

拷贝/反应,说明荧光定量 PCR 较之其他检测方法,如免疫组化和普通 PCR,在敏感度方面具有很强的优势。此外,针对 HSV-2 嗜神经潜伏的特点,检测样本需要从实验动物组织特别是从神经节中提取,因此优化组织提取 DNA 或总 RNA 方法也是实验成败的关键。

本研究建立的实时荧光定量 PCR 检测方法可用于定量检测个位数痕量 HSV-2 病毒 DNA,具有高敏感度。这一方法将为后续针对神经节潜伏的痕量病毒的抗病毒药物或治疗性疫苗的疗效评价提供科学依据。

参考文献

- 1 Looker KJ, Magaret AS, Turner KM, *et al.* Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1):e114989
- 2 Cunningham AL, Diefenbach RJ, Miranda-Saksena M, *et al.* The cycle of human herpes simplex virus infection: virus transport and immune control [J]. *J Infect Dis*, 2006, 194(Suppl):S11-S18
- 3 Brown ZA, Sklke S, Zeh J, *et al.* The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(8):509-515
- 4 Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, *et al.* Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era [J]. *Pediatrics*, 2001, 108(2):223-229
- 5 Thurman AR, Doncel GF. Herpes simplex virus and HIV: Genital infection synergy and novel approaches to dual prevention [J]. *Int J STD Aids*, 2012, 23(9):613-619
- 6 Thomas F, Elguero E, Brodeur J, *et al.* Herpes simplex virus type 2 and cancer: a medical geography approach [J]. *Infection Genetics and Evolution*, 2011, 1239-1242
- 7 傅婷,陈勇,洪艳,等.壳聚糖季铵盐(HTCC)载 HSV-2 型 DNA 疫苗 pgD 诱导小鼠免疫应答的初步研究[J].*中国卫生检验杂志*, 2012, 22(2):205-207
- 8 De Jong M, de Witte L, Taylor ME, *et al.* Herpes simplex virus type 2 enhances HIV-1 susceptibility by affecting langerhans cell function [J]. *J Immunol*, 2010, 185(3):1633-1641
- 9 Todd J, Riedner G, Maboko L, *et al.* Effect of genital herpes on cervicovaginal HIV shedding in women co-infected with HIV AND HSV-2 in Tanzania[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e59037
- 10 Lingappa JR, Baeten JM, Wald A, *et al.* Daily acyclovir for HIV-1 disease progression in people dually infected with HIV-1 and herpes simplex virus type 2: a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 375(9717):824-833
- 11 Kim SH, Lee SG, Kim SH, *et al.* Relapsed herpes simplex virus encephalitis after epilepsy surgery [J]. *J Epilepsy Res*, 2013, 3(1):28-31
- 12 Koros C, Ioannidis A, Acquaviva T, *et al.* HSV1 and 2 detection in the CSF of multiple sclerosis patients by real-time PCR [J]. *In Vivo*, 2014, 28(6):1201-1205
- 13 Dumitrascu OM, Mott KR, Ghiasi H. A comparative study of experimental mouse models of central nervous system demyelination [J]. *Gene Ther*, 2014, 21(6):599-608
- 14 Mancuso R, Baglio F, Agostini S, *et al.* Relationship between herpes simplex virus-1-specific antibody titers and cortical brain damage in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment [J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6(285):1-8
- 15 Paul S, Khanapur S, Boersma W, *et al.* Cerebral adenosine A₂ receptors are upregulated in rodent encephalitis [J]. *Neuroimage*, 2014, 15(92):83-89

(收稿日期:2015-03-11)

(修回日期:2015-04-01)

粪菌移植在小鼠实验性结肠炎中的疗效研究

姬盼盼 周中银 李 巍 操寄望 罗和生

摘要 目的 观察粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)对葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的小鼠结肠炎的影响,探讨 FMT 对结肠炎的治疗作用和可能机制。**方法** 将小鼠分为 4 组:正常对照组、DSS 组、美沙拉嗪(又叫 5-氨基水杨酸, 5-aminosalicylic acid, 5-ASA)组、FMT 组。除正常对照组外,其余 3 组小鼠连续饮用 3% DSS 水 7 天,建立急性溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)模型,同时 DSS 组、5-ASA 组及 FMT 组于实验第 1、3、5、7 天分别给予 0.5% 羧甲基纤维素钠(Carboxymethylcellulose sodium, CMC-Na)、5-ASA 及粪菌液灌肠。每天观察各组疾病活动指数(disease activity index, DAI),于实验第 8 天处死小鼠,测量结肠长度,检测结肠组织中中性粒细胞髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活力,肿瘤坏死因子- α

