

DOI:10.13350/j.cjpb.220221

• 临床研究 •

# 普拉梭菌对溃疡性结肠炎不典型增生患者 Treg 细胞水平及 IL-23/IL-17 轴的影响

张琳<sup>1,2</sup>, 魏凯艳<sup>2,3</sup>, 刘益娟<sup>2,3\*</sup>

(1. 福建医科大学附属第一医院胃肠外科, 福建福州 350002; 2. 福建医科大学第一临床医学院; 3. 福建医科大学附属第一医院消化内科)

**【摘要】** 目的 研究普拉梭菌(*Faecalibacteriumprausnitzii*)对溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)不典型增生患者调节性 T 细胞(Treg)水平及白介素 23(IL-23)/白介素 17(IL-17)轴的影响。方法 收集 25 例 UC 不典型增生患者和 20 例健康对照者的新鲜粪便以及 UC 不典型增生患者病变、正常肠黏膜组织。提取新鲜粪便中的细菌基因组 DNA, 采用实时荧光定量 PCR 检测普拉梭菌基因拷贝数, 采用免疫组化和 Western blot 检测组织 IL-17 和 IL-23 表达水平, 采用流式细胞术检测全血 Treg 细胞水平, 比较不同组受试者普拉梭菌含量以及 Treg、IL-23、IL-17 的差异性, 采用 Pearson 相关分析普拉梭菌含量与 Treg 细胞水平及 IL-23/IL-17 的关系。结果 UC 不典型增生组患者新鲜粪便普拉梭菌含量以及全血 Treg 细胞水平均显著高于对照组(均  $P < 0.01$ ); 病变肠黏膜组织 IL-17 和 IL-23 表达水平均显著高于正常组织( $P < 0.01$ )。Pearson 分析显示, 粪便中普拉梭菌含量与外周血 Treg 细胞水平呈正相关性( $r = 0.526, P < 0.01$ ), 而与组织中的 IL-23、IL-17 水平呈负相关性( $r$  值分别为 -0.474 和 -0.487, 均  $P < 0.01$ )。结论 普拉梭菌可改善 UC 不典型增生患者结肠组织病理学状态, 其机制可能为促进 Treg 细胞的表达以及抑制 IL-23/IL-17 轴。

**【关键词】** 溃疡性结肠炎; 普拉梭菌; 调节性 T 细胞; 白介素 23; 白介素 17

**【中图分类号】** R378

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2022)02-0224-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Feb;17(2):224-228.]

## The effect of *Faecalibacteriumprausnitzii* on Treg cell levels and IL-23/IL-17 axis in patients with dysplasia of ulcerative colitis

ZHANG Lin<sup>1,2</sup>, WEI Kai-yan<sup>2,3</sup>, LIU Yi-juan<sup>2,3</sup> (1. Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350002, China; 2. The First Clinical Medical College of Fujian Medical University; 3. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University)\*

**【Abstract】** **Objective** To study the effect of *Faecalibacteriumprausnitzii* on the levels of regulatory T cells (Treg) and interleukin 23 (IL-23)/interleukin 17 (IL-17) axis. **Methods** The fresh stools of 25 patients with UC dysplasia and 20 healthy controls, as well as the diseased and normal intestinal mucosal tissues of patients with UC dysplasia were collected. The bacterial genomic DNA from fresh feces was extracted. The real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect gene copy number of *Clostridium prausnitzii*. The immunohistochemistry and western blot were used to detect the expression levels of IL-17 and IL-23 in tissues. The flow cytometry was used to detect whole blood Treg cell level. The content of *Clostridium prausnitzii*, Treg cell, IL-23 and IL-17 level in different groups were compared. Pearson correlation was used to analyze the relationship between the content of *Clostridium prausnitzii* and Treg cell and IL-23 / IL-17 level. **Results**

The content of *Clostridium prausnitzii* and the level of Treg cells in whole blood in the fresh feces of patients with UC dysplasia group were significantly higher than those of the control group (all  $P < 0.01$ ); the expression levels of IL-17 and IL-23 in the diseased intestinal mucosa were significantly higher than those in the normal tissues ( $P < 0.01$ ). Pearson analysis showed that the content of *Clostridium prausnitzii* in feces had a positive correlation with the level of peripheral blood Treg cells ( $r = 0.526, P < 0.01$ ), and a negative correlation with the levels of IL-23 and IL-17 in the tissues ( $r$  value = -0.474 and -0.487, respectively, both  $P < 0.01$ ). **Conclusion** *Clostridium prausnitzii* can improve the histopathological state of colon in patients with UC dysplasia. The mechanism may be to promote the expression of Treg cells and inhibit the IL-23/IL-17 axis.

