

肠道菌群与急性胰腺炎相关性研究进展

梁国强¹, 朱慧², 章一凡^{2*}

¹南京中医药大学附属苏州市中医医院中心实验室 江苏苏州

²南京中医药大学附属苏州市中医医院脾胃病科 江苏苏州

【摘要】急性胰腺炎 (AP) 是一种常见的胃肠道疾病。大约 15%-20% 的患者发展为严重的 AP。全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征可能是由于重症 AP 早期大量释放炎症细胞因子, 后期出现肠功能障碍和胰腺坏死。当前研究表明, 59% 的 AP 患者伴有肠屏障损伤, 肠黏膜通透性增加, 导致肠道细菌易位、胰腺组织坏死和感染, 并发生多器官功能障碍综合征。关于 AP 的病理生理学、治疗选择和临床试验有相关综述报道。然而, 肠道微生物群及其代谢物对 AP 肠道屏障功能的真正影响仍不清楚。本综述总结了 AP 发展和进展过程中肠道菌群及其代谢物的变化, 以揭示 AP 肠道衰竭的机制。

【关键词】肠道菌群; 急性胰腺炎; 相关性研究

【基金项目】苏州市临床重点病种诊疗技术专项 (No.LCZX201917); 江苏省名老中医药专家葛惠男传承工作室建设项目 (No.SZYK20191017); 苏州市第九批姑苏卫生重点人才项目 (No.GSWS2022107)

Research Progress on the relationship between Intestinal flora and Acute pancreatitis

Guoqiang Liang¹, Hui Zhu², Yifan Zhang^{2*}

¹Central laboratory Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou, Jiangsu, China

²Department of spleen and stomach diseases Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou, Jiangsu, China

【Abstract】 Acute pancreatitis (AP) is a common gastrointestinal disorder. Approximately 15%-20% of patients develop severe AP. Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction syndrome may be caused by the massive release of inflammatory cytokines in the early stage of severe AP, followed by intestinal dysfunction and pancreatic necrosis in the later stage. Current study showed that 59% of AP patients had associated intestinal barrier injury, with increased intestinal mucosal permeability, leading to intestinal bacterial translocation, pancreatic tissue necrosis and infection, and the occurrence of multiple organ dysfunction syndrome. There are several reviews on the pathophysiology, therapeutic options and clinical trials of AP. However, the real effect of the gut microbiota and its metabolites on intestinal barrier function in AP remains unclear. This review summarizes the alterations in the intestinal flora and its metabolites during AP development and progression to unveil the mechanism of gut failure in AP.

【Keywords】 Intestinal flora; Acute pancreatitis; Correlation study

近年研究证实了人类肠道菌群在维持健康及其参与疾病方面的重要性。人类胃肠道拥有超过 10^{14} 种微生物的多样化菌群^[1]。人体胃肠道中的主要共生的细菌是厚壁菌门和拟杆菌门的成员, 占肠道菌群总量的 80%-90%^[2]。其他门包括变形菌门、放线菌门、放线菌门、梭杆菌门和疣微菌门等等^[3]。随着宏基因组研究的

发展, 人们越来越意识到肠道菌群在人类健康和疾病中的重要作用, 包括炎症性肠病等胃肠道疾病, 肠道微生物组的组成在调节人体对侵入性病原体的免疫反应中起着关键作用, 同时也阻止了病原体穿过肠道屏障^[4]。

当前研究揭示了肠道菌群失调在许多消化道等疾

第一作者: 梁国强 (1979-) 男, 蒙古族, 辽宁喀左人, 副主任中药师, 研究方向: 吴门医派时方、验方药效物质基础及其配伍规律研究。

*通讯作者: 章一凡 (1966-) 男, 汉族, 江苏苏州人, 主任中医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医脾胃病临床与基础研究。

病的发病机制中的重要性^[5]。肠道微生物群的多样性、比例和优势物种的变化可能与肠道屏障功能障碍有关,会影响包括胰腺疾病在内的多种疾病的发病和临床过程^[6]。在健康个体中,胰腺中不存在肠道微生物,但肠道微生物群的变化可能参与胰腺疾病的发病机制,包括 AP^[7]。AP 是一种常见的胃肠道疾病,是多种原因引起的胰酶异常活化引起的胰腺局部炎症反应,并可引起肠道稳态和肠道菌群的改变,在全球范围内伴有肠道细菌易位的全身炎症反应综合征与高 AP 发病率和死亡率密切相关^[8]。管理 AP 具有挑战性,给患者和社会带来沉重的经济负担^[9]。因此,基于肠道菌群了解 AP 发病和进展的主要原因和机制,有助于早期诊断和治疗,避免导致严重疾病的过程,降低 AP 相关的死亡率^[10]。本综述总结了相关的人类和动物研究,这些研究为肠道细菌在 AP 发病机制中的潜在作用提供了见解,同时还总结了基于肠道菌群的防治策略。