基金项目:湖北省科技厅基金资助项目(2013BKB013)

作者单位:430060 武汉大学人民医院消化内科

通讯作者:周中银,主任医师,电子信箱:zhouhu0425@163.com

(tumor necrosis factor - alpha, TNF - α)、白介素 1 β (interleukin - 1 beta, IL - 1 β)、白介素 10(interleukin - 10, IL - 10)的含量。结果 与模型组相比,FMT可改善小鼠结肠组织炎症程度,降低 MPO 活力($P < 0.05$),减少组织 TNF - α 、IL - 1 β 的含量($P < 0.05$),升高 IL - 10 的含量($P < 0.05$)。结论 FMT 对小鼠实验性结肠炎有治疗效果,可能通过重建肠道菌群,调节肠道 T 细胞免疫稳态来发挥治疗作用。

关键词 粪菌移植 肠道共生菌 溃疡性结肠炎 免疫稳态

中图分类号 R574.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.02.015

Effect of Fecal Bacteria Transplantation on Experimental Colitis in Mice. Ji Panpan, Zhou Zhongyin, Li Kui, et al. Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To investigate the effect of fecal microbiota transplantation on acute inflammatory response in murine dextran sulfate sodium (DSS) - induced colitis, and its possible mechanism. **Methods** Mice were divided into four groups: normal control, DSS, 5 - ASA and FMT. The mice in groups DSS, 5 - ASA and FMT were orally administered with 3% DSS(w/v) solution for 7 days to induce colitis. At day 1, 3, 5 and 7 days, the mice in groups DSS, 5 - ASA and FMT were respectively given 0.5% Carboxymethylcellulose sodium, 5 - ASA suspension and fecal suspension by enema. Disease activity index(DAI) of every mouse was calculated every day. All mice were sacrificed at day 8 and the length of each colon was measured. The myeloperoxidase (MPO) activity and the content of TNF - α , IL - 1 β and IL - 10 of inflamed colon of each group were measured. **Results** Compared with DSS group, FMT ameliorated inflammation severity of UC in mice accompanied by decreased MPO activity ($P < 0.05$), reduced TNF - α , IL - 1 β levels ($P < 0.05$) and increased IL - 10 level($P < 0.05$) in colon tissue. **Conclusion** FMT showed a therapeutic effect on experimental colitis in mice. It was completed probably by reshaping intestinal flora, regulating intestinal T cell immunity homeostasis.

Key words Fecal microbiota transplantation; Intestinal symbiotic flora; Ulcerative colitis; Immunity homeostasis

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD),包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),是一种发生于胃肠道的慢性复发性疾病。虽然其病因及发病机制尚未完全阐明,但肠道共生菌及菌群紊乱在 IBD 发病机制中的重要作用已受到广泛关注^[1]。大量研究表明,IBD 患者肠道内优势菌或抗炎菌(如厚壁杆菌门、乳酸杆菌及拟杆菌门等)减少,肠球菌门及变形杆菌门等有害菌增加,肠道内微生物多样性明显降低^[2]。DSS 诱导的小鼠实验性 UC 模型中同样存在与人类 IBD 相似的肠道菌群紊乱^[3]。因此,调节肠道菌群紊乱,恢复宿主与肠道微生物之间的稳态成为治疗 IBD 的一个新方向。

近年来,粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)迅速发展,引起全世界的广泛关注。FMT 是指将健康供体肠道内功能菌群通过一定的途径移植到受体消化道内,重建受体肠道菌群从而治疗疾病^[4]。虽然大量临床试验已经证实 FMT 是一种治疗复发性难辨梭菌感染的安全、有效方法,但其治疗 IBD 的研究仍仅限于部分病例报告及系列研究,且其具体抗炎机制尚不明确^[5]。FMT 的动物模型,因其多种变量的可控制性,是临床研究 FMT 疗效必要的补充。

材料与方法

1. 实验动物:小鼠:32 只野生型 8 周龄 SPF 级 BALB/c 小鼠,雌雄各半,平均体重 21.0 ± 3.0 g;FMT 供体鼠:SD 大鼠 3 只(健康雌性野生型,体重 $200 \sim 220$ g)及 C57/BL6 小鼠 3 只(8 周龄,健康雌性野生型),均购自武汉大学实验动物中心,饲养于武汉大学口腔医院 SPF 级动物房,实验开始前适应性饲养 1 周,保持室温 $20 \pm 2^\circ\text{C}$,相对湿度 $50\% \pm 10\%$,人工光照时间 12h/d。

