

DOI:10.13350/j.cjpb.220220

• 临床研究 •

肠道菌群失调与原发肾小球疾病患者炎症反应及体液免疫的相关性

吴晶¹, 张君林¹, 汤琼¹, 熊华¹, 孟森^{2*}

(1. 江南大学附属医院肾内科, 江苏无锡 214000; 2. 无锡市第二人民医院消化科)

【摘要】 **目的** 探索肠道细菌菌群失调与原发肾小球疾病患者炎症反应及体液免疫的相关性, 为该病的早期诊断及治疗提供理论依据。 **方法** 选取 2017 年 1 月-2020 年 10 月本院收治的原发肾小球疾病患者 85 例(研究组), 85 例同期门诊健康体检者 85 例(对照组)。收集两组受试者一般临床资料进行比较; 采集受试者血液, 采用免疫荧光试剂盒检测血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-18(IL-18)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α); 采用全自动生化分析仪检测血清 C3、C4、IgG、IgA、IgM 水平; 采集患者粪便标本进行培养, 分析肠道菌群结构与炎症因子和体液蛋白的相关性。 **结果** 原发肾小球疾病患者粪便大肠埃希菌丰度为(10.42 \pm 0.34)logN/g, 酵母菌丰度为(3.56 \pm 0.74)logN/g, 双歧杆菌丰度为(7.08 \pm 0.85)logN/g; 健康对照组分别为(9.68 \pm 0.82)logN/g、(3.31 \pm 0.54)logN/g 和(8.99 \pm 1.71)logN/g, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。原发肾小球疾病患者粪便双歧杆菌和大肠埃希菌丰度与血清 TNF- α 、IL-6、IL-18 和 hs-CRP 等炎症因子水平均存在相关性(均 $P < 0.05$); 乳酸杆菌、双歧杆菌和大肠埃希菌丰度与血清 IgA、IgG、IgM、C3 和 C4 水平亦存在相关性(均 $P < 0.05$)。 **结论** 原发肾小球疾病患者肠道菌群结构发生改变, 炎症因子和免疫蛋白水平异常, 且肠道菌群分布与炎症因子和免疫蛋白水平存在显著相关性, 临床上可根据患者肠道菌群分布情况进行诊断并采取针对性治疗。

【关键词】 肠道菌群; 原发性肾小球; 炎症因子; 血清补体

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)02-0220-04

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Feb;17(2):220-223, 228.]

Study on the relationship between inflammatory reaction, humoral immunity and intestinal flora imbalance in patients with primary glomerular disease

WU Jing¹, ZHANG Jun-lin¹, TANG Qiong¹, XIONG Hua¹, MENG Miao² (1. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu 214000, China; 2. Department of Gastroenterology, Wuxi Second People's Hospital) *

【Abstract】 **Objective** To explore the correlation between intestinal bacterial flora imbalance and inflammatory response and humoral immunity in patients with primary glomerular disease, in order to provide a theoretical basis for early clinical diagnosis and treatment of primary glomerular disease. **Methods** From January 2017 to October 2020, 85 patients with primary glomerular disease and 85 outpatients with physical examination in the same period were selected as the research objects. They were divided into the research group and the control group. The general clinical data of the two groups, including age, gender, blood lipid, blood glucose and blood pressure, were collected and compared. Collect 5 ml of fasting venous blood in the morning, centrifuge the upper serum, and detect serum high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18) and tumor necrosis factor by enzyme-linked immunosorbent assay- α (TNF- α). The levels of serum C3, C4, IgG, IgA and IgM were detected by automatic biochemical analyzer; 5g fecal samples were collected for culture, and the correlation between intestinal flora structure and inflammatory factors and humoral proteins was analyzed. **Results** The *Escherichia coli* (10.42 0.34) logN/g and *Yeast* (3.56 0.74) logN/g in the study group were significantly higher than those in the healthy population (9.68 0.82) logN/g and (3.31 0.54) logN/g. *Bifidobacterium* (7.08 0.85) logN/g was significantly lower than that of healthy population (8.99 \pm 1.71) (all $P < 0.05$). *Bifidobacteria* and *E. coli* and TNF in patients with primary glomerulus- α ($r = 0.417, 0.765$), IL-6 ($r = 0.358, 0.674$), IL-18 ($r = 0.539, 0.718$) and hs-CRP ($r = 0.617, 0.693$) were correlated with inflammatory factors (all $P < 0.05$). *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* and *E. coli* were also correlated with IgA ($r = 0.412, 0.426, 0.782$), IgG ($r =$

