殖,并且抑制结肠癌的发生<sup>[23]</sup>。双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、酪酸梭菌等肠道细菌利用膳食纤维产生SCFAs,包括乙酸、丙酸、丁酸等。SCFAs可作用于白细胞和内皮细胞以调控多种免疫细胞的功能,包括细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10等,趋化因子CXCL-10、MCP-1和CINC-2以及花生四烯酸和NLRP1炎性小体,通过下调炎症因子的表达进而缓解肠道炎症,并通过介导肠上皮细胞的增殖分化,促进紧密连接蛋白的表达,加快肠黏膜愈合<sup>[24-25]</sup>。另外,丙酸和丁酸等SCFAs可抑制黏附因子、趋化因子(如肿瘤相关的髓样分化因子MyD88)的产生,减少单核细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞的募集,以起到调节免疫失衡、抗炎作用<sup>[26]</sup>。由此可见,肠道次生代谢物可调控多种炎症因子及相关通路,影响UC疾病进展。

从以上研究可以发现,UC 患者肠道 SCFAs 减少,色氨酸代谢异常,而炎症相关的游离花生四烯酸、脱氧胆酸等代谢物增加,都与肠道致病菌的丰度增加存在关联,揭示了肠道微生物在黏膜免疫稳态中起着重要调节作用。通过调节次生代谢物相关的特定菌群和免疫系统的平衡,或许可以改变肠道内环境,促进肠道黏膜的愈合。

### 3 肠-肝轴与 UC

肝胆系统病变是 UC 常见的肠外表现。流行病学调查发现,1.4%~7.5%的 IBD 患者伴原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC),而 70%~80%的 PSC 患者在病程中出现炎症性肠病的典型症状<sup>[27]</sup>,这提示肠道与肝脏病变可能存在相互关联的发病机制。

从解剖学中可以发现,在胚胎发育早期肠道和肝脏具有相同的起源,肝脏分别通过门静脉系统和胆管系统与肠道维持着直接的输入和输出关系,并且肠道淋巴细胞起源于发育中的肝脏,约 80%的肝脏血供来源于肠系膜下静脉。正常情况下,来自消化道中的细菌及其代谢产物和各类抗原等肠源性物质,仅极少数能透过肠黏膜屏障经门静脉系统进入肝脏,激活肝脏的固有免疫系统和部分适应性免疫细胞(如:Kupffer 细胞、肝星状细胞、T、B 淋巴细胞、NK 细胞等),维持免疫耐受并抵抗感染。同时,肝脏经过胆管分泌胆汁至十二指肠,通过调节肠道内的胆酸代谢,改善肠道环境,以维系肠道微生态的平衡<sup>[28]</sup>。基于肠道与肝脏在结构及功能上的紧密联系和相互影响,以及涉及机制的复杂性,Marshall<sup>[29]</sup>在 1998 年正式提出“肠-肝轴”这一概念。研究发现,肠道菌群失调、胆汁酸代谢异常、肠肝循环障碍、肠源性 LPS 移位以及淋巴细胞归巢紊乱等皆有可能通过肠-肝轴参与 UC 的发病<sup>[30]</sup>。

在 UC 发病过程中,肠道黏膜的免疫紊乱导致肠道屏障功能受损,肠上皮细胞间微血管通透性增加,同时肠道黏膜免疫系统抗炎作用缺失,共同促进了肠道细菌移位和大量肠源性 LPS 透过屏障,吸收进入门静脉系统和体循环,激活肝脏内固有巨噬细胞-Kupffer 细胞,在 MyD88 信号转导通路的介导下,促炎因子大量释放<sup>[6]</sup>。LPS 脂多糖被其结合蛋白 LBP、CD14、TLR4、MD2 等受体复合物识别下,在细胞内诱发免疫级联反应,逐步引发肝内不可控的炎症变化,导致胆管炎症、纤维化、阻塞、肝硬化等不可逆病理改变<sup>[31]</sup>。Duboc 等<sup>[32]</sup>通过对 42 例 IBD 患者的粪便菌群及代谢物和血清中代谢物的分析发现,由肠道菌群失调引发的肠腔内次级胆汁酸合成减少,这种转化消除了部分次级胆酸对肠上皮细胞的抗炎作用,并且参与肝肠代谢的慢性炎症循环,持续增强炎症细胞参与的肠黏膜炎性反