2. 试剂:葡聚糖硫酸钠(DSS, MW: 36000 - 50000,美国 MP BIO 公司);美沙拉嗪又叫 5 - 氨基水杨酸(5 - ASA,玛雅试剂有限公司);羧甲基纤维素钠(CMC - Na,国药集团化学试剂有限公司);大便潜血测定试剂盒(南京建成生物工程研究所);髓过氧化物酶(MPO)活力测定试剂盒(南京建成生物工程研究所);TNF - α 、IL - 1 β 及 IL - 10 ELISA 试剂盒(欣博盛生物科技有限公司);BCA 蛋白定量试剂盒(谷歌生物科技有限公司)。

3. 实验方法:(1)药品配制:5 - ASA 混悬液的制备:5 - 氨基水杨酸加入 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液中,漩涡震荡器震荡混匀制成 20mg/ml 混悬液后备用,每次灌肠前混匀。粪菌液的制备(参照 Hamilton 等^[6]的方法,并加以调整):SD 大鼠及 C57BL/6 小鼠分别麻醉后脱颈椎处死,取 6 只供体鼠的盲肠内容

物,称重后集中于洁净离心管中,每克内容物加入3ml 羧甲基纤维素钠溶液,冰上搅拌并漩涡混匀,5000g 离心 20min,取上清液, - 80℃ 冻存,备用。

(2)小鼠灌肠方法:腹腔注射 4% 水合氯醛(10 μ l/g 体重)至轻度麻醉。俯卧位,将内径 2mm 塑胶软管表面涂抹石蜡油后经小鼠肛门轻轻插入结肠,至软管顶端距离肛门约 4cm,使小鼠倒立,缓缓注入粪菌液 200 μ l,拔出软管,棉签按压肛门部,执鼠尾使小鼠保持倒立姿态 1min 后,放回笼中。(3)动物分组与处理:采用数字表法将小鼠随机分为 4 组,每组 8 只,即正常组;DSS 组;5 - ASA 组;FMT 组。从实验第 1 天起,除正常组外,其余 3 组给予 3% DSS 自由饮用 7 天,诱导急性 UC 模型,DSS 水每日更换。且分别于实验第 1、3、5、7 天模型组给予 0.5% CMC - Na 溶液 200 μ l 灌肠,5 - ASA 组给予 5 - ASA(100mg/kg)混悬液灌肠,FMT 组给予粪菌液 200 μ l 灌肠。正常组正常饮食饮水。实验第 8 天,麻醉后脱颈椎处死小鼠,解剖腹腔,分离结肠并测量长度。沿肠系膜纵轴剪开肠腔,冰 PBS 冲洗干净后,每只小鼠于相同部位留取 3 部分组织,其中约 0.4cm 左右病变肠段,经 4% 多聚甲醛固定,石蜡包埋,切片,HE 染色。其余两部分结肠组织迅速置于液氮中然后转入 - 80℃ 冰箱保存,用于生化检测。(4)观察指标:每日观察小鼠进食、活动等一般情况及体重、粪便性状、粪便隐血情况,计算(disease activity index, DAI)积分。DAI 评分:体重未下降计 0 分,下降 1% ~ 5% 计 1 分;下降 5% ~ 10% 计 2 分;下降 10% ~ 15% 计 3 分;下降 > 15% 计 4 分。大便正常(成形大便)计 0 分;大便松散(不黏附于肛门的糊状、半成形大便)计 2 分;稀便(可黏附于肛门的稀水样便)计 4 分。未见大便隐血和肉眼血便计 0 分;大便隐血阳性计 2 分;肉眼血便计 4 分。将以上 3 项计分相加,得出每只小鼠的疾病活动指数(DAI),评估结肠炎严重程度^[7]。组织学损伤程度用炎症、病变深度、隐窝破坏评分与病变范围评分的乘积表示。取平均值作为结肠组织学损伤计分^[8]。(5)结肠组织 MPO 活力测定:准确称取组织重量,加入一定量匀浆介质,匀浆机充分冰上匀浆,制成 5% 匀浆液,其余步骤按试剂盒说明进行操作。(6)ELISA 检测 TNF - α 、IL - 1 β 、IL - 10:准确称量组织,按重量体积比 1:9 加入预冷 PBS,冰上充分匀浆,并行超声破碎。最后匀浆液于 4℃ 10000g 离心 5min,取上清液分别按试剂盒说明检测各细胞因子含量。

4. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计软件进行分

析,所有数据均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示。多组数据间的比较采用单因素方差分析(ANOVA),多组间多重比较采用 LSD 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组小鼠结肠长度改变:DSS 组、5 - ASA 组、FMT 组结肠长度均缩短,与正常组相比差异有统计学意义($P < 0.05$);FMT 组结肠平均长度大于模型组,且差异有统计学意义($P < 0.05$);5 - ASA 组与 FMT 组结肠长度相比,差异无统计学意义($P > 0.05$, 表 1)。

表 1 各组小鼠结肠长度、体重总减轻量及组织学评分

组别	结肠长度(cm)	体重总减轻量(g)	组织学评分
正常对照组	8.99 \pm 0.54*	-0.60 \pm 0.21*	0.12 \pm 0.15*
DSS 组	6.50 \pm 0.53	2.68 \pm 0.25	3.36 \pm 0.23
5 - ASA 组	7.11 \pm 0.52	1.24 \pm 0.37	2.69 \pm 0.31
FMT 组	7.03 \pm 0.38 [#]	1.53 \pm 0.29 [#]	2.94 \pm 0.40 [#]

与 DSS 组、5 - ASA 组、FMT 组相比,* $P < 0.05$; 与 DSS 组相比,[#] $P < 0.05$

2. 各组小鼠体重变化:实验前各组小鼠体重差异无统计学意义($P > 0.05$)。DSS 组、5 - ASA 组、FMT 组小鼠体重均明显下降,体重总减轻量(实验前与实验后差值)与正常组相比差异有统计学意义($P < 0.05$);DSS 组与 FMT 组相比,FMT 治疗后体重下降值减少,且差异有统计学意义($P < 0.05$, 表 1)。

3. 各组小鼠 DAI 记分:经 FMT 治疗后,小鼠体重减轻程度、大便性状及隐血状况较 DSS 组均有所改善,DAI 评分低于 DSS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但 DAI 评分高于 5 - ASA 组,差异无统计学意义($P > 0.05$)。实验第 3 较第 2 天 DAI 稍下降,可能原因为实验第 2 天未进行灌肠应激操作,经 24h 休息饮食后体重稍有升高,详见图 1。

4. 各组小鼠组织学损伤评分:DSS 组、5 - ASA 组及 FMT 组结肠黏膜上皮细胞广泛缺失,腺体不完整,炎性细胞广泛浸润,呈典型炎症反应改变,组织学评分较正常对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$);FMT 治疗后 DAI 评分较 DSS 组下降($P < 0.05$),但不及 5 - ASA 下降明显($P > 0.05$, 表 1, 图 2)。

5. 结肠 MPO 活力、TNF - α 、IL - 1 β 及 IL - 10 水平:DSS 组、5 - ASA 组、FMT 组 MPO 活力、TNF - α 、IL - 1 β 水平均较正常组明显增高($P < 0.05$),而

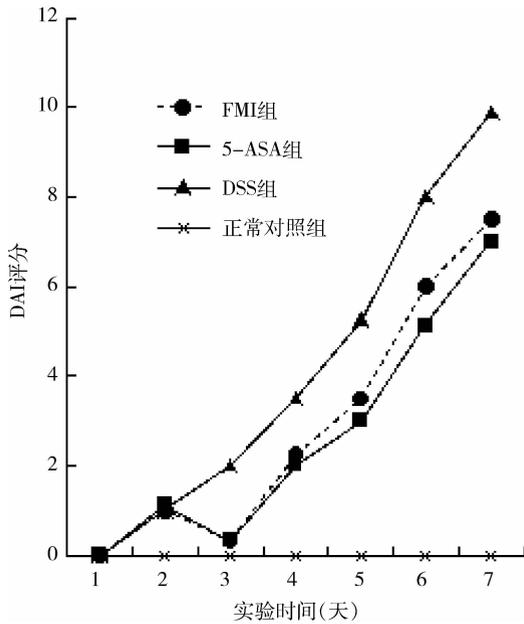


图1 实验各组小鼠 DAI 评分

IL-10 低于正常组 ($P < 0.05$) ; FMT 组 MPO 活力、TNF- α 、IL-1 β 均低于 DSS 组, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$) , 而 IL-10 高于 DSS 组 ($P < 0.05$, 表 2)。