* **【通讯作者】** 孟森, E-mail: meng290168075@126.com

【作者简介】 吴晶(1988-), 女, 江苏人, 研究生, 主治医师。主要研究方向: 原发性及继发性肾小球疾病的诊断和治疗, 慢性肾脏病的综合管理。E-mail: wujin773329@126.com

0.398, 0.375, 0.793), IgM($r=0.466, 0.369, 0.745$), C3($r=0.437, 0.365, 0.719$) and C4($r=0.551, 0.348, 0.774$) (all $P<0.05$). **Conclusion** Changes in intestinal flora structure, abnormal levels of inflammatory factors and immune proteins, and significant correlation between intestinal flora distribution and inflammatory factors and immune proteins in patients with primary glomerular disease. Clinical diagnosis and targeted treatment can be carried out according to the distribution of intestinal flora.

【Key words】 intestinal flora; primary glomerular disease; inflammation index; serum complement

原发性肾小球疾病是导致慢性肾功能不全的主要原因,其病理类型多种多样,在我国主要以 IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)为主^[1]。目前,临床上主要采取肾穿刺活检诊断原发性肾小球疾病。肾穿刺对医生操作要求较高,并发症较多,对于年龄较大的患者可能不耐受。因此,寻找无创伤,易操作,可通过生化指标诊断的方法成为临床诊断原发性肾小球疾病的热点之一。研究发现,原发性肾小球疾病患者的肠道菌群与健康人群存在一定的差异^[2]。健康人群可以通过肾脏将肌酐、毒素等排出体外,而肾小球肾炎患者由于肾脏功能障碍,肾小球滤过率降低,导致内毒素在体内蓄积,代谢产物浓度偏高,破坏了肠道黏膜屏障,最终导致肠道菌群结构改变^[3]。此外,现代医学研究发现原发性肾小球疾病患者的炎症因子水平也高于一般人群^[4]。研究认为原发性肾小球疾病是由免疫介导的炎症反应,免疫系统出现异常后炎症因子、补体发生改变,导致原发性肾小球疾病患者出现肾功能不全等临床表现^[5]。本研究拟检测原发性肾小球疾病患者的肠道菌群结构,并分析其与炎症因子及免疫补体的相关性,为该病的诊断及治疗提供参考。

对象与方法

1 受试对象

2017年1月—2020年10月本院收治的原发性肾小球疾病患者85例为研究组,其中男性37例,女性48例;年龄28~80岁,平均年龄(52.63±8.82)岁。患者均符合原发性肾小球疾病诊断标准^[6],临床表现为24h尿蛋白>300mg、肌酐>150μmol/L、水肿等。经肾穿刺活检病理学鉴定为原发性肾小球疾病,其中IgA肾病45例,膜性肾病26例,微小病变性肾病12例,血管内增生性肾小球肾炎2例。所有患者临床资料数据完整。排除18周岁以下患者,继发性肾脏病患者(如糖尿病肾病、高血压肾病等),免疫系统缺陷患者,精神障碍和重要脏器手术患者。同期选择在本院体检的健康人群85例为对照组,其中男性39例,女性46例;年龄30~81岁,平均年龄(54.44±9.61)岁。两组受试者的年龄($t=1.27, P=0.200$)、性别($\chi^2=0.10, P=0.760$)构成差异均无统计学意义($P>0.05$)。

本研究通过医院伦理委员会审查批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

2 方法

2.1 基本临床指标检测 抽取所有受试者清晨空腹静脉血5ml,分离血清,常规方法检测甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白及血糖浓度。并测量舒张压、收缩压等。

2.2 肠道菌群检测 收集受试者粪便5g,用厌氧菌稀释液稀释后,加入生理盐水再稀释10倍,吸取50μl液体涂在不同的培养基上。

2.2.1 厌氧菌培养方式 (1)双歧杆菌:取稀释的菌液定量接种在双歧杆菌选择性培养基(BS);(2)乳酸杆菌接种在乳酸杆菌肉汤培养基中。置厌氧培养箱37℃恒温培养48h。

2.2.2 需氧菌培养方式 (1)大肠埃希菌:标本接种在EMB琼脂培养基中;(2)酵母菌:标本接种在酵母膏葡萄糖琼脂培养基中。置37℃、5%CO₂培养箱常规培养48h。

定性检测结果判定:标本培养后稀释1000倍,未检出目标菌为阴性,检出目标菌为阳性。定量检测:计数培养基上的菌落数,计算克粪目标菌落数。菌落数=平均菌落数×稀释倍数×500。