应,诱导病情恶化。Gbele 等<sup>[33]</sup>在非酒精性脂肪肝(NASH)模型小鼠上,以葡聚糖硫酸钠 DSS 诱发肠道炎症,经检测发现炎症状态的肠黏膜促进了 LPS 和细菌移位,并且抑制肠道抗菌肽,以及促炎因子(IL-1 $\beta$ 、IL-17、TNF、MCP-1)及促纤维化(Hepatic collagen I、p47、TIMP-1、TGF- $\beta$ 、Pai-1、Alpha-SMA mRNA)蛋白和基因的表达上调,导致肝细胞炎症加剧,肝纤维化进程加快。肝脏内入侵的细菌脂多糖一方面可募集炎症因子,加重炎症反应,另一方面又可增加微血管的通透性,促进肠道细菌移位,构成恶性循环,这种反馈效应持续加重了肝细胞和肠黏膜损伤。所以,纠正肠道微生态平衡,修复肠道黏膜屏障功能,或许可以缓解相关的肝脏疾患,正常的肝胆代谢又将维持健康的肠道环境。

### 4 FMT 在 UC 治疗中的应用价值

FMT 是指通过向患者结肠内移植健康供体的结构性菌群,建立新的菌群平衡体系,调节肠道代谢物,改善肠肝循环,减轻黏膜免疫炎症,促进黏膜愈合,并可介导肠外受累器官的免疫修复<sup>[34]</sup>。大量随机对照临床试验证实,FMT 可以缓解轻度至中度活动性 UC<sup>[35]</sup>。FMT 治疗 UC 的方法、疗效和安全性已成为目前研究的焦点。

FMT 是近年来重建 UC 肠道微生态的核心手段,采用分离出新鲜、冷冻、冻干和胶囊包装等方式,通过十二指肠鼻饲管、结肠镜、灌肠给药或口服的方法运输并辅助特定菌群定植于消化道<sup>[34]</sup>。基于肠道微生物在 UC 发病中的关键作用,2018 年 Paramsothy 等<sup>[35]</sup>开展了一项多供体来源的 FMT 治疗活动期 UC 的随机双盲安慰剂对照临床试验,结果提示强化剂量、多来源的 FMT 可以诱导 UC 临床缓解,以及内镜下组织黏膜的愈合,并且发现肠道细菌的 OUT 类群与临床缓解程度相关。通过大量的研究发现,粪便有益菌移植可以通过增加 SCFAs,特别是丁酸的产量来改善肠道通透性,维持肠上皮屏障的完整性,从而降低疾病的严重程度。FMT 还可以通过诱导 Treg、Th2 和 M2 巨噬细胞分化,抑制 Th1 分化、T 细胞活化、白细胞黏附和炎症因子的产生来恢复肠道免疫稳态。

关于 FMT 在操作中的质量控制,2017 年的《欧洲粪菌移植共识》中强调,患者在进行 FMT 前至少 3 d 需要使用作用于消化道的抗生素(万古霉素或非达霉素),并在粪便灌入前 12~48 h 停用抗生素;在经上消化道或结肠镜路径行 FMT 准备时,应使用聚乙二醇行清洁肠道准备;尽量在 FMT 时将粪便通过结肠镜的操作灌入到升结肠或回盲部,而在重症结肠炎或不能耐受肠镜操作患者中,为安全起见可将粪便悬浮物喷洒在乙状结肠或降结肠;粪便悬液也可以通过灌肠器灌入,应提前指

导患者,灌入的粪便应在肠道内至少保留 30 min,并且尽量保持仰卧位以减少粪便排出的急迫感<sup>[36]</sup>。

虽然 FMT 技术已被广泛应用于多种疾病的辅助治疗,但其用于治疗 UC 仍存在未知和不确定性。部分肠道微生物抗原对患者病变黏膜可能存在有害影响,而目前尚无有效手段分离大部分致敏的微生物抗原<sup>[37]</sup>。FMT 与其他治疗手段共同存在:感染、发热、腹泻、腹痛、不能耐受、甚至过敏性休克等不良反应问题。这或许也是迄今尚无任何一个国家正式批准 FMT 用于 IBD 治疗的根本原因。未来,FMT 用于治疗 UC 是值得研究的,但它的安全性与其有效性需要更多的随机对照研究来检验与完善。

