

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2023.03.014

论著 · 临床

溃疡性结肠炎合并艰难梭菌感染患者肠道菌群多样性及代谢特征分析

向导, 周安付, 李艳娟, 高飞

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(20A200370)

作者单位: 570100 海口, 海南医学院第一附属医院检验科(向导、李艳娟), 消化科(周安付、高飞)

通信作者: 向导, E-mail: zjsr6651@163.com

【摘要】 目的 分析溃疡性结肠炎合并艰难梭菌感染患者肠道菌群多样性及其对糖脂代谢的影响。方法 选取 2018 年 1 月—2021 年 12 月海南医学院第一附属医院消化科诊治合并艰难梭菌感染的溃疡性结肠炎患者 84 例为感染组, 并选取同期活动期溃疡性结肠炎患者 91 例(未感染组)及非溃疡性结肠炎患者 104 例(对照组), 比较 3 组患者的临床资料、糖脂代谢指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)]、肠道菌群多样性(Chao1 指数、Ace 指数、Simpson 指数、Shannon 指数)及分布差异, Spearman 法分析代谢指标与差异菌群多样性的相关性。结果 血清 TC、TG 水平比较, 感染组 < 未感染组 < 对照组 ($F/P = 20.051 / < 0.001$, $26.321 / < 0.001$); Chao1 指数、Ace 指数及 Shannon 指数比较, 感染组 < 未感染组 < 对照组 ($F/P = 176.245 / < 0.001$, $254.463 / < 0.001$, $247.447 / < 0.001$), 而 Simpson 指数比较, 感染组 > 未感染组 > 对照组 ($F/P = 105.363 / < 0.001$)。与对照组比较, 未感染组患者志贺菌属及埃希菌属丰度更高, 双歧杆菌属、乳酸杆菌属、拟杆菌属、真杆菌属丰度降低 ($LDA > 2\log_{10}$, $P < 0.05$); 与未感染组比较, 感染组中拟杆菌属、变形杆菌属、梭状芽胞杆菌属及芽孢杆菌属丰度升高, 副拟杆菌属及柠檬酸杆菌属丰度降低 ($LDA > 2\log_{10}$, $P < 0.05$)。相关性分析显示, 溃疡性结肠炎合并艰难梭菌感染患者 Chao 1 指数、Ace 指数、Shannon 指数与 TC、TG 水平呈正相关 (TC: $r/P = 0.614 / < 0.001$, $\rho.584 / < 0.001$, $\rho.592 / < 0.001$; TG: $r/P = 0.604 / < 0.001$, $\rho.587 / < 0.001$, $\rho.591 / < 0.001$), 而 Simpson 指数与 TC、TG 水平呈负相关 ($r/P = -0.601 / < 0.001$, $-0.593 / < 0.001$)。结论 合并艰难梭菌感染的溃疡性结肠炎患者肠道菌群发生改变, 且菌群多样性与患者脂质代谢相关。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 艰难梭菌感染; 菌群多样性; 相关性分析**【中图分类号】** R574.62**【文献标识码】** A

Analysis of intestinal flora diversity and metabolic characteristics in patients with ulcerative colitis complicated with clostridium difficile infection Xiang Dao^{*}, Zhou Anfu, Li Yanjuan, Gao Fei.^{*} Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Hainan Province, Haikou 570100, China

Corresponding author: Xiang Dao, E-mail: zjsr6651@163.com

Funding program: Hainan Health Industry Scientific Research Project(20A200370)

