

调节肠道菌群及短链脂肪酸：治疗溃疡性结肠炎的新进展

张 培^{1,2} 周玉平^{3,4}

1. 宁波大学医学部 浙江 宁波 315211

2. 宁波市杭州湾医院消化内科 浙江 宁波 315336

3. 宁波大学附属第一医院中医科 浙江 宁波 315010

4. 宁波大学消化疾病研究所 浙江 宁波 315020

摘 要：溃疡性结肠炎（UC）发病率日益增长，但发病机制仍不明确，且药物治疗临床反应率有限。目前研究显示，除与遗传易感性、环境因素、肠道屏障受损及免疫系统过度激活有关外，还与肠道菌群失调密切相关，菌群可通过代谢产物尤其是短链脂肪酸（SCFAs）调节肠道屏障功能。近年的研究证明调节肠道菌群及SCFAs是治疗UC的有效策略，未来可开发推广相关的治疗方法。

关键词：肠道菌群；短链脂肪酸；溃疡性结肠炎；治疗；进展

溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）是一种影响结直肠的慢性非特异性复发性肠道炎症，临床表现为持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便伴腹痛、里急后重和不同程度的全身症状。截至2023年，全球UC患病率为500万例，且发病率呈上升趋势^[1]。目前UC的治疗主要包括5-氨基水杨酸、免疫抑制剂、生物制剂和小分子药物，虽然可用药物不断增加，但临床治疗反应率仅有30-60%，且在诊断后的5年内，约20%的患者需住院，7%的患者需手术切除结肠^[2]。UC的病因和发病机制不明，通常认为与遗传易感性、环境因素、肠道菌群失调、肠黏膜屏障受损以及免疫系统过度激活有关。随着高通量测序技术和多组学技术的进步，越来越多的研究揭示了肠道菌群及其衍生物尤其是短链脂肪酸（SCFAs）在UC发生发展中的重要作用。

人类肠道中存在超过100万亿种微生物，主要是细菌，包括厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门等，前两者占细菌总数的90%以上，参与合成宿主必需的SCFAs和维生素。UC患者中有益菌如普拉梭菌、嗜黏蛋白阿克曼菌等减少，机会致病菌如大肠杆菌等数量增加。短链脂肪酸95%以上为乙酸、丙酸、丁酸，通过G蛋白偶联受体（GPCRs）激活途径和组蛋白脱乙酰基酶（HDACs）抑制途径调节肠道生物、化学、机械、免疫屏障。本文就调节肠道菌群及SCFAs在UC治疗中的新进展作一综述。

1 饮食疗法

饮食疗法是一种低成本、易操作的调节肠道菌群、治疗菌群失调相关疾病的理想方式。以往的研究主要集中在消除引发症状的食物成分，但获益甚微，关注整体饮食模式可能是治疗UC更有效的方法。与含SCFAs较少的西方饮食相比，地中海饮食可显著改善UC患者结肠炎活动指数，增加SCFAs水平，提高具有结肠保护作用的细菌如芬氏另枝菌、普拉梭菌、瘤胃球菌丰度。研究发现，重度UC患者应用英夫利昔单抗联合植物性饮食作为一线治疗方案，具有更高的疾病缓解率和更低的结肠切除率^[3]。高纤维饮食可增加肠道乳酸菌和双歧杆菌数量^[4]。饮食疗法可作为轻中度UC诱导及维持缓解的辅助治疗手段，也可以联合生物制剂作为重度UC的一线治疗方法，但目前的研究样本量小，可能限制结果的普遍适用性和统计分析的有效性，今后需扩大样本量，进行长期跟踪随访，深入探讨不同饮食模式对肠道菌群及其代谢产物的影响。

2 微生态制剂

2.1 益生菌

益生菌是指当摄入足够量时对宿主有健康益处的活的微生物。研究表明，益生菌可通过多种方式调节肠道炎症。Zhao等^[5]给UC小鼠补充7株产SCFAs的菌株混合物，发现小鼠结肠中SCFAs含量增加，进而诱导M2巨噬细胞极化和抑制巨噬细胞中JAK/STAT3/FOXO3轴的激活来减轻小鼠结肠炎。Liu等^[6]发现嗜酸乳杆菌C4可通过减少炎症细胞因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的产生，增加抗氧化酶超氧化物歧化酶、谷胱甘肽和过氧化氢酶的浓度逆转肠道菌群多样性的下降，增加SCFAs水平，进而修复

基金资助：宁波市公益计划重点项目2023S013

通讯作者：周玉平，副主任医师，fyzhouyuping@nbu.edu.cn

结肠黏膜屏障功能,维持肠道微生态平衡。Kim等^[7]研究发现,鼠李糖乳杆菌KBL2290可通过降低促炎细胞因子水平,升高IL-10及Treg水平,调节编码趋化因子和炎症标记物的mRNAs水平,恢复小鼠结肠上皮细胞间的紧密连接活性,使阿克曼菌属、乳球菌属、嗜胆菌属和普雷沃菌属的相对丰度增加,丙酸盐和丁酸盐水平明显升高。Dai等^[8]研究发现,单形拟杆菌F18-22通过增加产乙酸盐的真杆菌丰度和减少促炎病原菌埃希氏志贺菌属的数量来改善UC小鼠的肠道生态失调。研究显示,大肠杆菌Nissle可改善结肠炎小鼠SCFAs的吸收和肠道屏障功能^[9],大肠杆菌Nissle 1917在维持UC患者缓解方面表现出与美沙拉嗪相当的疗效和安全性^[10]。专家共识推荐双歧杆菌四联活菌片可与美沙拉嗪、中药或其他药物联合治疗轻中度活动期UC,其临床疗效高于单一药物治疗^[11]。UC患者肠道产SCFAs细菌显著减少,补充相关菌株可改善结肠炎症,因此,产SCFAs的细菌可能成为下一代新型益生菌,在UC治疗中发挥重要作用,但UC与肠道菌群间的复杂关系尚未阐明,具体作用机制仍需深入研究。

2.2 益生元

益生元是指一些不被宿主消化吸收却能够选择性地促进体内有益菌的代谢和增殖,抑制有害菌生长,改善宿主健康的有机物质。益生元对UC的影响已在一些动物实验和临床试验中得到证实。低聚果糖^[12]可促进小鼠肠道双歧杆菌和乳酸杆菌的生长及活性,使SCFAs水平明显升高。富含菊粉型果聚糖的肠内营养^[13]通过调节小鼠肠道菌群,提高Treg水平,减轻小鼠结肠炎。与健康者相比,缓解期UC患者仍然存在肠道菌群失调,口服低聚木糖可增加患者肠道有益菌如罗氏菌、双歧杆菌、乳酸菌^[14]。UC患者口服含有2'-岩藻糖基乳糖的营养粉可增加产丁酸菌的数量改善结肠炎症^[15]。Wilson等^[16]给活动期UC患者口服低聚半乳糖后大便恢复正常,但临床评分和炎症并未降低,且双歧杆菌和克里斯滕森菌比例仅在活动性较低患者中增加,这说明益生元的作用可能取决于疾病活动状态,需要进行对照研究来验证这些观察结果。益生元缓解UC的作用机制尚不明确,目前的研究多存在样本量小、缺乏对照等问题,今后需要开展更多随机对照研究证实益生元在UC中的作用。

2.3 合生元

合生元是指由活的微生物以及能被宿主微生物选择性利用的底物组成,并能给宿主带来健康益处的混合物。Huang等^[17]给UC小鼠丁酸梭菌和壳寡糖组合治疗,发现此合生元通过调节炎症相关细胞因子水平,抑制TLR-4/NF-κB/MAPK信号通路激活,恢复紧密连接蛋白

和黏蛋白2的水平,增加有益菌减少致病菌,提高SCFAs含量,缓解小鼠结肠炎。Sharma等^[18]研究发现,给结肠炎小鼠补充长双歧杆菌Bif10、短双歧杆菌Bif11、异麦芽低聚糖(IMOS)和小米阿拉伯木聚糖(FM-AX)组成的合生元,相较于单一成分的补充,合生元在改善SCFAs水平,降低TNF-α,增加IL-10和IL-22方面更有效。荟萃分析^[19]显示,由乳酸杆菌、双歧杆菌、链球菌、肠球菌和低聚果糖组成的合生元可能是辅助治疗UC的有效方法。合生元兼具益生菌和益生元特性,在诱导和缓解UC方面的作用可能较二者更甚一筹,但合生元最有效的配方尚不清楚,今后可开展更多研究探索最适合UC的合生元组合。

2.4 后生元

后生元是指对宿主健康有益的无生命微生物或其成分的制剂,其可调节肠道菌群、增强上皮屏障功能、调节免疫代谢。研究显示,发酵粘液乳酸杆菌HF06衍生的后生元可调节肠道菌群及SCFAs水平,从而减轻UC小鼠结肠炎症^[20]。经过巴氏杀菌的嗜黏蛋白阿克曼菌可增加副萨特氏菌属和阿克曼菌属丰度,增加SCFAs的产生,抑制肠道炎症,比活的嗜黏蛋白阿克曼菌能更有效地缓解小鼠结肠炎^[21]。鼠李糖乳杆菌2016SWU.05.0601后生元制剂可显著降低炎症细胞因子表达,改善肠黏膜屏障功能^[22]。后生元和益生菌相比有相似的改善疾病表型的能力,且安全性问题相对较小,是今后研究的一个潜在领域,可考虑将其作为下一代生物治疗药物开发应用于UC。

3 肠道菌群移植(FMT)

FMT是指将特定健康人粪便中的功能肠道菌群移植到患者肠道内,改善肠道菌群失调,调节肠道菌群代谢产物如短链脂肪酸、胆汁酸、色氨酸等,从而降低炎症反应,促进受损肠黏膜屏障的修复。近年来,FMT在临床上的应用发展迅速,临床疗效也不断得到科学肯定和推广,并形成了多个专家共识以进一步加强临床应用、规范管理和提高FMT治疗的安全性和有效性。目前已经发表了五项针对轻中度UC患者的大型随机对照研究,采用不同的FMT治疗方案,发现FMT治疗患者的临床缓解率均高于安慰剂者,供体FMT疗效优于自体FMT。荟萃分析^[23]显示,FMT治疗UC的临床反应率达54.6%,临床缓解率达35%。对诱导UC缓解的FOCUS研究和FMT诱导及维持缓解的LOTUS研究随访分析显示,在停止FMT治疗后个体更易出现疾病复发^[24],因此,FMT的维持治疗尤为重要。目前FMT给药途径有鼻胃管、结肠镜、直肠灌注、口服胶囊。直肠灌注侵入性小,口服胶囊较为方便,二者可能更适合用于维持治疗。识别微生物标志物可能更好地预测FMT治疗反应^[25],Lima等^[26]通过对FMT

供体和受体粪便样本进行宏基因组分析,找到了FMT中发挥关键作用的内脏奥德氏菌,其通过代谢产丁酸、促进Treg分化、诱导IL-10的分泌抑制小鼠结肠炎症。FMT疗效不仅与供体及受体特征有关,还与是否进行肠道准备或使用抗生素、样本制备方式与剂量以及给药途径和频率有关,且目前尚不清楚FMT成功的驱动因素是具体菌株还是菌群的多样性及其衍生的代谢产物,今后仍需进行更深入的研究。随着生物制剂的应用普及,二者联合治疗是否比单用生物制剂更有效是一个值得探索的方向。

4 中药

中药是我国的传统药物,具有来源广泛、绿色安全、价格低廉、作用靶点多等优点。多种中药及其成分可通过调节肠道菌群及SCFAs,缓解UC小鼠结肠炎。四神丸与痛泻要方、五味苦参肠溶胶囊、加味葛根芩连汤等中药复方可通过调节肠道菌群,增加SCFAs生成改善UC小鼠结肠炎症,草本植物大黄的主要活性成分大黄酸、藏族传统药用植物岩生忍冬的活性成分黄酮类化合物以及天然化合物人参皂苷Rg1亦可通过菌群依赖的方式缓解小鼠结肠炎。中药在UC中的应用越来越受到研究者的重视,调节肠道菌群可能是中药治疗UC的一个重要靶点,但一些传统中药因水溶性差及生物利用度低在实际应用中受到限制,Yao等^[27]研究发现将大黄酸和脱氧胆酸纳米粒子结合可提高大黄酸的水溶性,Heidari等^[28]发现胡椒碱可提高姜黄素的口服生物利用度,期待未来有更多的研究去探索解决这些问题。