1 AP 的病理生理学及分型

大多数关于 AP 病理生理学的研究都记录了胰腺腺泡的损伤或破坏,从而触发了胰腺组织中的胰酶(胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶和弹性蛋白酶)的激活。活化的蛋白酶(胰蛋白酶和弹性蛋白酶)和脂肪酶分解组织和细胞膜,导致水肿、血管损伤、出血和坏死^[11]。在胰腺损伤的初始阶段,腺泡细胞释放促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素 1(IL-1)和 IL-6,以及抗炎介质,如 IL-10 和 IL-1 受体拮抗剂^[12]。这些介质招募中性粒细胞和巨噬细胞进入胰腺实质,传播局部和全身反应。活性氧代谢物、前列腺素、血小板活化因子和白三烯也可能参与^[13]。

最近的流行病学研究表明,局部炎症反应通过增加通透性来加重胰腺炎,从而损害微循环并在严重 AP 的情况下导致局部出血和胰腺坏死。中性粒细胞释放的一些炎症介质通过激活胰酶来加重胰腺损伤^[14]。胰腺的腺泡细胞引起胰蛋白酶活化,随后损害细胞膜运输和由胰蛋白酶介导的酶原级联的活化。白细胞的吸引和活化随着促炎和抗炎细胞因子和趋化因子的释放而发生。明显、持续的促炎介质激活导致全身炎症反应综合征,并可能进展为多器官衰竭、感染、胰腺坏死和脓毒症,作为 AP 的晚期并发症^[15]。

根据 2012 年《亚特兰大分类标准(修订版)》的分类,AP 分为轻度 AP(MAP)、中度重度 AP(MSAP)和重度 AP(SAP):(1) MAP: AP 不伴有器官功能衰竭或局部并发症或全身并发症,病死率极低;(2) MSAP: AP 伴有短暂器官功能衰竭(48 h 以内)或局

部并发症或全身并发症,病死率<5%。(2) SAP: AP 伴有持续器官功能衰竭(>48h),病死率 36%~50%^[16]。大约 15%~20%的患者出现 SAP 系统性炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征可能是由于 SAP 早期大量释放炎性细胞因子所致,后期则是肠功能障碍和胰腺坏死大多数引起胰腺组织坏死性感染的细菌来自肠道菌群,如大肠杆菌肠球菌因此,肠道菌群可能在 AP 的发生发展中起重要作用^[17]。

2 AP 诊断的评分系统及预测指标

临床对 AP 的初步诊断依赖于已知的病史、全面的体格检查以及血清淀粉酶或脂肪酶的升高,无论是否进行额外的影像学评估。目前,没有特定的实验室测试具有一致的准确性和可靠性来预测 AP 严重程度^[18]。然而,有几种评分系统可供医院医生使用并常规用于预测 AP 严重程度和预后。大多数评分是基于患者临床特征、实验室参数或影像特征,并在入院时或 48h 内进行评估。包括: Ranson 标准(1974)、Glasgow-Imrie 评分(1978)、急性生理和慢性健康评估 II(APACHE II)、简化急性生理评分(SAPS II)(1984)、序贯性器官衰竭评估(SOFA)、CT 严重程度指数(CTSI)、急性胰腺炎床旁严重程度指数(BISAP)评分(2008)及日本 AP 严重程度评分(JSS)等^[19, 20]。

除了各种临床评分系统外,一些生物标志物也被用作 AP 严重程度的预测指标,如术前 IL-8 和 24hIL-6、铁调素(Hepcidin)、红细胞分布宽度(RDW)、降钙素原(PCT)、血尿素氮(BUN)、血清 C 反应蛋白(CRP)以及 48h CRP 等^[21]。另外一些与 AP 严重程度相关的 microRNA 因其在生物体液中的稳定性、简单识别和不同物种间的序列保守等特性而被研究作为潜在的 AP 诊断生物标志物^[22]。