病原菌培养基均为青岛海博生物公司产品。病原菌的鉴定及药敏试验采用全自动细菌鉴定及药敏分析系统(VITEK 2 Compact,法国梅里埃公司产品)。

2.3 炎症指标检测 采用酶联免疫吸附法检测受试者肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-18(Interleukin-18, IL-18)和高敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平。试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,采用测吸光度(A)值,计算炎症标志物浓度。

2.4 免疫指标检测 采集受试者静脉血5ml,采用迈瑞BS-280全自动生化分析仪(生产)检测血清免疫球蛋白A(immune globulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immune globulin G, IgG)、免疫球蛋白M(immune globulin M, IgM)、补体C3、补体C4的含量。

2.5 统计学分析 采用SPSS 20.0进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用

t 检验;相关性分析采用 Pearson 相关性检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 一般资料比较

研究组和对照组受试者的一般资料见表 1。其中两组受试者年龄和性别构成差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);研究组患者的 SBP、TG、TC、LDL-C 和 FPG 水平与对照组比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),HDL-C 水平与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 两组受试者一般资料比较
Table 1 The comparison of general data between two groups

指标 Index	研究组 Research group (n=85)	健康对照组 Control group (n=85)	χ^2/t	P
性别(男/女)	37/48	39/46	0.10	0.760
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	52.63 ± 8.82	54.44 ± 9.61	1.27	0.200
SBP($\bar{x} \pm s$, mmHg)	125.24 ± 12.59	113.46 ± 13.04	5.99	0.000
DBP($\bar{x} \pm s$, mmHg)	76.13 ± 6.62	75.35 ± 6.18	0.79	0.430
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.16 ± 0.24	1.02 ± 0.34	3.10	0.002
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.24 ± 0.47	4.03 ± 0.24	3.67	0.000
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.27 ± 0.46	1.46 ± 0.45	2.72	0.007
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.87 ± 1.15	2.36 ± 0.52	11.03	0.000
FPG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.31 ± 1.07	4.63 ± 1.05	4.18	0.000

注:SBP为收缩压;DBP为舒张压;TG为甘油三酯;TC为总胆固醇;HDL-C为高密度脂蛋白;LDL-C为低密度脂蛋白;FPG为空腹血糖。

Note:SBP is systolic blood pressure;DBP is diastolic blood pressure;TG is triglyceride;TC is total cholesterol;HDL-C is high density lipoprotein;LDL-C is low density lipoprotein;FPG is fasting blood glucose.

2 炎症指标比较

研究组和对照组受试者的炎症指标检测结果见表 2。研究组患者的 TNF- α 、IL-6、IL-18 和 hs-CRP 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 2 两组受试者炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 The comparison of inflammatory factors between two groups

炎症因子 Inflammatory factors	研究组 Research group (n=85)	健康对照组 Control group (n=85)	<i>t</i>	P
TNF- α (ng/L)	20.45 ± 8.72	8.67 ± 2.34	12.03	0.000
IL-6(ng/L)	22.41 ± 6.90	8.48 ± 2.36	17.61	0.000
IL-18(ng/L)	5.92 ± 1.73	4.47 ± 0.46	7.47	0.000
hs-CRP(μ mol/L)	302.24 ± 16.53	275.43 ± 10.64	12.57	0.000

3 免疫指标比较

研究组和对照组的免疫指标检测结果见表 3。IgA、IgG 和 IgM 水平两组间比较差异均有统计学意义,C3 及 C4 水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

4 肠道菌群组成比较

研究组和对照组受试者的肠道菌群检测结果见表 4。其中,研究组和对照组乳酸杆菌、大肠埃希菌、酵母菌及双歧杆菌丰度差异均具有统计学意义(均 $P <$

0.01)。

表 3 两组受试者血清免疫蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$, g/L)
Table 3 The comparison of Immunoglobulin between two groups

免疫蛋白 Immunoglobulin	研究组 Research group (n=85)	对照组 Control group (n=85)	<i>t</i>	P
IgA	2.95 ± 0.61	3.66 ± 0.98	5.67	0.000
IgG	6.79 ± 1.40	10.03 ± 2.12	11.76	0.000
IgM	1.12 ± 0.37	1.64 ± 0.39	8.92	0.000
C3	1.35 ± 0.18	1.08 ± 0.24	8.30	0.000
C4	0.27 ± 0.03	0.22 ± 0.04	9.22	0.000

表 4 两组受试者肠道菌群比较($\bar{x} \pm s$, logN/g)
Table 4 The comparison of intestinal flora between two groups