5 结肠靶向纳米颗粒

结肠靶向纳米颗粒作为新型的药物靶向递送系统,可增加药物溶解性,延长结肠滞留时间,靶向递送药物到达炎症部位,提高药物生物利用度,减少不良反应。由于目前治疗药物的非特异性分布和低生物利用度,UC治疗仍然是一个严峻的挑战,为此,很多研究开发了不同的结肠纳米颗粒。当归多糖纳米颗粒、大麻二酚纳米颗粒、姜黄素纳米颗粒、小檗碱纳米颗粒、白藜芦醇纳米颗粒、大黄多糖和小檗碱共组装纳米颗粒均可增强结肠靶向能力,使药物在结肠炎症部位富集,通过各种途径调节肠道菌群的组成和丰度,增加SCFAs含量,改善肠黏膜屏障,缓解小鼠结肠炎症。虽然已有不少研究着眼于纳米颗粒治疗UC,但纳米医学尚处于起步阶段,大部分研究停留在动物模型,目前很少有成功案例转化为临床试验和临床应用,且其研发成本高,大规模生产技术要求严格,对人体的安全性及潜在毒性未知。因此,在未来的研究中需要不断寻找和开发简单有效的纳米颗

粒,评估和确定其药代动力学、疗效及安全性,为UC治疗提供新策略。

6 小结与展望

肠道菌群在UC中发挥重要作用,菌群失调导致SCFAs产生减少,肠黏膜屏障功能障碍、免疫失衡。通过调节肠道菌群及SCFAs治疗UC已有较多研究,但主要集中在动物实验水平,今后需开展大规模临床试验验证其有效性。饮食疗法经济方便,但不同国家和民族饮食习惯存在巨大差异,通过调整饮食结构需因人而异。补充微生物制剂是调节肠道菌群的重要方法,产SCFAs的普拉梭菌、嗜黏蛋白阿克曼菌、鼠李糖乳杆菌等有望成为下一代益生菌,但菌株间的相互作用不容忽视,合生元及后生元在UC中的作用不容小觑。FMT是一种相对安全的UC治疗策略,但还需进一步研究确定FMT最佳给药途径、剂量、频率、供体选择、患者表型以及识别FMT反应的免疫学和微生物标志物,以提高FMT疗效。中药药理机制复杂,研究难度大,缺乏足够的临床试验数据支持,且部分药物生物利用度低,水溶性差,限制了其在临床的应用,未来需要更深入的研究去解决这些问题。结肠靶向纳米颗粒可以更精准地释放药物至炎症部位,提高生物利用度,但纳米技术尚处于起步阶段,其作用机制及安全性有待进一步研究证实。尽管如此,靶向调节肠道菌群及SCFAs治疗UC潜力巨大,期待未来的研究能取得突破性进展,为UC的治疗提供更多的选择。

参考文献

- [1] Le Berre CHonap SPeyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis[J]. The Lancet, 2023, 402 (10401): 571-584.
- [2] Gros BKaplan G G. Ulcerative Colitis in Adults: A Review[J]. Jama, 2023, 330 (10): 951-965.
- [3] Chiba MTsuji TNakane Ket al. High Remission Rate with Infliximab and Plant-Based Diet as First-Line (IPF) Therapy for Severe Ulcerative Colitis: Single-Group Trial[J]. The Permanente journal, 2020, 24 : 1-10.
- [4] Oliver AChase A BWeihe Cet al. High-Fiber, Whole-Food Dietary Intervention Alters the Human Gut Microbiome but Not Fecal Short-Chain Fatty Acids[J]. mSystems, 2021, 6 (2).
- [5] Zhao HZhou YXu Jet al. Short-chain fatty acid-producing bacterial strains attenuate experimental ulcerative colitis by promoting M2 macrophage polarization via JAK/STAT3/FOXO3 axis inactivation[J]. Journal of translational medicine, 2024, 22 (1): 369.
- [6] Liu QJian WWang Let al. Alleviation of DSS-

induced colitis in mice by a new-isolated *Lactobacillus acidophilus* C4[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14 : 1137701.

[7] Kim W KMin S GKwon Het al. *Lactobacillus rhamnosus* KBL2290 Ameliorates Gut Inflammation in a Mouse Model of Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis[J]. *Journal of microbiology* (Seoul, Korea), 2023, 61 (7): 673–682.

[8] Dai WZhang JChen Let al. Discovery of *Bacteroides uniformis* F18-22 as a Safe and Novel Probiotic Bacterium for the Treatment of Ulcerative Colitis from the Healthy Human Colon[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (19).

[9] Ye ZTan QWoltemate Set al. *Escherichia coli* Nissle Improves Short-Chain Fatty Acid Absorption and Barrier Function in a Mouse Model for Chronic Inflammatory Diarrhea[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2024, : .

[10] Kruis WFric PPokrotnieks Jet al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine[J]. *Gut*, 2004, 53 (11): 1617–23.

[11] [Expert consensus on the clinical application of bifidobacterium tetravaccine tablets for digestive diseases][J]. *Zhonghua nei ke za zhi*, 2024, 63 (10): 927–960.

[12] Zhou SZhu WQin Xet al. Synthesis and Evaluation of Antioxidant and Potential Prebiotic Activities of Acetylated and Butyrylated Fructo-Oligosaccharides[J]. *Antioxidants*, 2022, 11 (9).

[13] Lunken G RTsai KSchick Aet al. Prebiotic Enriched Exclusive Enteral Nutrition Suppresses Colitis via Gut Microbiome Modulation and Expansion of Anti-inflammatory T Cells in a Mouse Model of Colitis[J]. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 2021, 12 (4): 1251–1266.

[14] Li ZLi ZZhu Let al. Effects of Xylo-Oligosaccharide on the Gut Microbiota of Patients With Ulcerative Colitis in Clinical Remission[J]. *Frontiers in nutrition*, 2021, 8 : 778542.

[15] Ryan J JMonteagudo-Mera AContractor Net al. Impact of 2'-Fucosyllactose on Gut Microbiota Composition in Adults with Chronic Gastrointestinal Conditions: Batch Culture Fermentation Model and Pilot Clinical Trial Findings[J]. *Nutrients*, 2021, 13 (3).

[16] Wilson BEyice ÖKoumoutsos Iet al. Prebiotic Galactooligosaccharide Supplementation in Adults with Ulcerative Colitis: Exploring the Impact on Peripheral Blood

Gene Expression, Gut Microbiota, and Clinical Symptoms[J]. *Nutrients*, 2021, 13 (10).

[17] Huang XHu JZhang Het al. *Clostridium butyricum* and Chitooligosaccharides in Synbiotic Combination Ameliorate Symptoms in a DSS-Induced Ulcerative Colitis Mouse Model by Modulating Gut Microbiota and Enhancing Intestinal Barrier Function[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11 (2): e0437022.

[18] Sharma SBhatia RDevi Ket al. A synbiotic combination of *Bifidobacterium longum* Bif10 and *Bifidobacterium breve* Bif11, isomaltooligosaccharides and finger millet arabinoxylan prevents dextran sodium sulphate induced ulcerative colitis in mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 231 : 123326.

[19] Zhou SWang MLi Wet al. Comparative efficacy and tolerability of probiotic, prebiotic, and synbiotic formulations for adult patients with mild-moderate ulcerative colitis in an adjunctive therapy: A network meta-analysis[J]. *Clinical Nutrition*, 2024, 43 (1): 20–30.

[20] Liu CQi XLi Det al. *Limosilactobacillus fermentum* HF06-derived paraprobiotic and postbiotic alleviate intestinal barrier damage and gut microbiota disruption in mice with ulcerative colitis [J]. *Journal of the science of food and agriculture*, 2024, 104 (3): 1702–1712.

[21] Xue LZhao YWang Het al. The effects of live and pasteurized *Akkermansia muciniphila* on DSS-induced ulcerative colitis, gut microbiota, and metabolomics in mice[J]. *Food & Function*, 2023, 14 (10): 4632–4646.

[22] Bu LLi YWang Cet al. Preventive effect of *Lactacaseibacillus rhamnosus* 2016SWU.05.0601 and its postbiotic elements on dextran sodium sulfate-induced colitis in mice[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15 : 1342705.

[23] Caldeira L FBorba H HTonin F Set al. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2020, 15 (9): e0238910.

[24] Bethlehem LEstevinho M MGrinspan Aet al. Microbiota therapeutics for inflammatory bowel disease: the way forward[J]. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 2024, 9 (5): 476–486.

[25] Lopetuso L RDeleu SGodny Let al. The first international Rome consensus conference on gut microbiota and faecal microbiota transplantation in inflammatory bowel

disease[J]. Gut, 2023, 72 (9): 1642–1650.

[26] Lima S FGogokhia LViladomiu Met al. Transferable Immunoglobulin A–Coated *Odoribacter splanchnicus* in Responders to Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis Limits Colonic Inflammation[J]. Gastroenterology, 2022, 162 (1): 166–178.

[27] Yao WXu ZSun Jet al. Deoxycholic acid–functionalised nanoparticles for oral delivery of rhein[J].

European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences, 2021, 159 : 105713.

[28] Heidari HBagherniya MMajeed Met al. Curcumin–piperine co–supplementation and human health: A comprehensive review of preclinical and clinical studies[J]. Phytotherapy research : PTR, 2023, 37 (4): 1462–1487.