3 AP 中的肠道菌群

人类胃肠道是由细菌、病毒和真菌组成的多样而复杂的微生物群落的家园,这些微生物群落有助于维持健康并参与各种疾病的发病机制。微生物群被认为是一个隐藏的“代谢器官”,它对我们的新陈代谢、生理、营养和免疫功能有重要影响^[23]。已经表明,肠道微生物与我们共同进化。因此,微生物群落的任何变化都可能产生重大后果,无论是有益的还是有害的^[24]。肠道微生物群的破坏或生态失调与多种系统性疾病有关,如肥胖、营养不良、糖尿病和慢性炎症性疾病,如炎症性肠病、溃疡性结肠炎和克罗恩病^[25]。

现在已知肠道微生物群在人类健康和疾病中发挥着关键作用。随着微生物组研究的不断进步,越来越

多的数据可以显示肠道微生物的整体组成和功能潜力。此外, 与我们肠道微生物群落变化相关的疾病数量同时增加^[26]。人体胃肠道是一个充满微生物的栖息地, 这些微生物有助于宿主的免疫力和多种疾病的发病机制, 包括 AP^[27]。人体胃肠道菌群根据它们在体内的存在方式和发挥多种功能的方式分为三种不同的类型: 例如, 细菌分为三大类: 生理细菌, 占 90% 以上, 具有营养和免疫调节作用; 机会性细菌, 在免疫抵抗力较低或滥用抗生素的情况下会致病; 和病原菌, 数量较少, 入侵困难^[28]。AP 的进展因胃肠动力功能障碍而更加复杂, 这可能与神经内分泌系统、缺氧缺血、缺血再灌注损伤和炎症介质等相关^[29]。

由于最近有许多发现假设共生肠道微生物组在人类健康、免疫系统和体内平衡中发挥着至关重要的作用, 因此人们对该研究领域的兴趣激增。肠道在 AP 发病机制 (如急性和危重疾病) 的整个机制中的整体功能是必不可少的, 但往往被忽视。这种发病机制涉及导致肠道屏障功能丧失的几个因素, 使细菌和内毒素易位进入血液, 这对于产生 AP 的第二次炎症打击至关重要^[30]。已有研究表明肠道细菌易位 (通过血源性、淋巴和反流) 参与 AP 感染进展, 这表明肠道微生物群与 AP 感染进展之间可能存在相关性^[31]。胃肠道微生物群的异常 (生态失调) 与系统性炎症反应综合征 (SIRS) 和多种疾病有关^[32]。

当肠道黏膜屏障受损时, 肠道细菌可能会迁移到血液或其他组织器官中, 进一步加速 AP^[33]。AP 发展过程中导致胰蛋白酶分泌异常, 胰腺结构破坏导致胰腺分泌异常, 导致肠道菌群和稳态变化^[34]。许多研究现已证明正常肠道微生物具有促进健康肠道黏膜的功能。AP 进展期间的肠道黏膜缺血和再灌注会损害肠道屏障的完整性, 导致细菌从肠道重吸收到身体其他部位, 并引起局部和全身感染^[35]。一些进一步的研究结果还表明, 肠黏膜屏障损伤是许多 AP 患者的重要并发症。通过影响肠道炎症和免疫反应可以破坏肠黏膜屏障^[36]。许多研究现在支持证明正常肠道微生物在维持肠道黏膜完整性方面起主要作用。然而, AP 进展过程中的肠道黏膜缺血再灌注会破坏肠道屏障的整体完整性, 导致肠道细菌移位至其他部位, 引起局部和全身感染。因此, AP 患者病情的一个重要并发症涉及肠黏膜屏障损伤, 这是由肠道炎症和免疫反应缺陷引起的, 其他研究也发现 AP 患者的肠黏膜屏障受损^[37]。

简而言之, AP 中胰腺-肠道对话, 细菌易位是其可能的结果, 并且注意到了稳态宿主反应。细菌从下

消化道转移通过门静脉循环-口腔过程和/或肠系膜淋巴结发生。胰腺的腺泡细胞分泌胰腺抗菌肽 (AMP)。AMP 与胃肠道具有稳态双向通信。胃肠道中较低水平的微生物组可能会增加短链脂肪酸代谢物产生的胰腺抗菌肽。因此, 它会诱导胰腺免疫调节环境, 从而减少促炎免疫细胞。相反, 抗菌肽产生的减少会促进胃肠道微生物群的过度生长, 从而导致促炎免疫细胞的诱导。因此, 它随后会改变肠道微生物组和肠道免疫系统^[38]。