**【Key words】** ulcerative colitis; *Faecalibacteriumprausnitzii*; regulatory T cells; interleukin 23; interleukin 17

\* **【通讯作者】** 刘益娟, E-mail: 354679464@qq.com

**【作者简介】** 张琳(1983-), 男, 福建人, 研究生, 副主任医师, 主要从事炎症性肠病、胃肠道肿瘤等方面的研究。E-mail: zhanglin915@163.com

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明的慢性肠道炎症性疾病,是结直肠癌重要的高危因素之一<sup>[1]</sup>。UC的癌变机制与遗传基因改变及炎症微环境密切相关,其中肠道菌群改变是导致疾病发生、发展的关键始动因素。普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)是肠道内重要的产丁酸盐菌,在抑制肠道炎症、维持肠道功能稳态等方面起关键作用<sup>[2]</sup>。近年越来越多的研究发现,肠道中普拉梭菌含量的降低与UC疾病活动性、溃结癌变及其预后密切相关<sup>[3]</sup>,但对于普拉梭菌在疾病发生、发展过程中的具体作用机制尚不明确。Treg细胞是一类具有免疫抑制功能的T淋巴细胞,可维持肠道稳态,其中维持Treg细胞抑制活性的关键在于持续表达Foxp3,且通过分析临床样本已证实CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞与炎症性肠病的进展密切相关<sup>[4]</sup>。IL-23/IL-17是UC发生、发展的关键炎症因子,Kosler等<sup>[5]</sup>和Elisabetta等<sup>[6]</sup>报道,肠道内致病菌的产生内毒素可介导抗原呈递细胞分泌大量IL-23和IL-17,使炎症反应级联放大,最终导致肠黏膜损伤以及肠道炎症发生。肠道菌群失衡与炎症程度密切相关,主要表现为炎症细胞以及炎症因子的异常表达<sup>[7]</sup>。目前,关于普拉梭菌含量与UC患者Treg细胞水平及IL-23/IL-17关系尚不清楚。本研究对收治的UC不典型增生患者通过检测生物样品中的普拉梭菌基因组DNA以及Treg细胞水平和IL-23、IL-17水平,并采用Pearson分析普拉梭菌含量与外周血Treg细胞水平及IL-23/IL-17轴的相关性,以期UC的治疗以及癌变的预防做出有益探索。

## 对象与方法

### 1 研究对象

选取本院2017年2月-2020年3月收治的25例UC不典型增生患者为研究组,年龄30~65岁,其中男29例,女16例。同期健康体检者20例为对照组,年龄32~66岁,其中男13例,女7例。

UC不典型增生患者纳入标准:符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年)》中的诊断标准<sup>[8]</sup>,病理组织学诊断为轻、中度不典型增生;入组前2个月内均无抗生素及益生菌使用史;未使用过TNF $\alpha$ 抗体等生物制剂。排除标准:心脑血管、甲状腺功能亢进、造血系统等严重原发性疾病;并发肠穿孔、肠梗阻、直肠癌或肛门疾患;妊娠、哺乳期妇女;精神疾病,认知功能障碍者。健康体检者纳入标准:无任何肠道疾病;入组前2个月内无抗生素及益生菌使用史;此次因腹部不适而要求进行结肠镜检查者。