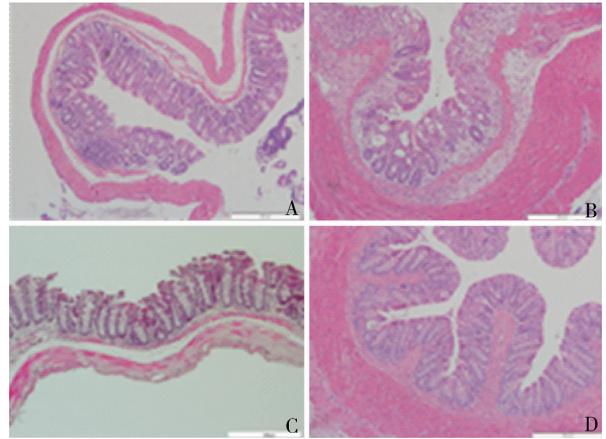


图2 各组小鼠结肠组织 HE 染色图 (×10)

A. FMT 组; B. 5-ASA 组; C. DSS 组; D. 正常对照组

表2 各组小鼠结肠组织 MPO 活力、TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 水平

组别	MPO 活力 (U/g protein)	TNF- α (pg/mg protein)	IL-1 β (pg/mg protein)	IL-10 (pg/mg protein)
正常对照组	2.94 ± 0.57*	71.03 ± 9.97*	159.77 ± 12.38*	222.60 ± 9.52*
DSS 组	10.66 ± 0.72	200.75 ± 7.64	428.51 ± 16.72	63.53 ± 5.18
5-ASA 组	5.65 ± 0.52	129.27 ± 7.38	298.26 ± 25.06	169.46 ± 9.27
FMT 组	6.81 ± 0.46 [#]	143.28 ± 7.42 [#]	365.86 ± 24.88 [#]	160.21 ± 12.25 [#]

与 DSS 组、5-ASA 组、FMT 组相比, * $P < 0.05$; 与 DSS 组相比, [#] $P < 0.05$

讨 论

本实验采用 3% DSS 诱导小鼠急性 UC 模型, 初步研究 FMT 在动物 UC 模型中减轻肠道炎症的效果。研究发现 FMT 治疗后小鼠一般情况, 体重下降, 大便潜血, 结肠长度变化及肠黏膜损伤较模型组小鼠有所改善。结肠组织中 MPO 活力下降, 炎性因子 TNF- α 、IL-1 β 的含量减少, 而免疫调节因子 IL-10 含量增加, 但仍不及美沙拉嗪疗效显著。

无菌小鼠在 DSS 诱导下更易形成实验性 UC, 而接受健康野生型小鼠的粪菌移植后这种现象得以扭转, 表明肠道共生菌在某种程度上可减慢 DSS 诱导的 UC 的形成^[9]。此外, 越来越多的研究表明, Th1/Th17 和 Foxp3+ 调节性 T 细胞 (T_{reg}) 之间数量及功能的失衡可造成肠道免疫功能紊乱, 引起免疫病理损伤, 形成 IBD^[10]。肠道内 Th1 细胞主要分泌 IFN- γ 、TNF- α 等促炎细胞因子; 而 Th17 细胞, 一种新发现的 T 细胞亚群, 主要分泌促炎细胞因子 IL-17; T_{reg} 细胞可分泌抑炎因子 IL-10, 在 IBD 中起保护作用^[11]。宿主-肠道微生物与免疫系统之间的共生平衡状态

一旦打破, 炎症性疾病如 IBD 便会形成。肠道菌群失调诱发的基因易感个体内过强的免疫应答导致肠道炎症的发生。有研究表明, 在动物模型中 FMT 能重建肠道菌群构成^[12]。近来, 许多研究致力于揭示何种或哪些共生菌抑制炎症及其相关机制。