4 肠道菌群在 AP 诊断、治疗中的潜在作用

宏基因组学和下一代测序促进了肠道微生物组参与人类生理学和各种疾病的研究。这些发现允许将肠道微生物组视为一个隐藏的器官^[39]。肠道微生物组与宿主生理学的密切相互作用可以解释由引发炎症状况和某些类型癌症的各种内部或外部事件引起的肠道破坏的有害影响。因此, 特定的微生物信号必须维持宿主免疫反应和其他保护免受病原体侵害的生理功能^[40]。

AP 期间发生的微循环损伤和低血容量可导致肠道黏膜缺血和再灌注损伤, 从而导致肠道屏障功能丧失。随后的肠道细菌易位可导致局部胰腺和全身感染^[41]。而 AP 的初始发作取决于从肠道易位的共生微生物群在腺泡细胞中的核苷酸结合寡聚化结构域样受体 1 (NOD1) 激活。激活后 NOD1 诱导炎症介质的表达^[42]。肠道在中性粒细胞启动和促炎细胞因子释放中的作用对于炎症和脓毒症的引发和传播很重要^[43]。肠道屏障功能的丧失与 AP 相关感染的发病机制有关。有报道胰腺腺泡细胞分泌的抗菌药物可调节肠道微生物群组成和先天免疫^[44]。已发现阻断小鼠中的腺泡细胞吐作用会导致肠道菌群失调、炎症、全身细菌易位, 并最终导致死亡^[45]。

一项对微生物群和 AP 的持续研究表明, 与液体流入“第三空间”相关的微循环障碍会导致 AP 患者的低血容量、缺血和再灌注损伤。肠道受到 AP 的影响, 但它不是被动的受害者, 因为它在疾病恶化中起着积极的作用^[46]。除了细菌易位外, 肠壁产生的炎症化合物和肠道有毒产物的易位也可能是导致 AP 患者 SIRS 和远处器官损伤的原因^[47]。肠道微生物组对预防 AP 患者病原体的贡献尚未明确阐明。肠杆菌科等病原菌增多和厚壁菌门, 并且在 AP 患者中观察到拟杆菌和乳杆菌等有益细菌的减少, 此外还发现血清 IL-6 的增加与肠杆菌科和肠球菌的增加呈正相关, 而与双歧杆菌和梭状芽胞杆菌的簇数呈负相关, 提示了肠道菌群改变

的程度可以预测胰腺炎的严重程度和全身并发症的发生^[48]。一项动物实验研究中发现“AP 相关微生物群”取代了正常的肠道菌群^[49]。在 AP 中, 特定共生细菌种群的变化与炎症细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、趋化因子 CXCL1 和 IL-18, 与胰腺炎严重程度和全身感染并发症的发生呈负相关。证据强调恢复生理性肠道微生物群组成是治疗 AP 的一种有价值的策略^[50]。另外基于 16S rRNA 基因在细菌中高度保守, 具有高度的物种特异性。因此, 16S rRNA 基因测序被广泛用于研究各种疾病状态下的肠道微生物群^[51]。

AP 中肠道微生物群的变化包括机会性病原体(如大肠杆菌/志贺氏菌)的过度表达, 以及有益菌属(如双歧杆菌)的丰度减少^[52]。可推测有益细菌的减少可能会促进微生物在受损的肠道屏障中转运, 从而促进 AP 的进展。另有研究发现包括产生短链脂肪酸的细菌消耗在内的生态失调与肠道屏障受损和 AP 恶化有关^[53]。因此, 肠道微生物组的变化可以作为 AP 的诊断工具。恢复肠道菌群稳态和稳定肠道屏障可能对 AP 患者具有治疗价值^[54]。也表明肠道菌群与 AP 的严重程度之间存在关联^[55]。此外, 在实验性急性胰腺炎中, 施用丁酸梭菌可以调控肠道微生物组的变化从而防治 AP^[56]。以上综合表明了肠道菌群在 AP 治疗中的潜在作用和价值。