本研究获得院学术伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

### 2 方法

**2.1 普拉梭菌基因组DNA检测** 采集受试者新鲜粪便置入1.5 ml EP管中,冻存于-80℃。称取180 mg粪便,采用DNA提取试剂盒(MolPureStoolDNA-Kit粪便DNA提取试剂盒,货号18820ES08,上海联迈生物工程有限公司)提取细菌基因,进行qRT-PCR。反应体系:2  $\mu$ l模板DNA,0.4  $\mu$ l ROX Reference Dye,上、下游引物各0.8  $\mu$ l(10  $\mu$ mol/L),10  $\mu$ l TaKaRa SYBR<sup>®</sup> Premix Ex Taq<sup>™</sup> (TliRNaseH Plus),6  $\mu$ l ddH<sub>2</sub>O。反应条件:95℃预变性30 s;95℃变性5 s,60℃退火30 s,共40个循环;熔解曲线95℃15 s,60℃1 min,95℃15 s。将qRT-PCR所得的CT值转换成每克新鲜粪便中普拉梭菌的16S rRNA基因拷贝数,以基因拷贝数作为普拉梭菌的定量指标。

**2.2 外周血Treg细胞检测** 采用流式细胞仪(Beckman counter cytoflex,美国)检测外周血Treg细胞水平。于清晨采集患者外周静脉血4 ml,密度梯度离心法收集外周血单个核细胞,用磷酸盐缓冲液冲洗两次,制成细胞悬液,调整细胞密度为(1~5)  $\times 10^6$  个/ml;加入CD4-PE、CD25-FITC单抗,孵育30 min;加入固定/破膜工作液,孵育30 min;加入Foxp3-APC抗体,孵育45 min;加入溶血剂,于37℃放置10 min,待溶血完全后立刻上机检测。

**2.3 IL-17和IL-23检测** 采用Western blot法。采集病变及正常肠黏膜组织,碎后加入蛋白裂解液并提取总蛋白,采用BCA蛋白定量试剂盒(购于上海碧云天生物技术有限公司)测定蛋白质浓度。取蛋白样品经SDS-PAGE电泳分离后转PVDF膜,5%牛奶(TBST配制)封闭2 h;加入IL-17、IL-23一抗,4℃孵育过夜,洗涤;加入相应二抗,温孵1 h, TBST洗涤3次后采用底物化学发光法显影, Bio-Rad凝胶成像系统拍照,以 $\beta$ -actin为内参,使用软件ImageJ分析各条带灰度值,目标蛋白与 $\beta$ -actin的灰度值比值表示蛋白相对表达量。

采用免疫组织化学法检测病变、正常肠黏膜组织中IL-17和IL-23表达情况。取肠黏膜组织依次进行甲醛固定、石蜡包埋、连续切片(厚度4  $\mu$ m)、常规脱蜡水化,双氧水(3%)阻断内源性过氧化物酶,微波修复抗原;加入IL-17和IL-23I抗,4℃过夜,PBS缓冲液冲洗3~4次;加入山羊抗小鼠辣根过氧化物酶标记的二抗,孵育后洗涤;按照DAB显色试剂盒(博士德,AR1022)使用说明进行显色处理,阳性反应产物呈棕褐色。

**2.4 统计学分析** 采用SPSS 20.0统计软件进行统计分析。计数资料采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,均符合正态分布,其中两组间比较

采用成组 *t* 检验;粪便中普拉梭菌含量与 Treg 细胞水平及 IL-23/IL-17 的相关性采用 *Pearson* 分析。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1 两组受试者的基线资料比较

两组患者男女性别比、年龄构成等基线资料见表 1, 差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05)。

表 1 两组受试者的基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data of the two groups of subjects					
组别 Group	例数 <i>n</i>	男/女 Male/ Female	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁) Age	体质指数 ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) Body mass index	吸烟(例数) Smoking (case)
研究组	25	16/9	44.31 ± 4.72	23.61 ± 2.12	8
对照组	20	13/7	45.18 ± 5.12	24.18 ± 2.43	5
<i>t</i> / $\chi^2$		0.118	0.592	0.840	0.265
<i>P</i>		0.731	0.557	0.406	0.607

### 2 两组受试者粪便中的普拉梭菌基因拷贝数以及外周血 Treg 细胞水平

病例组患者粪便中普拉梭菌的基因拷贝数以及外周血 Treg 细胞百分率(%)分别为 6.98 ± 0.43 和 0.88 ± 0.31, 对照组分别为 8.11 ± 0.32 和 1.52 ± 0.42, 差异均有统计学意义(*t* 值分别为 9.776 和 5.881, 均 *P* < 0.01)。