## 5 结语与展望

肠道微生物在肠道与肝脏之间建立起桥梁枢纽作用,参与调控全身免疫系统的平衡,对于 UC 的疾病发展关系十分密切。肠道微生态失调与次级胆汁酸成分的改变是影响 UC 疾病进程的重要机制。在本病的研究领域,尚不清楚 UC 患者肠道菌群的结构性改变是疾病的因还是果;以及肠道微环境的改变使得菌群丰度发生变化是否为机体对抗疾病所需的适应性调整,仍需要更多的研究来证实。研究 UC 微生物组与代谢之间的纽带关系有望为 UC 的发病机制、病因学和可能的治疗提供思路。

肠-肝轴在细菌介导的免疫失衡中,部分来自肝脏的代谢物分子在肠道菌群作用下发生了改变,发挥不同的效应;而源自于肠道菌群的代谢物有可能作为预测疾病进展和复发的重要血清学标志物;更为重要的是,针对胆汁酸及菌群结构进行干预的药物可能将成为逆转疾病进程的关键节点。并且,我们可以推测,通过调节肠道菌群及其代谢物以改善肠肝互作,修复肠道免疫紊乱可能是中药单体和复方治疗 UC 的潜在作用靶点。

对于内科保守治疗失败的 UC 患者,健康供体的 FMT 或可取得良好的效果。目前由于各个研究对于 FMT 治疗 UC 的疗效、安全性、可靠性的评价仍存在争议。因而,从 FMT 的供体筛查,粪便样本的体外处理,根据不同患者的需求个性化调整菌种构成比例,给药途径的选择、用量、频次,受体对供体肠菌的耐受性,引起新发感染的诱因,以及 FMT 技术的改良等有待进一步探索与完善。

## 参考文献

- [1] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications[J]. J Crohns Colitis, 2019, 13(2):144-164.
- [2] Cui G, Li J, Liu H, et al. Differences in inflammatory bowel diseases between East and West: a Chinese perspective[J]. J Public Health, 2019, 29(1): 19-26.
- [3] Larabi A, Barnich N, Nguyen HT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD[J]. Autophagy, 2020, 16(1):38-51.
- [4] Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(2):293-305.
- [5] Neurath MF. Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease[J]. Nat Immunol, 2019, 20(8):970-979.
- [6] Barreau F, Hugot JP. Intestinal barrier dysfunction triggered by invasive bacteria[J]. Curr Opin Microbiol, 2014, 17:91-98.
- [7] Ooijevaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, et al. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation[J]. Annu Rev Med, 2019, 70: 335-351.
- [8] Colquhoun C, Duncan M, Grant G. Inflammatory Bowel Diseases: Host-Microbial-Environmental Interactions in Dysbiosis[J]. Diseases, 2020, 8(2): 12-18.
- [9] Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases[J]. Nature, 2019, 569(7758): 655-662.
- [10] Lee JG, Han DS, Jo SV, et al. Characteristics and pathogenic role of adherent-invasive Escherichia coli in inflammatory bowel disease: Potential impact on clinical outcomes [J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0216165.
- [11] Greenhill C. Ulcerative colitis: Bacteria penetrate the inner mucus layer of the colon[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(11): 590-598.
- [12] Tilg H, Zmora N, Adolph TE, et al. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(1):40-54.
- [13] Bian X, Wu W, Yang L, et al. Administration of Akkermansia muciniphila Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice[J]. Front Microbiol, 2019, 10:2259.
- [14] Ijssennagger N, Belzer C, Hooiveld GJ, et al. Gut microbiota facilitates dietary heme-induced epithelial hyperproliferation by opening the mucus barrier in colon [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(32): 10038-10043.
- [15] Naito Y, Uchiyama K, Takagi T. A next-generation beneficial microbe: Akkermansia muciniphila [J]. J Clin Biochem Nutr, 2018, 63(1):33-35.
- [16] Alard J, Lehrter V, Rhimi M, et al. Beneficial metabolic effects of selected probiotics on diet-induced obesity and insulin resistance in mice are associated