【Abstract】 Objective To analyze the diversity of intestinal flora in patients with ulcerative colitis complicated with clostridium difficile infection and its influence on glucose and lipid metabolism. **Methods** From January 2018 to December 2021, 84 patients with ulcerative colitis complicated with clostridium difficile infection were selected as the infection group, and 91 patients with active ulcerative colitis (non-infected group) and 104 patients with non-ulcerative colitis (control group) were selected for the same period. The clinical data, glycolipid metabolism index (total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), fasting blood glucose (FPG), intestinal microflora diversity (Chao1 index, Ace index, Simpson index, Shannon index) and distribution differences. Spearman method was used to analyze the correlation between metabolic indicators and the diversity of different microflora. **Results** Compared with the serum TC and TG levels, the infected group was lower than the non-infected group and lower than the control group ($F/P = 20.051 / < 0.001$, $26.321 / < 0.001$). Compared with the Chao1 index, Ace index and Shannon index, the infected group was lower than the non-infected group than the control group ($F/P = 176.245 / < 0.001$, $254.463 / < 0.001$, $247.447 / < 0.001$), while the Simpson index was higher than the non-infected group than the control group ($F/P = 105.363 / < 0.001$). Compared with the control group, the abundance of Shigella and Escherichia in the non-

infected group was higher , and bifidobacteria , lactobacillus , Bacteroides and Eubacterium were decreased (LDA > 2log10 P < 0.05) . Compared with non-infected group , Bacteroides , Proteus , Clostridium and Bacillus increased in the infected group , while the abundance of Bacteroides and Citrobacter decreased (LDA > 2log10 P < 0.05) . The correlation analysis showed that the Chao 1 index , Ace index and Shannon index of patients with ulcerative colitis complicated with clostridium difficile infection were positively correlated with the levels of TC and TG (TC: $r/P = 0.614 / < 0.001$, $\rho.584 / < 0.001$, $\rho.592 / < 0.001$; TG: $r/P = 0.604 / < 0.001$, $\rho.587 / < 0.001$, $\rho.591 / < 0.001$) , while Simpson index is negatively correlated with TC and TG levels($r/P = -0.601 / < 0.001$, $-0.593 / < 0.001$) . **Conclusions** The intestinal flora of patients with ulcerative colitis complicated with clostridium difficile infection has changed , and the diversity of flora is related to the lipid metabolism of patients.

【Key words】 Ulcerative colitis; Clostridium difficile; Microbial diversity; Analysis of correlation

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis ,UC) 是一种慢性炎性反应性肠道疾病 ,目前认为其与遗传、免疫及肠道微生物等因素有关^[1-3]。研究显示^[4-5] ,UC 患者肠道菌群数量、多样性降低 ,优势菌群发生改变。此外 ,菌群代谢物也可能影响 UC 的发生^[6-7]。艰难梭菌(clostridium difficile infection ,CDI) 感染可加重炎性肠病病情 ,其发病与药物和黏膜微环境改变有关^[8-12]。但目前国内针对合并 CDI 感染的 UC 患者肠道菌群变化研究较少 ,故开展本研究 ,以便为临床干预提供理论依据 ,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 1 月—2021 年 12 月海南医学院第一附属医院消化科诊治的合并艰难梭菌感染的溃疡性结肠炎患者 84 例为感染组 ,并选取同期活动期溃疡性结肠炎患者 91 例作为未感染组 ,非溃疡性结肠炎患者 104 例作为对照组。3 组患者性别、年龄等一般临床资料比较 ,差异无统计学意义(P 均 > 0.05) ,具有可比性 ,见表 1。本研究通过医院伦理委

员会审核并批准(K20171221382) ,患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合“炎症性肠病诊断与治疗的共识意见”^[13] 中溃疡性结肠炎的诊断; ②感染组患者经病原微生物检查确诊为艰难梭菌感染者; ③年龄 ≥ 18 岁; ④患者入院前 3 个月未接受过抗生素、肠道细菌制剂等治疗; ⑤临床资料完整者。(2) 排除标准: ①合并严重心、脑、肾等器官功能障碍者; ②合并恶性肿瘤、自身免疫系统及血液系统疾病者; ③合并克罗恩病等其他消化系统疾病; ④近 1 年行消化道手术等; ⑤合并其他系统感染者; ⑥合并严重精神功能异常 ,不能配合者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 糖脂代谢指标检测: 患者均于纳入研究次日清晨 ,抽取肘空腹静脉血 5 ml ,于室温环境下离心取上清液 ,采用全自动生化分析仪(西门子公司 ,ADVIA2400) 及配套试剂检测患者血清总胆固醇(TC) 、三酰甘油(TG) 、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) 、高密度脂蛋白