### 3 UC 不典型增生患者病变及正常肠黏膜组织中的 IL-23、IL-17 表达水平

Western blot 检测 UC 不典型增生患者病变黏膜组织中的 IL-23、IL-17 相对表达量分别为 0.482 ± 0.109 和 0.684 ± 0.143, 正常黏膜组织分别为 0.343 ± 0.082 和 0.431 ± 0.112, 差异均有统计学意义(*t* 值分别为 5.095 和 6.964, 均 *P* < 0.01)(图 1)。免疫组化法检测病变组织中的 IL-23、IL-17 表达丰富, 且主要定位于固有层单个核细胞以及黏膜上皮细胞, 胞浆着色, 可见棕黄色颗粒(图 2)。

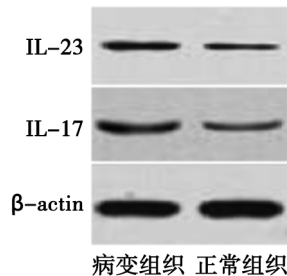


图 1 Western blot 检测病变及正常肠黏膜组织 IL-23、IL-17 的表达  
Fig.1 The results of Western blot of pathological and normal intestinal mucosa

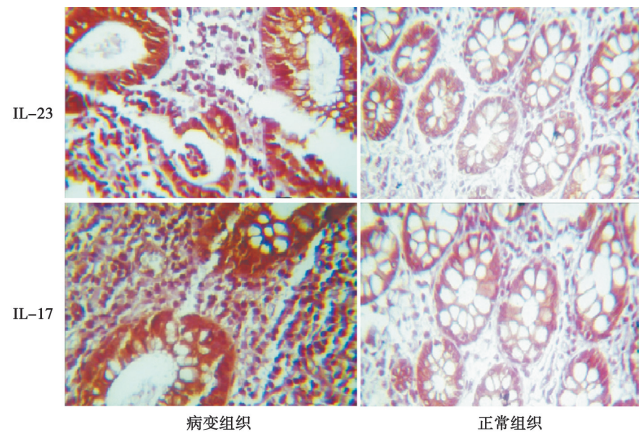


图 2 免疫组化检查病变与正常肠黏膜组织中 IL-23、IL-17 的表达(400×)

Fig.2 The immunohistochemical results of pathological and normal intestinal mucosa (400×)

### 4 粪便中普拉梭菌含量与 Treg 细胞水平及 IL-23/IL-17 的相关性

*Pearson* 分析粪便中普拉梭菌含量与外周血 Treg 细胞水平呈正相关性(*r* = 0.526, *P* < 0.01), 与组织中 IL-23、IL-17 水平呈负相关性(*r* 值分别为 -0.474 和 -0.487, 均 *P* < 0.01)(图 3~5)。

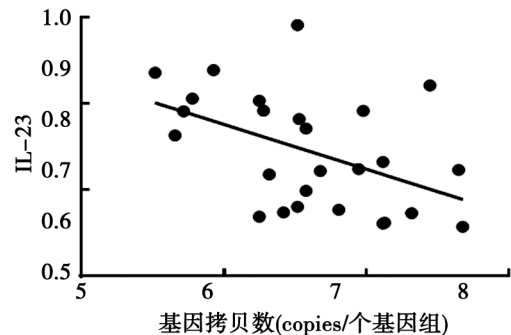


图 3 粪便中普拉梭菌含量与 IL-23 水平的相关性  
Fig.3 The correlation between the content of *Faecalibacterium prausnitzii* in feces and the level of IL-23

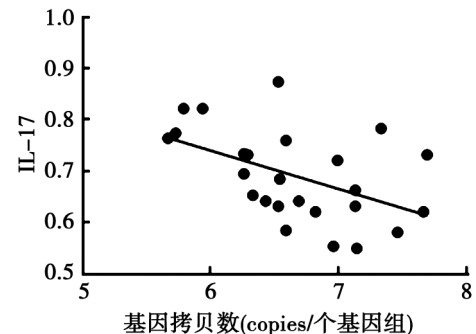


图 4 粪便中普拉梭菌含量与 IL-17 水平的相关性  
Fig.4 The correlation between the content of *Faecalibacterium prausnitzii* in feces and the level of IL-17