5 基于肠道菌群的 AP 治疗

在过去的十年中, 关于 AP 的病理生理学、治疗策略和多学科管理方面都取得了重大进展。约 30% 的患者发生坏死性胰腺炎, 预后差, 死亡率高。大约 80% 的 AP 死亡是由其继发感染引起的, 这可能归因于肠道细菌的肠道易位^[57]。目前相关指南并不提倡在 AP 进程中进行常规抗生素预防, 最近的研究没有发现预防性抗生素在降低 AP 死亡率、不涉及胰腺的感染或手术干预方面的益处, 与成人胰腺坏死伴随感染的数据相互矛盾^[58, 59]。

尽管当前关于 AP 靶向治疗不断改进, 仍有三分之一的成人 AP 患者发展为 MSAP 和/或 MSAP, 伴有 SIRS、器官衰竭和感染风险增加^[60]。肠黏膜屏障可降低感染胰腺坏死的风险, 从而有助于降低死亡风险^[61]。微生物组靶向疗法, 例如改良菌株的基因工程以战胜病原体、选择性营养或益生元补充剂或工程噬菌体, 可以将改变的微生物组引导向健康表型或改变危重病的进程。益生菌提供大量健康益处并支持肠道菌群的稳态。临床试验中应用最广泛的益生菌是乳酸杆菌和双歧杆菌, 它们很容易从人体粪便或肠黏膜中分离出

来。益生元是繁殖益生菌所需的不易消化的食物, 它们刺激健康肠道菌群的生长和活动。合生元是包括益生菌和益生元的营养补充剂^[62]。

临床研究表明合生元在早期 AP 中恢复肠道屏障损伤和降低感染率的能力, 早期肠内营养补充剂乳杆菌 299 和燕麦纤维可显著减少胰腺坏死和手术干预^[63]。另外应用益生元(菊粉、 β -葡聚糖、抗性淀粉和果胶)以及四种乳酸杆菌益生菌制剂治疗 AP 降低了 SIRS 和器官衰竭的发生率, 支持了在 MSAP 中早期使用肠内共生营养的理论^[64]。实验性胰腺炎研究证实了植物乳杆菌能减少微生物易位以及可作为抗菌剂的可能替代品^[65]。由于十二指肠细菌过度生长减少, 通过口服强饲法给予嗜酸乳杆菌、嗜热链球菌和乳酸双歧杆菌的混合物可减少雄性白化病大鼠的胰腺炎、细菌转移到肠外部位和死亡率^[66]。由于十二指肠细菌过度生长减少, 通过口服强饲法给予嗜酸乳杆菌、嗜热链球菌和乳酸双歧杆菌的混合物可减少雄性白化病大鼠的胰腺炎、细菌转移到肠外部位和死亡率, 支持了益生菌在 AP 动物模型中的益处^[67]。另多项研究表明, 含有粪杆菌和双歧杆菌的益生菌的有益作用包括稳定肠道屏障、增加抗炎反应和减弱细菌易位。虽然益生菌对 MSAP 没有显著益处或副作用, 但在未来的研究中当考虑在 AP 中替代益生菌时, 有必要评估益生菌的适当、有效剂量。然而, 在对 AP 患者进行临床试验时, 必须注意防止细菌过度生长^[68]。

总之, 益生菌有助于维持肠道稳态。研究应该改进未来研究的设计, 例如, 通过检测一种特殊的微生物菌株(类型), 标准化治疗的剂量和持续时间, 结合 AP 的标准化疾病进展状态制定治疗方案。

6 总结和展望

肠道菌群在健康和疾病中发挥着重要作用。人体胃肠道中的常驻微生物群会影响宿主的新陈代谢、生理和免疫系统发育。这种细菌群落的破坏会导致胃肠道疾病。正在进行的医学和临床研究已经产生了大量证据, 表明共生微生物群的变化与胰腺疾病的发生之间存在明显的相关性。生化、微生物学和分子生物学方法的应用已经描述了肠道微生物组在健康和疾病中的组成、它们的生态位和生理作用。需要进一步的研究来解释微生物生态失调是不同病理的原因还是影响。

肠黏膜屏障的损伤允许肠道微生物迁移到血液或其他组织和器官, 从而增强或加重 AP。AP 期间肠道菌群常驻物种和丰度的变化与肠黏膜屏障系统的损伤

密切相关。调节肠道菌群以修复肠粘膜屏障并恢复其功能可能对 AP 治疗有用。AP 中肠道微生物群组成的变化包括机会性病原体（如大肠杆菌/志贺氏菌）的过度表达和有益双歧杆菌的显著减少。肠道微生物群的早期失调，尤其是产生小链脂肪酸的细菌的消耗，可能与肠道屏障受损和 AP 严重程度增加有关。