- with improvement of dysbiotic gut microbiota[J]. *Environ Microbiol*, 2016, 18(5):1484-1497.
- [17] Png CW, Linden SK, Gilshenan KS, et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(11):2420-2428.
- [18] Zhai R, Xue X, Zhang L, et al. Strain-Specific Anti-inflammatory Properties of Two *Akkermansia muciniphila* Strains on Chronic Colitis in Mice[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9:239.
- [19] Vieira-Silva S, Sabino J, Valles-Colomer M, et al. Quantitative microbiome profiling disentangles inflammation-and bile duct obstruction-associated microbiota alterations across PSC/IBD diagnoses [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(11):1826-1831.
- [20] Schneider KM, Albers S, Trautwein C. Role of bile acids in the gut-liver axis[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(5):1083-1085.
- [21] Baars A, Oosting A, Knol J, et al. The Gut Microbiota as a Therapeutic Target in IBD and Metabolic Disease: A Role for the Bile Acid Receptors FXR and TGR5[J]. *Microorganisms*, 2015, 3(4):641-666.
- [22] Laurans L, Venteclef N, Haddad Y, et al. Genetic deficiency of indoleamine 2,3-dioxygenase promotes gut microbiota-mediated metabolic health[J]. *Nat Med*, 2018, 24(8):1113-1120.
- [23] Chen T, Kim CY, Kaur A, et al. Dietary fibre-based SCFA mixtures promote both protection and repair of intestinal epithelial barrier function in a Caco-2 cell model[J]. *Food Funct*, 2017, 8(3):1166-1173.
- [24] Tye H, Yu CH, Simms LA, et al. NLRP1 restricts butyrate producing commensals to exacerbate inflammatory bowel disease [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):3728-3730.
- [25] Shinde T, Perera AP, Vemuri R, et al. Synbiotic supplementation containing whole plant sugar cane fibre and probiotic spores potentiates protective synergistic effects in Mouse Model of IBD[J]. *Nutrients*, 2019, 11(4):818-818.
- [26] Sun M, Wu W, Liu Z, et al. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(1):1-8.
- [27] Ricciuto A, Kamath BM, Griffiths AM. The IBD and PSC Phenotypes of PSC-IBD[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2018, 20(4):16-18.
- [28] Delzenne NM, Knudsen C, Beaumont M, et al. Contribution of the gut microbiota to the regulation of host metabolism and energy balance: a focus on the gut-liver axis[J]. *Proc Nutr Soc*, 2019, 78(3):319-328.
- [29] Marshall JC. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 1998, 76(5):479-484.
- [30] Nordenvall C, Olen O, Nilsson PJ, et al. Colectomy prior to diagnosis of primary sclerosing cholangitis is associated with improved prognosis in a nationwide cohort study of 2594 PSC-IBD patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(2):238-245.
- [31] Carotti S, Guarino MP, Vespasiani-Gentilucci U, et al. Starring role of toll-like receptor-4 activation in the gut-liver axis[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2015, 6(4):99-109.
- [32] Duboc H, Rajca S, Rainteau D, et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases [J]. *Gut*, 2013, 62(4):531-539.
- [33] Gabele E, Dostert K, Hofmann C, et al. DSS induced colitis increases portal LPS levels and enhances hepatic inflammation and fibrogenesis in experimental NASH[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(6):1391-1399.
- [34] Jiang ZD, Ajami NJ, Petrosino JF, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection—fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy [J]. *Alimentary Pharmacol Therape*, 2017, 45(7):899-908.
- [35] Paramsothy S, Nielsen S, Kamm MA, et al. Specific Bacteria and Metabolites Associated With response to Fecal microbiota transplantation in patients with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(5):1440-1454.
- [36] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. *Gut*, 2017, 66(4):569-580.
- [37] Fairhurst NG, Travis SP. Why is it so difficult to evaluate faecal microbiota transplantation as a treatment for ulcerative colitis? [J]. *Intest Res*, 2018, 16(2):209-215.

(收稿日期:2020-10-29)