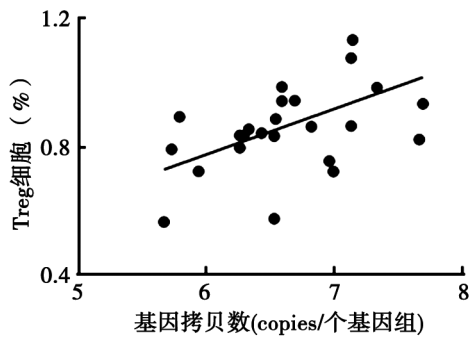


图5 粪便中普拉梭菌含量与 Treg 细胞水平的相关性

Fig. 5 The correlation between the content of *Faecalibacterium prausnitzii* in feces and the level of Treg

## 讨论

肠道菌群紊乱可从多个方面调控 UC 的发生发展。菌群紊乱导致肠道屏障功能遭到破坏, 菌群产生的内毒素等抗原物质大量进入机体而激活机体的病原体免疫应答, 刺激大量炎症因子、趋化因子的分泌, 诱发肠道慢性炎症反应<sup>[9]</sup>。另外, 肠道菌群的短链脂肪酸(特别是丁酸)可抑制促炎因子的信号通路, 从而抑制炎症反应<sup>[10]</sup>。因此, 正负调控菌群的失衡对于维持肠道功能的稳态至关重要。有研究发现, UC 患者中产丁酸盐菌群的减少可能引发肠道慢性非可控性炎症, 进而启动癌变过程<sup>[11]</sup>。在溃结癌变过程中, 肠道菌群、炎症和肿瘤可相互影响, 表明 UC 与溃结癌变存在较为密切的菌群联系。普拉梭菌归属于厚壁菌门柔嫩梭菌属, 是肠道中重要的产丁酸盐细菌, 其在健康人群肠道中含量丰富。普拉梭菌通过葡萄糖酵解而产生大量的甲酸盐、丁酸盐以及少量 D-乳酸盐, 其中丁酸盐在维持肠道健康、抑制肠道炎症方面发挥重要作用<sup>[12]</sup>。本研究发现 UC 患者粪便中的普拉梭菌含量显著低于健康人群, 与曹卉等<sup>[13]</sup>的研究结果一致, 表明普拉梭菌与 UC 的发生密切相关, 其在肠道中的作用类似于益生菌, 可发挥抗炎功效。

目前, 关于肠道菌群参与 UC 癌变的机制尚不完全清楚, 多数研究认为肠道菌群参与肠黏膜上皮复杂的免疫调控, 引起多种细胞因子、趋化因子分泌, 造成肠黏膜上皮的非可控性炎症, 从而启动 UC 的癌变过程。Treg 细胞是机体重要的免疫细胞, 其水平的异常与多种炎症性肠病(溃疡性结肠炎、克罗恩病)密切相关, 可通过 Treg 细胞表面的受体如糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 等途径抑制免疫功能, 从而起到保护作用<sup>[14]</sup>。IL-23/IL-17 轴介导的免疫正反馈环路在炎症疾病(溃疡性结肠炎、脓毒症、感染等)中发挥重要作用。陈文秀等<sup>[15]</sup>报道, 肠道炎症时 Th17 细胞大量分泌 IL-17 等

炎症因子, 损伤肠黏膜, Th17/Treg 细胞的动态平衡与局部炎症进展密切相关。本研究发现病变肠黏膜组织的 IL-17 和 IL-23 表达水平均显著高于正常组织, 而 Treg 细胞水平显著低于正常组织, 表明 IL-23/IL-17 轴、Treg 细胞参与 UC 肠道炎症反应过程。免疫组化显示病变肠黏膜组织大量炎症细胞浸润, 黏膜紊乱, 溃疡形成且充血、水肿明显, 表明肠黏膜组织受损严重。肠道内致病菌产物与 Toll 样受体结合后可诱导抗原递呈细胞分泌 IL-23, 其可与 Th17 细胞表面受体 IL-23R 特异性结合而启动 Th17 细胞应答, 从而分泌 IL-17, 进而介导 UC 患者的肠黏膜组织炎症损伤<sup>[16]</sup>。Treg 细胞可分泌 IL-10、TGF $\beta$  等抑炎因子, 从而抑制 Th17 细胞的转录表达, 在结肠炎实验已证实 Treg 具有潜在的抗炎作用, 而本研究中患者全血 Treg 细胞水平较低, 从而加重炎症反应, 引起肠黏膜组织损伤。