现已发现肠道某些特定共生菌及其代谢产物可促进哺乳动物 Th 细胞与 T_{reg} 细胞之间免疫平衡, 从而预防和治疗 IBD。脆弱拟杆菌及其产生的多聚糖 A (PSA) 通过刺激 T_{reg} 细胞产生 IL-10, 抑制实验性 IBD 动物肠道内中性粒细胞浸润, 减少致炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-23 的释放^[13]。梭菌属群 IV 和 XVa 中的产孢子厚壁菌门也被证实通过诱导 T_{reg} 细胞减轻 DSS 诱导的小鼠 UC^[14]。柔嫩梭菌可减轻 TNBS 诱导的结肠炎。此外, 肠道共生菌发酵产物短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFA) 可调节结肠内 T_{reg} 细胞的内环境稳态, 是微生物群抗炎的另一机制^[15]。在本研究中, 不同品系健康老鼠的粪菌液通过灌肠移植入另一品系实验性 UC 小鼠肠道内, 在一定程度上重建菌群多样性, 各种微生物群及其相关代谢产物可

能通过调节肠黏膜 T_{reg} 细胞与 Th 细胞之间的免疫稳态,促进抗炎细胞因子 IL-10 的分泌,抑制促炎细胞因子 TNF-α、IL-1β、IL-17 等的分泌,达到减轻肠道炎症,修复肠黏膜屏障的功能。

本实验采用经下消化道灌肠方式 FMT,显示了一定的治疗效果。但仍存在下列亟待解决的问题:① FMT 后具体何种微生物或特异性代谢物发挥抗炎效应;②肠道菌群失调是 IBD 的病因还是结果;③何种移植方法最佳;④最有效粪菌液黏稠度及移植体积的确定等。随着 16S rRNA 基因检测技术及肠道微生物宏基因组研究的开展,利用 FMT 动物模型研究其治疗 IBD 的相关机制,生产用于个体化治疗的微生态制剂,将为 IBD 的临床治疗带来曙光。

参考文献

- 1 Goto Y, Kurashima Y, Kiyono H. The gut microbiota and inflammatory bowel disease[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2015,27(4):388-396
- 2 Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment[J]. *Genome Biol*, 2012,13(9):R79
- 3 Wohlgemuth S, Haller D, Blaut M, et al. Reduced microbial diversity and high numbers of one single Escherichia coli strain in the intestine of colitic mice[J]. *Environ Microbiol*, 2009,11(6):1562-1571
- 4 Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation[J]. *Gastroenterology*, 2013,145(5):946-953
- 5 Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, et al. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013,108(4):500-508

- 6 Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, et al. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent Clostridium difficile infection[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012,107(5):761-767
- 7 Cooper HS, Murthy SN, Shah RS, et al. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis[J]. *Lab Invest*, 1993,69(2):238-249
- 8 Murano M, Maemura K, Hirata I, et al. Therapeutic effect of intracolonic administered nuclear factor kappa B (p65) antisense oligonucleotide on mouse dextran sulphate sodium (DSS)-induced colitis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2000,120(1):51-58
- 9 Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43[J]. *Nature*, 2009,461(7268):1282-1286
- 10 Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease[J]. *Nature*, 2011, 474(7351):298-306
- 11 Shale M, Schiering C, Powrie F. CD4⁺ T-cell subsets in intestinal inflammation[J]. *Immunol Rev*, 2013, 252(1):164-182
- 12 Manichanh C, Reeder J, Gibert P, et al. Reshaping the gut microbiome with bacterial transplantation and antibiotic intake[J]. *Genome Research*, 2010, 20(10):1411-1419
- 13 Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease[J]. *Nature*, 2008, 453(7195):620-625
- 14 Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species[J]. *Science*, 2011, 331(6015):337-341
- 15 Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis[J]. *Science*, 2013, 341(6145):569-573

(收稿日期:2015-06-10)

(修回日期:2015-07-21)

新疆乌鲁木齐维、汉族碘营养水平与甲状腺结节的相关研究

郭艳英 王惠丽 马福慧 王新玲 艾合买提江·吐呼提 木尼拉·阿不都乃依木
热孜万古丽·乌斯曼 赵红丽 邢淑清

摘要 **目的** 探讨新疆乌鲁木齐维汉族碘营养状况、甲状腺结节流行情况及碘营养与甲状腺结节的相关性。**方法** 对乌鲁木齐地区 2251 名社区居民,其中维吾尔族 804 例,汉族 1031 例成人进行体格检查及问卷调查,测定尿碘,进行甲状腺 B 超检查。**结果** ① 1835 例尿碘中位数是 133.41μg/L,碘缺乏 594 例(32.37%),碘适量 788 例(42.94%),碘超足量 265 例

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2013211A105);新疆乌鲁木齐市天山区科学技术计划项目(20120101)

作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院内分泌科

通讯作者:王新玲,电子邮箱:wangxinling@medmail.com.cn