表 1 3 组患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data of three groups of patients

项 目		对照组($n = 104$)	未感染组($n = 91$)	感染组($n = 84$)	$F/t/\chi^2$ 值	P 值
性别[例(%)]	男	55(52.88)	53(58.24)	47(55.95)	0.572	0.751
	女	49(47.12)	38(41.76)	37(44.05)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)		45.89 ± 2.34	46.01 ± 2.58	45.23 ± 2.47	2.546	0.080
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)		25.12 ± 3.94	25.01 ± 3.67	24.89 ± 4.15	0.080	0.923
病程($\bar{x} \pm s$,年)		—	2.56 ± 0.49	2.71 ± 0.53	1.945	0.053
病变部位[例(%)]	左半结肠型	—	39(42.86)	41(48.81)	1.239	0.538
	直乙状结肠型	—	31(34.06)	29(34.52)		
	全结肠	—	21(23.08)	14(16.67)		
结肠镜表现[例(%)]	I 级	—	34(37.36)	30(35.71)	1.250	0.535
	II 级	—	48(52.75)	41(48.81)		
	III 级	—	9(9.89)	13(15.48)		
合并基础疾病[例(%)]	高血压	46(44.23)	38(41.76)	26(30.95)	3.761	0.439
	糖尿病	31(29.81)	29(31.87)	31(36.90)	0.971	0.615
	冠心病	27(25.96)	24(26.37)	27(32.14)	1.050	0.592
家族遗传史[例(%)]		—	9(9.89)	6(7.14)	0.421	0.517

胆固醇(HDL-C)及空腹血糖(FPG)水平。

1.3.2 菌群分析:所有患者留取入院时清晨大便样本 200 g 后使用密封盒内密封,并于 -80℃ 环境中保存。使用快速 DNA 提取检测试剂盒(北京天根生化公司)提取大便中的总 DNA,操作过程严格遵守试剂盒操作流程,而后将样本委托北京诺赛基因组研究中心有限公司进行 16S rRNA 测序分析与菌群鉴定:经质检合格后使用 16S rRNA V4 区引物进行 27 个循环的 PCR。产物经 NanoDrop 检测合格后使用 HiSeq 第二代高通量测序平台(美国 Illumina 公司)进行双端测序。测序完成后采用 Silva 数据库对样本进行物种对比和注释,使用 BugBase 进行表型预测。主要分析肠道微生物群结构及其 α 多样性。微生物群 α 多样性指标包括菌群丰度指标(Chao1 指数和 ACE 指数)及菌群多样性(Shannon 指数和 Simpson 指数)。其中 Chao1 指数与 ACE 指数越大代表物种总数越多,Shannon 指数越大,Simpson 指数值越小,说明群落多样性越高。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行处理分析。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ² 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组间比较采用单因素方差分析,2 组间比较采用独立样本 t 检验;采用 Spearman 模型对患者代谢指标与菌群多样性的相关性进行分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血糖脂代谢指标比较 血清 TC、TG 水平比较,感染组 < 未感染组 < 对照组(P 均 < 0.01),而 3 组患者血清 LDL-C、HDL-C、FPG 水平比较,差异均无统计学意义(P > 0.05),见表 2。

表 2 3 组患者糖脂代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab. 2 Comparison of glucose and lipid metabolism indexes of patients in three groups

指标	对照组 (n=104)	未感染组 (n=91)	感染组 (n=84)	F 值	P 值
TC	4.59 ± 1.08	4.13 ± 1.02	3.69 ± 0.75	20.051	<0.001
TG	1.49 ± 0.52	1.33 ± 0.48	1.01 ± 0.32	26.321	<0.001
LDL-C	2.68 ± 0.94	2.54 ± 0.83	2.49 ± 0.85	1.208	0.300
HDL-C	1.59 ± 0.47	1.52 ± 0.44	1.49 ± 0.43	0.695	0.500
FPG	5.26 ± 1.14	5.14 ± 1.12	5.04 ± 1.06	0.924	0.398

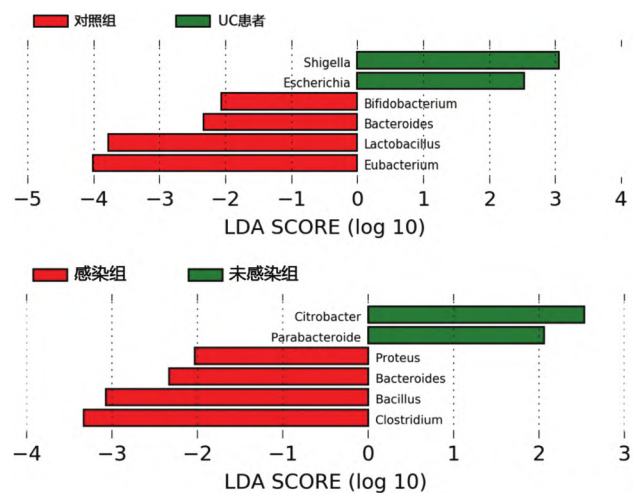
2.2 3 组肠道菌群多样性比较 Chao1 指数、Ace 指数、Shannon 指数比较,感染组 < 未感染组 < 对照组(P 均 < 0.01),而 Simpson 指数比较感染组 > 未感染组 > 对照组(P 均 < 0.01),见表 3。

表 3 3 组患者肠道菌群多样性比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of intestinal microflora diversity among three groups of patients

项目	对照组 (n=104)	未感染组 (n=91)	感染组 (n=84)	F 值	P 值
Chao1 指数	70.12 ± 3.04	62.71 ± 7.84	54.65 ± 5.19	176.245	<0.001
Ace 指数	100.25 ± 4.45	84.11 ± 8.37	77.76 ± 8.24	254.463	<0.001
Simpson 指数	0.16 ± 0.02	0.20 ± 0.04	0.26 ± 0.03	247.447	<0.001
Shannon 指数	1.81 ± 0.17	1.66 ± 0.24	1.39 ± 0.18	105.363	<0.001

2.3 3 组菌群差异分析 LEfse 多级物种差异判别分析显示,在属水平上,与对照组比较,未感染组 UC 患者志贺菌属及埃希菌属丰度更高,双歧杆菌属、乳酸杆菌属、拟杆菌属、真杆菌属丰度降低。感染组与未感染组患者的肠道微生物群在属水平上的组成相似,与未感染组比较,感染组中芽孢杆菌属、变形杆菌属及梭菌属丰度升高,副拟杆菌属及柠檬酸杆菌属丰度降低,见图 1。



注: LDA 评分 > 2 为差异有统计学意义。Shigella. 志贺菌属; Escherichia. 埃希菌属; Bifidobacterium. 双歧杆菌属; Bacteroides. 拟杆菌属; Lactobacillus. 乳酸杆菌属; Eubacterium. 真杆菌属; Parabacteroides. 副拟杆菌属; Citrobacter. 柠檬酸杆菌属; Proteus. 变形杆菌属; Clostridium. 梭菌属; Bacillus. 芽孢杆菌属。

图 1 3 组患者菌群差异分析(LDA 值分布柱状图)

Fig. 1 Analysis of the difference of bacterial flora in the three groups of patients (LDA value distribution histogram)

2.4 代谢指标与菌群多样性的相关性 合并艰难梭菌感染的溃疡性结肠炎患者 Chao1 指数、Ace 指数、Shannon 指数与 TC、TG 水平呈正相关(P < 0.01),而 Simpson 指数与 TC、TG 水平呈负相关(P < 0.01),见表 4。

表 4 合并艰难梭菌感染的 UC 患者代谢指标与菌群多样性的相关性分析

Tab. 4 Correlation analysis between metabolic indicators and bacterial diversity in UC patients with clostridium difficile infection

项 目	TC		TG	
	r 值	P 值	r 值	P 值
Chao1 指数	0.614	<0.001	0.604	<0.001
Ace 指数	0.584	<0.001	0.587	<0.001
Simpson 指数	-0.601	<0.001	-0.593	<0.001
Shannon 指数	0.592	<0.001	0.591	<0.001

3 讨 论

溃疡性结肠炎(UC)是一种非特异性肠道炎性反应性疾病,以反复腹痛、腹泻、血便或脓便及体质量减轻为主要临床表现,结肠炎及黏膜损伤为其主要病理改变^[14]。因长期、慢性肠道炎性反应刺激,UC 相关结肠癌的发病率及病死率逐年升高,且随着生活方式及饮食结构的改变,UC 的发病率在过去几年中迅速增加,是目前全球最具挑战性的疾病之一^[15-17]。

目前,UC 确切的发病机制尚不清楚,近年来,普遍认为环境因素会改变肠道菌群的结构,影响肠道稳态的平衡,微生物群组成及多样性的失调与肠上皮细胞屏障通透性增加及肠道活跃炎性反应密切相关^[18-19]。本结果显示,UC 患者肠道中优势菌群发生改变,志贺菌属及埃希菌属丰度更高,双歧杆菌属、拟杆菌属等数量明显减少。

肠道微生物参与调节肠道内稳态及宿主细胞免疫,当肠道微生物产生变化时可影响宿主,当宿主免疫调节机制紊乱时,可出现肠道炎性反应性病变,乳酸杆菌及双歧杆菌可通过调节机体免疫反应,维持胃肠道微生物群稳态,保护肠道黏膜功能,而功能菌属丰度下降,将会在一定程度上影响肠道微生态环境,导致菌群紊乱,优势菌群多样性及含量下降^[20]。本结果与 Duranti 等^[21]研究结果一致,提示肠道微生物紊乱,优势菌属丰度及水平下降与 UC 发生、发展密切相关。大肠埃希菌是埃希菌属最常见的菌种,是肠道生态失调的标志物,UC 患者肠道中埃希菌属丰度升高,大肠埃希菌可在肠道特定条件下产生促炎因子,下调免疫细胞及炎性细胞的凋亡,从而使肠道处于持久的炎性反应中,促进 UC 的发生发展^[22]。

UC 患者肠道微生态失调使其 CDI 感染风险升高,而 CDI 感染患者亦可导致肠道微生物群紊乱,二者互为因果形成恶性循环。CDI 可破坏肠道黏膜屏障,使肠道菌群多样性及丰度下降,尤其对拟杆菌门及

厚壁菌门产生显著影响^[23]。既往研究显示^[24],CDI 感染患者粪便中拟杆菌门、瘤胃球菌及双歧杆菌属丰度下降,而乳酸杆菌、肠球菌属等升高。本研究结果显示,对于合并 CDI 感染的 UC 患者其肠道中拟杆菌属、变形杆菌属、梭状芽胞杆菌属及芽孢杆菌属升高,副拟杆菌属及柠檬酸杆菌属丰度降低。目前,各研究差异菌群不尽相同,而出现此现象的原因可能与患者所在环境及饮食结构相关,但无论具体菌群如何不同,均表现为功能性菌群丰度及多样性下降,侵袭性菌群增加。

此外,本结果显示,TC、TG 等也与 UC 的发生相关。Sappati Biyyani 等^[25]通过研究发现,UC 患者 TC 水平降低,男性患者 TG 水平升高,而女性则降低。而本结果则显示,合并 CDI 感染的 UC 患者其 TC 及 TG 水平下降,HDL-C 水平无显著改变,且 TC、TG 与菌群 α 多样性密切相关,即菌群 α 多样性越高,患者血脂水平越高。目前,针对患者的血脂变化,迄今报道的研究结果尚未统一,可能系患者疾病活动程度及病变范围存在差异,以及环境、饮食不一致所致。合并 CDI 的 UC 患者因肠道菌群紊乱,肠道损伤导致炎性因子大量浸润,营养失调,从而使患者 TC 及 TG 水平下降,而侵袭性菌群多样性越高,患者 TC 及 TG 水平越低,且研究显示低 TC 水平与 UC 患者肠道切除间存在一定相关性^[26],可在一定程度上反映患者肠道损伤及菌群变化程度。

综上,UC 患者肠道菌群多样性降低,功能性菌群减少,侵袭性菌群增加,合并 CDI 感染患者肠道微生态环境进一步改变,且其菌群多样性与患者脂质代谢相关。但本试验仍存在一定不足,首先仅纳入本地患者,未对环境及饮食习惯对患者肠道菌群的影响进行分析,且纳入样本量较少,结论相对局限,此外,本研究未对稳定期 UC 患者肠道菌群进行分析,故应进一步行多中心、大样本等研究对患者肠道菌群多样性及其对代谢产物的影响进行分析,以便为临床进一步干预提供理论依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

向导、高飞:提出研究思路,设计研究方案,实施研究过程,分析试验数据,论文撰写,论文审核;周安付:实施研究过程,资料搜集整理;李艳娟:进行统计学分析

参考文献

- [1] Wu CS,Wei Q,Wang H,et al. Protective effects of ghrelin on fasting-induced muscle atrophy in aging mice[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2020,75(4):621-630. DOI: 10.1093/gerona/gly256.
- [2] Du L,Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis[J]. Gastroenterol Clin North Am 2020,49(4):643-654. DOI: 10.1016/

- j. gtc. 2020. 07. 005.
- [3] Luo YT, Wu J, Zhu FY, et al. Gancao Xiexin decoction ameliorates ulcerative colitis in mice via modulating gut microbiota and metabolites [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 1383-1405. DOI: 10. 2147/DDDT.S352467.
- [4] Garg M, Hendy P, Ding JN, et al. The effect of vitamin D on intestinal inflammation and faecal microbiota in patients with ulcerative colitis [J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12 (8): 963-972. DOI: 10. 1093/ecco-jcc/jjy052.
- [5] Shen ZH, Zhu CX, Quan YS, et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation [J]. *World J Gastroenterol* 2018, 24(1): 5-14. DOI: 10. 3748/wjg. v24. i1. 5.
- [6] Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases [J]. *Front Immunol* 2019, 10: 277. DOI: 10. 3389/fimmu. 2019. 00277.
- [7] Collins J, Robinson C, Danhof H, et al. Dietary trehalose enhances virulence of epidemic *Clostridium difficile* [J]. *Nature*, 2018, 553 (7688): 291-294. DOI: 10. 1038/nature25178.
- [8] Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors [J]. *Prz Gastroenterol* 2019, 14(2): 89-103. DOI: 10. 5114/pg. 2018. 81072.
- [9] 李萍, 李晶, 吴农欣, 等. 艰难梭菌感染对溃疡性结肠炎 TLR4/NF- κ B 信号通路及 IL-27 表达水平的影响 [J]. *中华医院感染学杂志* 2021, 31(16): 2431-2435. DOI: 10. 11816/cn. ni. 2021-210066. Li P, Li J, Wu NX, et al. Effects of *Clostridium difficile* infection on TLR4/NF- κ B signaling pathway and IL-27 expression level in ulcerative colitis [J]. *Chin J Nosocomiology*, 2021, 31(16): 2431-2435. DOI: 10. 11816/cn. ni. 2021-210066.
- [10] Markovic S, Jankovic M, Kalaba A, et al. Infliximab rescue in acute severe ulcerative colitis complicated by *Clostridium difficile* infection: A case series [J]. *Cureus*, 2021, 13(10): e19019. DOI: 10. 7759/cureus. 19019.
- [11] Loftus EV, Baumgart DC, Gecse K, et al. *Clostridium difficile* infection in patients with ulcerative colitis treated with tofacitinib in the ulcerative colitis program [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022. DOI: 10. 1093/ibd/izac139.
- [12] Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(6): 879-913. DOI: 10. 1093/ecco-jcc/jjab052.
- [13] 吴开春, 梁洁, 冉志华, 等. 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. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1432. 2018. 05. 002. Wu KC, Liang J, Ran ZH, et al. Consensus on diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease (2018) [J]. *Chinese Journal of Digestion*, 2018, 38(5): 292-311. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1432. 2018. 05. 002.
- [14] Tong L, Hao H, Zhang Z, et al. Milk-derived extracellular vesicles alleviate ulcerative colitis by regulating the gut immunity and reshaping the gut microbiota [J]. *Theranostics*, 2021, 11(17): 8570-8586. DOI: 10. 7150/thno. 62046.
- [15] Han YD, Al Bandar MH, Dulskas A, et al. Prognosis of ulcerative colitis colorectal cancer vs. sporadic colorectal cancer: propensity score matching analysis [J]. *BMC Surg* 2017, 17(1): 28. DOI: 10. 1186/s12893-017-0224-z.
- [16] Abelson JS, Michelassi F, Mao J, et al. Higher surgical morbidity for ulcerative colitis patients in the era of biologics [J]. *Ann Surg* 2018, 268(2): 311-317. DOI: 10. 1097/SLA. 0000000000002275.
- [17] Xu HM, Huang HL, Xu J, et al. Cross-talk between butyric acid and gut microbiota in ulcerative colitis following fecal microbiota transplantation [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 658292. DOI: 10. 3389/fmicb. 2021. 658292.
- [18] Kers JG, Velkers FC, Fischer E, et al. Host and environmental factors affecting the intestinal microbiota in chickens [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 235. DOI: 10. 3389/fmicb. 2018. 00235.
- [19] Cui H, Cai Y, Wang L, et al. Berberine regulates Treg/Th17 balance to treat ulcerative colitis through modulating the gut microbiota in the colon [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 571. DOI: 10. 3389/fphar. 2018. 00571.
- [20] Lightfoot YL, Selle K, Yang T, et al. SIGNR3-dependent immune regulation by *Lactobacillus acidophilus* surface layer protein A in colitis [J]. *EMBO J* 2015, 34(7): 881-895. DOI: 10. 15252/embj. 201490296.
- [21] Duranti S, Gaiani F, Mancabelli L, et al. Elucidating the gut microbiome of ulcerative colitis: Bifidobacteria as novel microbial biomarkers [J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2016, 92(12): fiw191. DOI: 10. 1093/femsec/fiw191.
- [22] 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. DOI: 10. 1038/s41564-019-0483-9.
- [23] 王莉, 黄海辉. 炎症性肠病合并艰难梭菌感染的研究进展 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(6): 716-720. DOI: 10. 16718/j. 1009-7708. 2020. 06. 026. Wang L, Huang HH. Research progress of inflammatory bowel disease complicated with *Clostridium difficile* infection [J]. *Chin J Infective and Chemotherapy* 2020, 20(6): 716-720. DOI: 10. 16718/j. 1009-7708. 2020. 06. 026.
- [24] Squire MM, Riley TV. *Clostridium difficile* infection in humans and piglets: a "One Health" opportunity [J]. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013, 365: 299-314. DOI: 10. 1007/82_2012_237.
- [25] Sappati Biyyani RS, Putka BS, Mullen KD. Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease [J]. *J Clin Lipidol* 2010, 4(6): 478-482. DOI: 10. 1016/j. jacl. 2010. 08. 021.
- [26] 王荣. 活动期溃疡性结肠炎患者血脂水平与营养指标的变化及意义 [J]. *中国肛肠病杂志* 2020, 40(6): 40-42. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-1174. 2020. 06. 020. Wang R. Changes and significance of lipid levels and nutritional indexes in patients with active ulcerative colitis [J]. *Chin J Anorectal Diseases* 2020, 40(6): 40-42. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-1174. 2020. 06. 020.

(收稿日期: 2022 - 11 - 28)