Pearson 相关分析显示, 普拉梭菌含量与 IL-17 和 IL-23 表达水平呈负相关性, 而与 Treg 细胞水平呈正相关性, 表明普拉梭菌可通过调控机体炎症反应改善疾病症状。普拉梭菌产生的丁酸一方面可以为肠黏膜细胞提供能量, 经过胃肠道补充丁酸能缓解炎症肠病患者的临床病症, 另一方面还可以通过抑制 Th17 细胞的分化而抑制 IL-17 的分泌, 以及通过抑制组蛋白去乙酰化酶的活性而调控巨噬细胞作用, 进而抑制肠道炎症反应<sup>[17]</sup>。Rossi 等<sup>[18]</sup>报道, 普拉梭菌抑制炎症的机制可能与其抑制 NF- $\kappa$ B 的活性, 促进单核细胞生成抗炎因子 IL-10, 诱导肠黏膜 Treg 细胞的生成和抑制炎症等有关, 故而 Treg 细胞水平与普拉梭菌含量呈正相关性。另有研究表明, 普拉梭菌还可通过提高细胞间紧密连接蛋白水平影响上皮细胞通透性, 从而提高肠上皮细胞粘膜屏障功能。张明明等<sup>[19]</sup>通过 2, 4, 6 三硝基苯磺酸造模后发现大鼠肠道的短链脂肪酸总量以及丁酸比例均明显降低, 而通过灌胃普拉梭菌可纠正丁酸比例失调, 抑制大鼠结肠黏膜炎症反应, 进一步证实普拉梭菌在抑制炎症、维持肠道功能以及改善 UC 症状方面具有重要作用。

综上所述, 普拉梭菌可改善溃疡性结肠炎不典型增生患者结肠组织病理学状态, 其机制可能为促进 Treg 细胞的表达以及抑制 IL-23/IL-17 轴。关于普拉梭菌在肠道菌群中的含量、贡献率占比以及对 UC 病情的影响仍需深入研究。

## 【参考文献】

- [1] 李文彬, 李景南. 肠道菌群与溃疡性结肠炎癌变的研究进展[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(5): 353-355.
- [2] Ferreira-Halder CV, Faria AVS, Andrade SS. Action and function of *Faecalibacterium prausnitzii* in health and disease[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2017, 31(6): 643-648.

- [3] 单琳琳,陆为民,张卿. 清溃愈疡汤对溃疡性结肠炎肠道菌群,炎症应激及相关因子水平的影响[J]. 中国病原生物学杂志,2019,154(10):101-104.
- [4] Gilles B, Nancey S, Fatima S, et al. Therapy with anti-TNF $\alpha$  antibody enhances number and function of Foxp3(+) regulatory T cells in inflammatory bowel diseases[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015,17(1):160-170.
- [5] Kosler S, Strukelj B, Berlec A. Lactic acid bacteria with concomitant IL-17, IL-23 and TNF- $\alpha$  binding ability for the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2017, 18(4):318-326.
- [6] Elisabetta B, Lars R. The IL-23/IL-17 pathway in human chronic inflammatory diseases-new insight from genetics and targeted therapies[J]. Microbes Infect, 2019, 21(5-6):246-253.
- [7] 陈威,杨荣存. 肠道菌群失衡在炎症性肠病发生和发展中的作用[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(1):64-67.
- [8] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年,北京)[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(5):292-311.
- [9] Kelly CR, Ananthakrishnan AN. Manipulating the microbiome with fecal transplantation to treat ulcerative colitis[J]. JAMA, 2019, 321(2):151-152.
- [10] 费嘉,罗军涛,章小英,等. 短链脂肪酸在肠道菌群调节人体能量代谢中的作用[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(5):370-373.
- [11] Kang M, Martin A. Microbiome and colorectal cancer: Unraveling host-microbiota interactions in colitis-associated colorectal cancer development[J]. Semin Immunol, 2017, 32(1):3-13.
- [12] Lopez-Siles M, Martinez-Medina M, Suris-Valls R, et al. Changes in the abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* phylogroups I and II in the intestinal mucosa of inflammatory bowel disease and patients with colorectal cancer[J]. Inflamm Bowel Dis, 2016, 22(1):28-41.
- [13] 曹卉,王伟,卢锐锋,等. 活动期与缓解期溃疡性结肠炎患者黏膜主要菌群研究[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(4):1109-1112.
- [14] 陈妹,肖蕾,付麒,等. 1型糖尿病患者外周血 Treg 细胞亚群频率及 Helios、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 分子表型分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(3):216-220.
- [15] 陈文秀,孙加奎,沈骁,等. 早期肠内营养对脓毒症病人 Th17/Treg 细胞比及 IL-23/IL-17 轴的调节与临床意义[J]. 肠外与肠内营养, 2019, 26(1):30-34.
- [16] 马旭园,代志峰,王慧超,等. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群的变化及其与 IL-23/IL-17 轴的关系[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(5):884-892.
- [17] Chang PV, Hao LM, Offermanns S, et al. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(6):2247-2252.
- [18] Rossi O, van Berkel LA, Chain F, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* A2-165 has a high capacity to induce IL-10 in human and murine dendritic cells and modulates T cell responses[J]. Sci Rep, 2016, 6(1):18507.
- [19] 张明明,杨晓彤,邱新运,等. 共生菌普拉梭菌对大鼠实验性结肠炎的保护作用及机制研究[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(8):549-554.
- 【收稿日期】 2021-09-24 【修回日期】 2021-11-12
- ~~~~~
- (上接 223 页)
- [10] Xie Z, Li Z, Dong W, et al. Metabolic syndrome and concomitant diabetes mellitus are associated with higher risk of cardiovascular comorbidity in patients with primary glomerular diseases: A retrospective observational study[J]. Clin Cardiol, 2020, 43: 949-956.
- [11] Huizing M, Yardeni T, Fuentes F, et al. Rationale and design for a phase 1 study of N-acetylmannosamine for primary glomerular diseases[J]. Kidney Int Rep, 2019, 4(10):1454-1462.
- [12] 刘剑刚,崔瑞昭,徐羽柔,等. 多因素所致 IgA 肾病模型大鼠血清炎症因子水平和肾组织免疫相关蛋白表达的变化[J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(6):498-503.
- [13] Yang X, Tang X, Li T, et al. Circulating follicular T helper cells are possibly associated with low levels of serum immunoglobulin G due to impaired immunoglobulin class-switch recombination of B cells in children with primary nephrotic syndrome-Science Direct[J]. Mol Immunol, 2019, 114(6):162-170.
- [14] Oto OA, Demir E, Mirioglu S, et al. Clinical significance of glomerular C3 deposition in primary membranous nephropathy[J]. J Nephrol, 2021, 34(2):581-587.
- [15] Zhang Y, Wang Y, Ke B, et al. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure[J]. Transl Res, 2021(228):109-125.
- [16] Tang WHW, Backhed F, Landmesser U, et al. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(16):2089-2105.
- [17] 裴明,杨洪涛. 从肠道微生态看中医肾病学的发展机遇[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6):2336-2341.
- [18] Coppo R. The gut-kidney axis in IgA nephropathy: role of microbiota and diet on genetic predisposition[J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(1):53-61.
- [19] 李雷,张帆,方飞,等. 糖尿病肾病患者肠道菌群分布变化与炎症指标相关性分析[J]. 中华内分泌外科杂志, 2020, 14(6):507-510.
- [20] 唐余燕,贺海东. 肠道菌群失调在 IgA 肾病发病机制中的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2020, 40(5):951-954.
- 【收稿日期】 2021-09-10 【修回日期】 2021-12-01