肠道菌群失调的机制和 AP 的病因尚不完全清楚。胃肠道微生物共生与 AP 的关系是进一步研究的途径。益生菌和抗生素与常规治疗（如手术、放疗、化疗和靶向治疗）的同时使用是进一步的研究领域。总之，AP 期间胃肠道稳态的临床意义正在逐步显现。因此，恢复肠道微生物群的稳态和稳定肠道屏障可能是预防 AP 进展的有希望的治疗靶点。

参考文献

- [1] Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine[J]. *Science*, 2005, 307(5717):1915-1920.
- [2] 张成岗. 将肠道"第二大脑"即"菌脑"视为人体解剖结构与功能组成的一部分的必要性[J]. *解剖学杂志*, 2021(S01):17-17.
- [3] Lucas López R, Grande Burgos MJ, Gálvez A, et al. The human gastrointestinal tract and oral microbiota in inflammatory bowel disease: a state of the science review[J]. *APMIS*, 2017,125(1):3-10.
- [4] Schmitt F, Brenner T, Uhle F, et al. Gut microbiome patterns correlate with higher postoperative complication rates after pancreatic surgery[J]. *BMC Microbiol*, 2019,19(1):42.
- [5] 李雪荣, 李晓丽. 肠道菌群与非消化系统疾病关系的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2022,31(01):14-17.
- [6] Wang Y, Yang G, You L, et al. Role of the microbiome in occurrence, development and treatment of pancreatic cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019,18(1):173.
- [7] Akshintala VS, Talukdar R, Singh VK, et al. The Gut Microbiome in Pancreatic Disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019,17(2):290-295.
- [8] Tilg H, Adolph TE. Beyond Digestion: The Pancreas Shapes Intestinal Microbiota and Immunity[J]. *Cell Metab*, 2017,25(3):495-496.
- [9] Silva-Vaz P, Abrantes AM, Castelo-Branco M, et al. Murine Models of Acute Pancreatitis: A Critical Appraisal of Clinical Relevance[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(11).
- [10] Zhu Y, He C, Li X, et al. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice[J]. *J Gastroenterol*, 2019,54(4):347-358.
- [11] Borrello MT, Martin MB, Pin CL. The unfolded protein response: An emerging therapeutic target for pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma.*Pancreatology*. 2022;22(1):148-159.
- [12] 焦芳芳, 张伟, 武云珍. 急重症胰腺炎合并肝损伤患者 IL-10、TGF β 及其 mRNA 水平与肝功能指标的相关性[J]. *肝脏*, 2021,26(09):1027-1030.
- [13] 王文明, 朱贞祥, 程桐花, 等. 中性粒细胞比率联合乳酸脱氢酶对急性胰腺炎严重程度的早期预测价值[J]. *临床急诊杂志*, 2022,23(01):11-14.
- [14] Silva-Vaz P, Abrantes AM, Castelo-Branco M, et al. Multifactorial Scores and Biomarkers of Prognosis of Acute Pancreatitis: Applications to Research and Practice[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(1).
- [15] 申鼎成, 黄耿文. 感染性胰腺坏死的诊治进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2021,30(09):1006-1011.
- [16] Banks P, Bollen T, Dervenis C, et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. *Gut*, 2013, 62(1):102-11.
- [17] Ammori, Basil J. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis.[J]. *Pancreas*, 2003, 26(2):122-129.
- [18] Patel BK, Patel KH, Bhatia M, et al. Gut microbiome in acute pancreatitis: A review based on current literature[J]. *World J Gastroenterol*, 2021,27(30):5019-5036.
- [19] Mikó A, Vigh É, Mátrai P, et al. Computed Tomography Severity Index vs. Other Indices in the Prediction of Severity and Mortality in Acute Pancreatitis: A Predictive Accuracy Meta-analysis[J]. *Front Physiol*, 2019,10:1002.
- [20] Li M, Xing XK, Lu ZH, et al. Comparison of Scoring Systems in Predicting Severity and Prognosis of Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2020,65(4):1206-1211.
- [21] Zhou H, Mei X, He X, et al. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(16):e15275.