肠道菌群 Intestinal flora	研究组 Research group (n=85)	对照组 Control group (n=85)	<i>t</i>	P
乳酸杆菌	7.75 ± 0.52	7.84 ± 0.89	0.80	0.42
双歧杆菌	7.08 ± 0.85	8.99 ± 1.71	9.22	0.00
大肠埃希菌	10.42 ± 0.34	9.68 ± 0.82	7.69	0.00
酵母菌	3.56 ± 0.74	3.31 ± 0.54	2.52	0.01

5 肠道菌群与炎症因子的相关性分析

将肠道菌群与炎症因子进行 Pearson 相关性检验分析,结果显示原发性肾小球患者的乳酸杆菌、酵母菌丰度与炎症因子水平无显著相关性(均 $P > 0.05$);双歧杆菌和大肠埃希菌丰度与 TNF- α 、IL-6、IL-18 和 hs-CRP 等炎症因子水平存在相关性(均 $P < 0.01$) (表 5)。

表 5 原发性肾小球疾病患者肠道菌群与炎症因子的相关性分析($n=85$)
Table 5 Correlation analysis of intestinal flora and inflammatory factors

炎症因子 Inflammatory factors	乳酸杆菌 <i>Lactobacillus</i>		双歧杆菌 <i>Bifidobacterium</i>		大肠埃希菌 <i>Escherichia coli</i>		酵母菌 Yeast	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TNF- α	0.201	0.065	0.417	0.000	0.765	0.000	0.086	0.434
IL-6	0.196	0.072	0.358	0.000	0.674	0.000	0.074	0.501
IL-18	0.125	0.254	0.539	0.000	0.718	0.000	0.118	0.282
hs-CRP	0.206	0.059	0.617	0.000	0.693	0.000	0.093	0.397

6 肠道菌群与免疫蛋白的相关性分析

将肠道菌群丰度与免疫蛋白水平进行 Pearson 相关性检验分析,结果见表 6。酵母菌丰度与原发性肾小球疾病患者免疫蛋白水平无显著相关性(均 $P > 0.05$);乳酸杆菌、双歧杆菌和大肠埃希菌丰度均与 IgA、IgG、IgM、C3 和 C4 水平存在显著相关性(均 $P < 0.01$)。

讨论

肾脏病是我国常见慢性疾病,据统计每年肾脏病患者约有 100 万人,大多数患者最终会发展成尿毒症,其中原发性肾小球疾病是造成尿毒症的主要原因^[7]。最新研究发现,18~40 周岁是原发性肾小球疾病的高发病年龄段,且不同区域的发病类型也不同^[8]。

我国以 IgA 肾病、肾小球微小病变和膜性肾病较为常见,患者临床表现常以蛋白尿、水肿、血尿、肌酐升高为主^[9]。此外,随着肾功能的逐渐衰竭,患者出现一系列并发症,如高血压、糖尿病、痛风、贫血和骨质疏松等^[10]。本研究中原发性肾小球疾病患者与健康人群相比,SBP、TG、TC、LDL-C 和 FPG 等明显发生变化,说明对于肾病患者可以通过改善饮食,控制血压等措施延缓疾病发展。原发性肾小球疾病的发病机制复杂,与氧化应激、炎症反应、肠道菌群相关^[11]。其中炎症反应与原发性肾小球疾病密切相关。TNF- α 、IL-18、IL-6、hs-CRP 作为经典炎症因子,参与人体多项生理功能,也是人体炎症主要标志物。本研究结果显示,研究组患者的以上炎症指标均高于健康人群。说明炎症因子与原发性肾小球疾病发病机制有关。有研究通过动物模型模拟 IgA 疾病发病机制,发现 Th1/Th2 平衡被打破,导致 IL-6 大量分泌,造成免疫功能失常^[12]。原发性肾小球疾病是由肾小球的基底膜发生病变,通透性增加,导致肾小球滤过功能障碍,出现一系列临床变项。免疫球蛋白是人体广泛存在的抗体,免疫球蛋白丢失造成患者免疫力低下,也增加了细菌侵袭人体的风险,增加炎症因子水平。本研究中原发性肾小球疾病患者的 IgA、IgG 和 IgM 水平显著低于对照组,研究组患者的补体 C3 和 C4 水平显著高于对照组。提示免疫蛋白与原发性肾小球疾病发生有关。肾病患者蛋白丢失严重,导致 B 细胞和 T 细胞被抑制,进而引起 IgM、IgE 向 IgG 转化受阻^[13]。也有研究显示 C3 补体沉积与肾脏疾病密切相关^[14]。

表 6 原发性肾小球疾病患者肠道菌群与免疫蛋白的相关性分析
(n = 85)

免疫蛋白 Immunoglobulin	乳酸杆菌 <i>Lactobacillus</i>		双歧杆菌 <i>Bifidobacterium</i>		大肠埃希菌 <i>Escherichia coli</i>		酵母菌 Yeast	
	r	P	r	P	r	P	r	P
	IgA	0.412	0.000	0.426	0.000	0.782	0.000	0.017
IgG	0.398	0.000	0.375	0.000	0.793	0.000	0.025	0.820
IgM	0.466	0.000	0.369	0.000	0.745	0.000	0.109	0.321
C3	0.437	0.000	0.365	0.000	0.719	0.000	0.092	0.402
C4	0.551	0.000	0.348	0.000	0.774	0.000	0.028	0.800

人体肠道中含有多种微生物,通过消化体内营养物质,产生人体所需维生素,抵抗病原体定植,对人体免疫系统具有增强作用^[15]。已有研究发现,人体的多种疾病与肠道菌群失调有关,如冠心病、糖尿病等^[16]。肠道菌群可以通过肾素-血管紧张素系统影响肾脏功能,也通过改变的肠壁膜通透性发挥作用^[17],说明肠道菌群与肾病相关。本研究中原发性肾小球疾病患者粪便中大肠埃希菌、酵母菌丰度显著高于健康人群,双歧杆菌丰度显著低于健康人群,表明原发性肾小球疾

病改变了人体肠道菌群结构,与疾病进展相关。健康人体中肠道菌群以革兰阴性菌为主,常见的有拟杆菌门和厚壁菌门,可促进维生素和蛋白的合成。阳性菌中以双歧杆菌起主要作用,可促进维生素 D 合成。“肠-肾轴”理论是目前比较认可的肠道菌群与肾脏机制。该理论阐述了两者在物质代谢、炎症反应及免疫功能等多方面都存在密切联系^[18]。本研究分析了炎症因子和免疫蛋白与肠道菌群的关系,结果显示原发性肾小球患者中双歧杆菌和大肠埃希菌丰度与炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-18 和 hs-CRP 水平存在相关性,乳酸杆菌、双歧杆菌和大肠埃希菌丰度均与 IgA、IgG、IgM、C3 和 C4 水平存在显著相关性,进一步证实肠道菌群通过炎症因子、免疫蛋白影响原发性肾小球疾病进展,与李雷等^[19]对糖尿病肾病患者肠道菌群相关研究结果相一致。肾病患者的肾小球滤过功能障碍,导致大量物质和毒素在体内蓄积,通过肠壁进入肠腔,造成肠道菌群失调^[20]。

综上,原发性肾小球疾病患者的肠道细菌结构、炎症因子和免疫蛋白水平均出现异常,且肠道菌群的改变与炎症因子和免疫蛋白水平的改变存在相关性。因此,临床上可根据患者的肠道菌群分布情况进行诊断并给予针对性治疗。

【参考文献】

- [1] Sahin I. Epidemiological features of primary glomerular disease in Turkey: a multicenter study by the Turkish Society of Nephrology Glomerular Diseases Working Group[J]. BMC Nephrol, 2020, 21(1): 481.
- [2] Chen YY, Chen DQ, Chen L, et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 5.
- [3] 吴卫星,秦晓华,徐乐. 肾内科患者院内感染病原学特征及大肠埃希菌耐药机制分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 150(6): 111-113, 120.
- [4] 李凤楼,解汝娟. 炎症因子在慢性肾脏病中作用及治疗的研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(7): 98-100.
- [5] 卢华,曹灵. 膜性肾病发病机制的研究进展[J]. 广东医学, 2019, 40(4): 606-608.
- [6] 王芳,丁洁. 原发性 IgA 肾病诊治循证指南(2016)解读[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(9): 652-653.
- [7] 田琨,段丽萍,李芸,等. 单中心成人原发性肾小球疾病病理类型及流行病学 15 年演变分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(6): 401-406.
- [8] Costa D, Valente LM, Gouveia P, et al. Comparative analysis of primary and secondary glomerulopathies in the northeast of Brazil: data from the Pernambuco Registry of Glomerulopathies-REPEG[J]. J Bras Nefrol, 2017, 39(1): 29-35.
- [9] 刘必成,高月明. 慢性肾病需管理转变观念是关键[J]. 中华医学信息导报, 2021, 36(5): 7.

(下转 228 页)

- [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 α 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- α 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