

肠道细菌感染与炎症性肠病的关系研究

梁丽丽

作者单位:450000 郑州市,河南省电力医院检验科

【摘要】 目的 探讨肠道细菌感染与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的关系。方法 收集 2014 年 6 月-2015 年 6 月我院住院的 106 例 IBD 患者为观察组,根据病理类型分为溃疡性结肠炎组 42 例和克罗恩病组 64 例,另根据疾病严重程度分为症状缓解组 22 例,轻度活动组 34 例和中重度活动组 50 例,选择同期健康体检的 100 例健康者为对照组。所有受试者均采用双抗体夹心 ELISA 法检测肠道细菌金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽孢杆菌及沙门氏菌,计算感染率并进行统计学分析。**结果** 观察组患者金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽孢杆菌及沙门氏菌感染率均显著高于对照组,经比较差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。观察组患者中克罗恩病组的金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽孢杆菌及沙门氏菌感染率均高于溃疡性结肠炎组,但差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。中重度活动组患者三种细菌的感染率均显著高于轻度活动组和症状缓解组,且差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。**结论** 肠道细菌感染可能是诱发 IBD 的重要因素,其中金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽孢杆菌及沙门氏菌感染与 IBD 的发生及病情的进展密切相关。

【关键词】 肠道细菌感染;金黄色葡萄球菌;难辨梭状芽孢杆菌;沙门氏菌;炎症性肠病;克罗恩病;溃疡性结肠炎

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.02.007

The investigation of relationship between intestinal microflora and inflammatory bowel disease

LIANG Li-li. Department of Clinical Laboratory, Electric Power Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450000, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between intestinal microflora and inflammatory bowel disease (IBD). **Methods** 106 cases IBD patients (observation group) were collected in our hospital from June 2014 to June 2015. All patients were divided into ulcerative colitis group (42 cases) and Crohn's disease group (64 cases) according to pathological type. 106 cases IBD patients were divided into symptom relief group (22 cases), mild activity group (34 cases) and moderate-severe activity group (50 cases) according to clinical severity scales. At the same time, 100 cases healthy people (control group) were collected from physical examination in our hospital. The infection rates of *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile* and *Salmonella* in all people were analyzed. **Results** The infection rates of *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile* and *Salmonella* in observation group were all higher than that of control group, and the differences all had statistical significance ($P < 0.05$). In observation group, the infection rates of *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile* and *Salmonella* in Crohn's disease patients were all higher than that of ulcerative colitis patients, but the differences had no statistical significance ($P > 0.05$). The infection rates of three bacteria in moderate-severe activity group were all higher than that of mild activity group and symptom relief group, and the differences all had statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Intestinal microflora may be an important factor to inducing IBD. The infection of *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile* and *Salmonella* are closely related to occurrence and development of IBD.

【Key words】 Intestinal microflora; *Staphylococcus aureus*; *Clostridium difficile*; *Salmonella*; Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; Ulcerative colitis

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是在环境、遗传、感染及免疫等因素共同作用下引发的一组包括溃疡性结肠炎和克罗恩病的慢性非特异性肠道炎症性疾病。目前,临床上对于该病的发病机制尚未明确,但一致认为免疫紊乱、基因异常、肠屏

障功能损伤及肠道菌群改变为主要诱因^[1]。对于 IBD 的治疗,目前仍以药物治疗为主,而药物治疗容易加重肠道菌群紊乱,以及药物副作用都会对患者的疗效产生影响。近年来,有文献^[2]报道指出,肠道细菌感染可能是 IBD 发生、发展的始动和持续因