- [22] Yang Y, Huang Q, Luo C, et al. MicroRNAs in acute pancreatitis: From pathogenesis to novel diagnosis and therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2020,235(3):1948-1961.
- [23] 甘宇, 李昕, 周文策. 消化道微生物与胰腺癌相关性研究[J]. *中国微生态学杂志*,2022,34(02):246-249.
- [24] 汪洪涛. 肠道微生物与人体健康的关系及其影响因素研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*,2022, 13(01): 175-181.
- [25] 梁仙志, 廖旻晶, 王宏波,等. 肠道微生物群与部分人类疾病的研究进展[J]. *基因组学与应用生物学*,2020, 39(12): 5874-5880.
- [26] 袁方婷, 罗和生. 肠道微生物在消化系统疾病中的研究进展[J]. *医学综述*,2019,25(24):4933-4939.
- [27] Zhu Y, He C, Li X, et al. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice[J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(4):347-358.
- [28] Cen ME, Wang F, Su Y, et al. Gastrointestinal microecology: a crucial and potential target in acute pancreatitis[J]. *Apoptosis*, 2018,23(7-8):377-387.
- [29] 孙娜娜. 急性胰腺炎住院患者早期胃肠功能与疾病进展的相关性[J]. *中国实用医药*,2021,16(03):61-63.
- [30] Clemente Jose C, Julia M, Scher Jose U. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease[J]. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2018,360(jan08 4).
- [31] 陈莹, 侯亚义, 王婷婷. 肠道菌群对CD4+T淋巴细胞分化和稳态影响的研究进展[J]. *江苏大学学报(医学版)*,2020,30(05):376-385.
- [32] 吴宪佳, 张克明. 胃肠道微生物与胰腺癌研究进展[J]. *中华肝胆外科杂志*,2022,28(03):237-240.
- [33] Li XY, He C, Zhu Y, et al. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2020,26(18):2187-2193.
- [34] Tilg H, Adolph TE. Beyond Digestion: The Pancreas Shapes Intestinal Microbiota and Immunity[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(3):495-496.
- [35] 殷诺铭, 曾悦. 重症急性胰腺炎中的肠道免疫与菌群紊乱[J]. *中华胰腺病杂志*, 2021, 21(03):168-172.
- [36] 王燕, 贡丽雅, 王凤姣,等. 益生菌联合肠内营养对结肠癌患者肠黏膜屏障功能及炎症反应的影响[J]. *中国医药导报*,2019,16(14):101-103+108.
- [37] 刘占举, 吴维, 邱骅婧,等. 肠黏膜组织内免疫系统调节异常参与炎症性肠病的发生[J]. *世界华人消化杂志*,2013,21(07):567.
- [38] Thomas RM, Jobin C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020,17(1):53-64.
- [39] 李颖, 麻锦敏. 宏基因组学测序技术在中重症感染中的临床应用专家共识(第一版)[J]. *中华危重病急救医学*,2020,32(05):531-536.
- [40] 石春卫, 陈毅秋, 胡静涛,等. 肠道微生物群对宿主免疫系统发育和功能的调节[J]. *中国免疫学杂志*,2016, 32(10): 1536-1540.
- [41] 黄莹, 彭剑桥, 王宇鹏,等. 肠道菌群失衡与急性胰腺炎易位感染的关系[J]. *中国微生态学杂志*,2019, 31(01): 17-20+24.
- [42] Tsuji Y, Watanabe T, Kudo M, et al. Sensing of commensal organisms by the intracellular sensor NOD1 mediates experimental pancreatitis[J]. *Immunity*, 2012, 37(2): 326-338.
- [43] van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis[J]. *Immunity*, 2021, 54(11): 2450-2464.
- [44] 魏肖,于红刚. 调整肠道微生物群治疗下消化道疾病的方法[J]. *医学综述*,2020,26(12):2333-2337.
- [45] Ahuja M, Schwartz DM, Tandon M, et al. Orai1-Mediated Antimicrobial Secretion from Pancreatic Acini Shapes the Gut Microbiome and Regulates Gut Innate Immunity[J]. *Cell Metab*, 2017,25(3):635-646.
- [46] 郭易楠, 刘瑞霞, 阴赫宏. 肠道菌群在急性胰腺炎发生发展中的作用[J]. *中国医刊*,2019,54(06):592-594.
- [47] Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, et al. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2010,139(3):813-820.
- [48] Tan C, Ling Z, Huang Y, et al. Dysbiosis of Intestinal Microbiota Associated With Inflammation Involved in the Progression of Acute Pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2015, 44(6): 868-875.
- [49] Gerritsen J, Timmerman HM, Fuentes S, et al. Correlation between protection against sepsis by probiotic therapy and stimulation of a novel bacterial phylotype[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2011, 77(21):7749-7756.