素。因此,有研究者^[3]针对 IBD 患者肠道细菌感染的种类将健康者肠道细菌移植入 IBD 患者肠道进行治疗,取得较好的疗效,为临床治疗开辟了新的路径。该治疗方法的前提是必须明确 IBD 患者肠道中造成炎症反应的菌种类型,而在肠道菌群与 IBD 关系的研究中,对大肠埃希菌、肠球菌等常见的条件致病菌的研究较多^[4,5],对金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽胞杆菌和沙门氏菌这三种较常见的致病菌研究较少。鉴于此,本文以我院收治的 106 例 IBD 患者为研究对象,探讨肠道细菌中金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽胞杆菌和沙门氏菌感染与 IBD 的关系,为临床通过调节 IBD 患者肠道菌群及研发微生态菌株直接作用于靶位的治疗新路径提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择我院 2014 年 6 月-2015 年 6 月期间收治的 106 例 IBD 患者为观察组,诊断标准参照 2012 年中华医学会消化病学分会 IBD 组制定的标准^[6]。其中,男 62 例,女 44 例,平均年龄(39.81±7.44)岁,平均病程(5.06±1.54)个月。病例排除标准:①正在进行灌肠治疗者;②合并肠道肿瘤疾病者;③近期(入院前 4 w)使用过甲硝唑、头孢类、青霉素等抗生素者。根据不同病理类型将观察组患者分为溃疡性结肠炎组 42 例,其中男 28 例,女 14 例,平均年龄(41.63±10.55)岁和克罗恩病组 64 例,其中男 34 例,女 30 例,平均年龄(42.09±9.77)岁;同时,根据疾病活动指数(Mayo 指数)^[7]将观察组患者分为症状缓解组(Mayo 指数<2 分)22 例,其中男 15 例,女 7 例,平均年龄(43.04±9.77)岁,轻度活动组(3~5 分)34 例,其中男 20 例,女 14 例,平均年龄(40.78±10.33)岁,中度活动组(6~10 分)38 例,其中男 22 例,女 16 例,平均年龄(42.59±11.39)岁和重度活动组(11~12 分)12 例,其中男 5,女 7 例,平均年龄(42.72±10.63)岁。另选择同期行健康体检的 100 例健康者为对照组,其中男 58 例,女 42 例,平均年龄(40.94±8.02)岁。各组受试者性别、年龄等一般资料经比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集所有受试者清晨空腹肘静脉血 2 ml 置于含有枸橼酸钠抗凝剂的真空采血管中,以离心半径 16 cm,3000 r/min 离心 10 min,分离血清待测。

1.2.2 仪器与试剂 金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽胞杆菌及沙门氏菌采用双抗体夹心 ELISA 法检测,

检测仪器为北京楚齐科技有限责任公司生产的 Profile-1 3560 系列细菌快速测定仪,检测试剂盒购自上海心语生物科技有限公司。

1.2.3 检测结果判断标准 在 450 nm 处检测光密度(optical density, OD)值,阳性对照孔平均 OD 值 ≥ 1.00 ,阴性对照孔平均 OD 值 ≤ 0.10 。临界值=阴性对照孔平均 OD 值+0.15,样本 OD 值 \geq 临界值判为细菌感染阳性^[8]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行统计学分析,计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组肠道细菌感染率比较 观察组患者金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽胞杆菌及沙门氏菌感染率均显著高于对照组,经比较差异均有统计学意义(P 均<0.05),见表 1。

表 1 观察组和对照组肠道细菌感染率比较[n(%)]

组别	例数	金黄色葡萄球菌	难辨梭状芽胞杆菌	沙门氏菌
观察组	106	14(13.21)	20(18.87)	17(16.04)
对照组	100	0(0.00)	1(0.01)	0(0.00)
χ^2 值	-	4.15	5.35	6.46
P 值	-	0.038	0.035	0.029

2.2 观察组患者不同病理类型肠道细菌感染率的比较 106 例观察组患者中,克罗恩病患者的金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽胞杆菌和沙门氏菌的感染率均高于溃疡性结肠炎患者,但两组经比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05),见表 2。

表 2 观察组患者不同病理类型的肠道细菌感染率比较[n(%)]

组别	例数	金黄色葡萄球菌	难辨梭状芽胞杆菌	沙门氏菌
溃疡性结肠炎组	42	5(11.90)	7(16.67)	6(14.29)
克罗恩病组	64	9(14.06)	13(20.31)	11(17.19)
χ^2 值	-	2.19	1.77	1.21
P 值	-	0.21	0.52	0.64

2.3 观察组不同疾病严重程度患者肠道细菌感染率的比较 106 例 IBD 患者中,症状缓解组、轻度活动组和中重度活动组的金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽胞杆菌和沙门氏菌的感染率经比较,差异均有统计学意义(P 均<0.05)。其中,中重度活动组金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽胞杆菌及沙门氏菌的感染率

均显著高于轻度活动组和症状缓解组,且差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),而轻度活动组各细菌的感染率虽高于症状缓解组,但经比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 3。

表 3 观察组不同疾病严重程度患者肠道细菌的感染率比较[n(%)]

组别	例数	金黄色葡萄球菌	难辨梭状芽胞杆菌	沙门氏菌
症状缓解组	22	0(0.00)	1(4.55)	1(4.55)
轻度活动组	34	3(8.82) [○]	5(14.71) [○]	4(11.76) [○]
中重度活动组	50	11(22.00)* [△]	14(28.00)* [△]	12(24.00)* [△]
χ^2 值	-	5.18	7.39	7.03
P 值	-	0.031	0.025	0.027

注:*与轻度活动组比较, $\chi^2=4.23$, $\chi^2=5.24$, $\chi^2=5.31$, P 均 < 0.05 ;[△]与症状缓解组比较, $\chi^2=4.96$, $\chi^2=6.52$, $\chi^2=6.19$, P 均 < 0.05 ;[○]与症状缓解组比较, $\chi^2=2.71$, $\chi^2=1.31$, $\chi^2=2.52$, P 均 > 0.05

3 讨论

IBD 是一种病因和发病机制尚未明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病,目前认为该病是遗传、环境、免疫和感染等因素共同作用的结果,且肠道黏膜免疫系统异常反应占主要因素。临床上,IBD 患者表现为反复的腹泻、腹痛、黏液血便等症状,部分患者可自行缓解或经治疗好转,但多数患者反复发作,迁延不愈,影响患者生活质量,甚至危及生命^[3,9]。机体在正常生理状态下,肠道内含有 300 多种细菌,各细菌与宿主之间在消化道中形成相互作用,以维持消化道微生物生态系统的平衡。而内、外界因素的影响易导致菌群生态失调,诱发肠道炎症性疾病。金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽胞杆菌及沙门氏菌是临床上常见的肠道细菌。Mylonaki 等^[10]指出该三种细菌能够黏附于肠黏膜上皮细胞,并对其造成破坏,诱发 IBD。本文对 106 例 IBD 患者及 100 例健康体检者金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽胞杆菌和沙门氏菌的感染情况进行研究,结果显示,IBD 患者金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽胞杆菌和沙门氏菌的感染率均显著高于健康者,经比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),提示肠道细菌感染可能是诱发 IBD 的重要因素。同济大学附属医院消化内科研究人员^[11]通过研究肠道细菌在 IBD 患者和健康者中的表达差异,分析肠道细菌感染与 IBD 的关系,结果显示 IBD 患者肠道细菌的感染率显著高于健康者,与本文研究结果一致。

肠道细菌感染诱发炎症性肠病的机制可能与以

下因素有关:一方面,金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽胞杆菌及沙门氏菌的感染率升高,表示机体肠道内的致病菌增多,其分泌的肠毒素易增加肠上皮通透性,降低肠黏膜完整性,导致促炎症细胞因子大量产生,成为诱发 IBD 的重要基础条件^[12];另一方面,各致病菌所分泌的免疫抑制性蛋白易造成肠黏膜免疫机制失调,大大降低了肠黏膜上皮细胞的防御功能,加之某些致病菌的过度生长,易造成肠上皮细胞代谢紊乱,进而损伤上皮细胞,诱发肠道炎症反应^[13]。

同时,本文对不同病理类型的 IBD 患者金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽胞杆菌及沙门氏菌的感染率进行比较,结果显示克罗恩病患者三种细菌的感染率均高于溃疡性结肠炎患者,但两组经比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。说明 IBD 的病理类型与 IBD 患者的肠道细菌感染种类没有关系。另外,106 例 IBD 患者中,不同疾病严重程度患者的金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽胞杆菌和沙门氏菌的感染率经比较,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。其中,中重度活动组患者三种细菌的感染率均显著高于轻度活动组和症状缓解组,且差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05),而轻度活动组三种细菌的感染率虽高于症状缓解组,但组间经比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。提示随肠道细菌感染率的增加,IBD 的病情逐渐加重,肠道细菌感染与 IBD 病情的进展密切相关,但在 IBD 初期,细菌感染率的升高并不明显。这与张艳丽等^[5]研究的 IBD 患者肠道菌群变化及其与炎症因子的相关性分析中,活动组 IBD 患者大肠杆菌、肠球菌的数量显著高于缓解组和健康组的研究结果一致。

综上所述,肠道细菌感染可能是诱发 IBD 的重要因素,其中金黄色葡萄球菌、难辨梭状芽胞杆菌和沙门氏菌可以诱发及加重 IBD,且其感染率上升与 IBD 病情的进展密切相关。

4 参考文献

- 1 庞超,王玉珍.肠道菌群与微生态制剂.河北医药,2015,37:108-110.
- 2 陈小林,任宏宇.肠道微生物群与肠道免疫的关系.胃肠病学和肝病杂志,2014,23:1245-1248.
- 3 杨雪华,俞娟娟,刘占举.健康者肠道细菌移植治疗炎症性肠病的应用前景.医学与哲学,2013,34:16-19.
- 4 翟华珍,周有连.炎症性肠病患者肠道菌群变化及其与炎症指标的关系.实用临床医药杂志,2014,18:43-46.
- 5 张艳丽,刘新风,于秀娟,等.炎症性肠病患者肠道菌群变化及其与炎症因子的相关性.山东医药,2015,9:79-80.

6 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(2012 年·广州). 胃肠病学, 2012, 51: 763-781.

7 谢睿, 李全朋, 缪林. 炎症性肠病免疫发病机制研究进展. 医学研
究生学报, 2013, 26: 206-210.

8 郑鹏, 嵇武. 肠道菌群与肠道疾病的研究进展. 医学综述,
2014, 20: 4479-4481.

9 张婷, 陈焯, 王中秋, 等. 炎症性肠病患者肠道菌群结构的变化及
其与炎症指标的关系. 南方医科大学学报, 2013, 18: 1474-1477.

10 Mylonaki M, Langmead L, Pantos A, et al. Enteric infection in re-

lapse of inflammatory bowel disease; importance of microbiological
examination of stool. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004, 16: 775-778.

11 邱骅婧, 刘占举. 肠道细菌感染与炎症性肠病的关系. 同济大学学
报: 医学版, 2014, 7: 220-222.

12 何晓生, 陈泽贤, 兰平. 炎症性肠病癌变研究进展. 中国实用外科
杂志, 2013, 15: 604-606.

13 涂梦莹, 宋丽君. 炎症性肠病的诊断和治疗进展. 实用儿科临床杂
志, 2012, 27: 552-556.

(收稿日期: 2015-11-19)

(本文编辑: 李霖)

消 息

第一届系统评价/Meta 分析讲习班

近些年来, 系统评价/Meta 分析受到了临床医师的广泛重视, 作为系统评价中使用的一种统计学方法, Meta 分析除了主要被用于针对治疗性研究如 RCT 进行结果的综合评价以外, 临床医师在诊断性研究及观察性研究(队列研究、病例-对照研究)等领域亦开始进行了相关的 Meta 分析研究。

目前, 国外 Meta 分析方法的应用已趋于成熟和规范, 国内发表的 Meta 分析虽然数量不断增长, 但质量良莠不齐。所发表的 Meta 分析还存在一系列问题, 可能的原因有: (1) 缺乏统一规范的实施标准, 文献质量参差不齐, 质量评价工具应用不多; Meta 分析的核心如异质性分析, 偏倚等问题理解、处理不足; (2) 临床医师日常工作繁忙, 很难抽出时间及精力进行系统学习 Meta 分析的相关内容, 如 Endnote 软件 \RevMan 软件的使用等; 基于此, 我们希望通过此次学习班的讲授, 以期能够提高国内临床医师的 Meta 分析的研究水平, 尽快与国际接轨, 以便为临床循证医学提供更科学、更真实证据。

此次学习班的老师, 大多数为具有实战经验的操作者, 在病因学、诊断学、治疗学等方面发表了多篇高影响因子 Meta 分析文章的撰写者。我们相信, 通过此次学习班, 使大家能够规范 Meta 分析报告, 理解国际上提出的观察性研究和随机对照试验的 Meta 分析规则。理解严格合理的研究设计和文献检索策略, 如何保证文献的查全率和查准率的重要性; 能够选择恰当的评价工具对不同类型的纳入研究质量进行评价。能够熟练掌握、应用 Meta 分析相关的软件: Endnote 软件 \RevMan 软件。应用 Stata 软件进行异质性检验、分析、亚组分析、Meta 回归分、敏感性分析。如何识别和减少证据合并过程中的偏倚。如发表偏倚和定位偏倚等, 漏斗图分析、Egger's test、Begg's test、剪切-添补法和计算失效安全数来评

估发表偏倚对研究结果的影响。

1 培训对象

临床医务人员、院校科研工作者、研究生等。

2 学分证书

国家级继续教育 I 类学分 6 分 [国家级继续教育项目 2014-15-02-039(国)]。

3 会议费用

注册与培训费用培训费(含培训费、讲义费、会议期间餐费等费用), 住宿统一安排, 费用自理。

8 月 7 日前交费(含 8 月 7 日)2300 元。

8 月 7 日之后及现场交费临床医生 2800 元。

4 会议时间与地点

培训时间: 2016 年 8 月 14 日-17 日。

培训地点: 北京市海淀区玉泉路 15 号(航天中心医院, 科教楼多功能厅)。

5 联系方式

鲁老师: 010-64187033-8002、18610532517

张老师: 010-51458829、15810646502

传 真: 010-64187033-8001

电子邮件: lckyhy@126.com

6 相关单位

主办单位: 航天中心医院(北京大学航天临床医学院)。

协办单位: 首都医科大学-北京儿童医院临床流行病学循证医学中心。

协助单位: 《中华老年心脑血管病杂志》、《中华临床医师杂志(电子版)》、《中国全科医学》、《神经损伤与功能重建》、《临床荟萃》、《临床误诊误治杂志》、《解放军医药杂志》。