- [50] Rychter JW, van Minnen LP, Verheem A, et al. Pretreatment but not treatment with probiotics abolishes mouse intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis[J]. *Surgery*, 2009,145(2):157-167.
- [51] Yu S, Xiong Y, Xu J, et al. Identification of Dysfunctional Gut Microbiota Through Rectal Swab in Patients with Different Severity of Acute Pancreatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2020,65(11):3223-3237.
- [52] 罗旭颖, 王红. 重症急性胰腺炎中肠道免疫功能紊乱的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2009,17(02):169-173.
- [53] 何荣香, 唐红艳, 杨玲, 等. 短链脂肪酸在单胃动物肠道中的生理功能及其作用机制的研究进展[J]. *中国畜牧杂志*, 2020,56(04):1-5.
- [54] Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, et al. Crosstalk between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function[J]. *Cell Host Microbe*, 2015,17(5):662-671.
- [55] Memba R, Duggan SN, Ni Chonchubhair HM, et al. The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: A systematic review[J]. *Pancreatology*, 2017,17(6):867-874.
- [56] Pan LL, Niu W, Fang X, et al. Clostridium butyricum Strains Suppress Experimental Acute Pancreatitis by Maintaining Intestinal Homeostasis[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019:e1801419.
- [57] 谭超超, 王衡新. 益生菌对大鼠急性胰腺炎肠道细菌易位感染的调控作用及机制[J]. *新疆医科大学学报*, 2021,44(08):897-901.
- [58] Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis[J]. *Pancreatology*, 2013,13(4 Suppl 2):e1-15.
- [59] 刘世洲, 田彦璋. 重症急性胰腺炎合并胰周感染性坏死外科治疗的研究进展[J]. *医学综述*, 2019,25(09): 1772-1775+1781.
- [60] Hegazi RA, DeWitt T. Enteral nutrition and immune modulation of acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(43):16101-16105.
- [61] 李雪洋, 祝荫. 肠道菌群失衡在急性胰腺炎肠黏膜屏障损伤中的作用[J]. *中国实用内科杂志*, 2021,41(01): 14-17.
- [62] 臧凯丽, 江岩, 孙勇, 等. 益生菌剂调整肠道疾病人群菌群结构丰度水平的研究[J]. *食品科学*, 2018, 39(13): 133-143.
- [63] Pan LL, Li J, Shamon M, et al. Recent Advances on Nutrition in Treatment of Acute Pancreatitis[J]. *Front Immunol*, 2017,8:762.
- [64] Oláh A, Belágyi T, Pótó L, et al. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study[J]. *Hepatogastroenterology*, 2007,54(74):590-594.
- [65] Mangiante G, Colucci G, Canepari P, et al. Lactobacillus plantarum reduces infection of pancreatic necrosis in experimental acute pancreatitis[J]. *Dig Surg*, 2001, 18(1): 47-50.
- [66] Akyol S, Mas MR, Comert B, et al. The effect of antibiotic and probiotic combination therapy on secondary pancreatic infections and oxidative stress parameters in experimental acute necrotizing pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2003,26(4):363-367.
- [67] Muftuoglu MA, Isikgor S, Tosun S, et al. Effects of probiotics on the severity of experimental acute pancreatitis[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2006,60(4):464-468.
- [68] 田亚针, 张晨曦, 杨涛, 等. 益生菌和粪菌移植调节炎症性肠病的研究进展[J]. *食品科学*, 2021,42(19):250-259.
- [69] 赵美琪, 王婧, 崔乃玲, 等. 短链脂肪酸与肠道疾病关系的研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2020, 22(09): 105-108.

收稿日期: 2022年7月19日

出刊日期: 2022年9月2日

引用本文: 梁国强, 朱慧, 章一凡, 肠道菌群与急性胰腺炎相关性研究进展[J]. *国际临床研究杂志*, 2022, 6(7): 16-22
DOI: 10.12208/j.ijcr.20220297

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS