

DOI:10.13350/j.cjpb.240911

• 论著 •

补充维生素 D 对炎症肠病患者肠道微生物群的稳态分析^{*}

申洋^{1,2}, 李昌平^{1**}

(1. 西南医科大学附属医院消化内科, 四川德阳 618000; 2. 德阳市人民医院消化内科)

【摘要】 目的 探讨补充维生素 D 对炎症肠病 (IBD) 患者肠道微生物群的影响, 以揭示维生素 D 通过调节肠道微生物群落可能对 IBD 治疗产生的潜在影响。 **方法** 本研究为前瞻性队列研究, 共纳入 60 名 IBD 患者, 随机分为常规治疗组和补充维生素 D 组 (每组 30 人)。采集 2 组患者在治疗前 (T0) 和治疗 12 周后 (T1) 的粪便样本, 通过 16S rRNA 基因测序分析治疗前后肠道微生物组成。微生物组学分析 2 组患者肠道菌群的 α 多样性和 β 多样性, 同时通过 LEfSe 分析确定显著富集的微生物类群。 **结果** 治疗后 (T1), 补充维生素 D 组的 Chao1 指数和 Shannon 指数显示肠道微生物多样性得到保持 (Chao1: T0 = 104.05 ± 8.35, T1 = 97.22 ± 9.28; Shannon: T0 = 2.05 ± 0.23, T1 = 1.92 ± 0.27), 而常规治疗组的多样性显著下降 (Chao1: T0 = 102.62 ± 10.82, T1 = 78.84 ± 10.94; Shannon: T0 = 1.95 ± 0.19, T1 = 1.61 ± 0.20)。PCoA 分析显示两组间在治疗后肠道微生物群落结构存在显著差异。LEfSe 分析结果显示, 补充维生素 D 组中 *Lactobacillus reuteri*、*Bifidobacterium longum*、*E. coli*、*f_Bacteroidaceae unclassified*、*f_Lachnospiraceae unclassified*、*f_Ruminococcaceae unclassified*、*f_Veillonellaceae unclassified* 和 *g_Prevotella unclassified* 的丰度显著提高。 **结论** 补充维生素 D 组在维持肠道微生物多样性和稳定性方面表现出显著的改善, 同时补充维生素 D 显著影响了特定肠道微生物的丰度, 这些微生物已知与维生素 D 的代谢及其他重要的宿主代谢途径有关。

【关键词】 炎症肠病; 维生素 D 补充; 肠道菌群; 16S rRNA 基因测序; 微生物组学

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)09-1047-06

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Sep.; 19(9):1047-1052.]

Homeostatic analysis of the intestinal microbiota in patients with inflammatory bowel disease by vitamin D supplementation

SHEN Yang^{1,2}, LI Changping¹ (1. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Deyang, Sichuan 618000, China; 2. Department of Gastroenterology, Deyang People's Hospital) ^{***}

【Abstract】 Objective To explore the effect of vitamin D supplementation on the intestinal microbiota of patients with inflammatory bowel disease (IBD) to reveal the potential impact that vitamin D may have on the treatment of IBD by regulating the intestinal microbial community. **Methods** A prospective cohort study was carried out. A total of 60 IBD patients were included and randomly divided into a conventional treatment group and a vitamin D supplementation group (30 people in each group). Fecal samples were collected from patients in the two groups before treatment (T0) and after 12 weeks of treatment (T1), and the intestinal microbial composition before and after treatment was analyzed by 16S rRNA gene sequencing. Microbiome analysis analyzed the alpha diversity and beta diversity of the intestinal flora of the two groups of patients, and identified significantly enriched microbial groups through LEfSe analysis. **Results** After treatment (T1), the Chao1 index and Shannon index of the vitamin D supplement group showed that the intestinal microbial diversity was maintained (Chao1: T0 = 104.05 ± 8.35, T1 = 97.22 ± 9.28; Shannon: T0 = 2.05 ± 0.23, T1 = 1.92 ± 0.27), while the diversity of the conventional treatment group decreased significantly (Chao1: T0 = 102.62 ± 10.82, T1 = 78.84 ± 10.94; Shannon: T0 = 1.95 ± 0.19, T1 = 1.61 ± 0.20). PCoA analysis showed significant differences in gut microbial community structure after treatment between the two groups. LEfSe analysis results showed that the abundance of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium longum*, *Escherichia coli*, *f_Bacteroidaceae unclassified*, *f_Lachnospiraceae unclassified*, *f_Ruminococcaceae unclassified*, *f_Veillonellaceae unclassified* and *g_Prevotella unclassified* was significantly increased in the vitamin D supplemented group. **Conclusion** The vitamin D supplementation group showed

* **【基金项目】** 德阳市科技计划项目 (重点研发) (No. 2020SZZ077)。

** **【通讯作者】** 李昌平, E-mail: 3122611@qq.com

【作者简介】 申 洋 (1984-), 女, 四川德阳人, 本科, 副主任医师, 主要从事炎症性肠病与幽门螺杆菌相关研究。
E-mail: ssyy211314@126.com

significant improvement in maintaining intestinal microbial diversity and stability. At the same time, vitamin D supplementation significantly affected the abundance of specific intestinal microorganisms, which are known to be involved in the metabolism of vitamin D and other factors. Important host metabolic pathways.

【Keywords】 inflammatory bowel disease; vitamin D supplementation; intestinal flora; 16S rRNA gene sequencing; microbiomics

炎性肠病(Inflammatory Bowel Disease, IBD)是一组以慢性肠道炎症为特征的疾病,主要包括克罗恩病(Crohn's Disease, CD)和溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)。这些疾病不仅对患者的生活质量产生显著的负面影响^[1-2],而且与多种并发症相关,包括肠外症状和增加的结肠癌风险^[3-4]。全球范围内,IBD的发病率和患病率正在逐渐上升^[5-7],这使得寻找有效的治疗策略变得更加迫切。

肠道微生物在IBD的发病机制中扮演着核心角色^[8-11]。肠道微生物群是一个极其复杂的生态系统,与宿主的营养吸收、代谢和免疫功能密切相关。研究表明,IBD患者中肠道微生物的失调可能是导致或加剧肠道炎症的关键因素^[12-13]。这种失调表现为有益菌数量的减少和潜在致病菌数量的增加,进一步破坏了肠道的稳态平衡^[14-15]。

维生素D不仅是一种重要的营养素,同时也是一种关键的免疫调节剂,它的不足与多种自身免疫疾病的发生密切相关,包括IBD。维生素D通过其受体(Vitamin D Receptor, VDR)在多种细胞类型中表达,参与调节免疫细胞的功能,包括抗炎和促炎细胞的活性^[16-17]。此外,维生素D对维持肠黏膜屏障的完整性和功能起着至关重要的作用,这在防止肠道病原体侵入和减少不必要的免疫激活中非常重要。许多证据表明维生素D可能通过调节肠道微生物组成来发挥其免疫调节作用^[18-19]。维生素D的补充已被显示能够改变肠道微生物群落的结构,从而可能对IBD的疾病活动度产生影响。尽管这方面的研究尚处于初步阶段,但已有数据支持维生素D对肠道微生物平衡具有潜在的调节作用^[20-21]。

鉴于肠道微生物的重要性以及维生素D在调节免疫反应中的角色,本研究旨在深入探讨补充维生素D对IBD患者肠道微生物组成和功能的影响。通过对IBD患者进行维生素D补充前后的肠道微生物组成的详细分析,期望揭示维生素D如何通过调节肠道微生物来影响炎症过程,进一步探索其作为治疗IBD潜在手段的有效性。

对象和方法

1 研究对象

本研究为前瞻性队列研究,于2023年6月1日至

2023年11月31日纳入60名被诊断为炎性肠病(IBD)的患者。参与者通过随机分配方式被分为2组:常规治疗组和补充维生素D组(补充VitD组),每组30人。所有参与者均未在研究开始前3个月内接受过任何形式的维生素D补充治疗或改变其常规治疗计划。纳入标准:年龄18~65岁,近3个月内未改变IBD治疗方案,且符合IBD的诊断标准。排除标准:怀孕或哺乳期女性,有严重并发症(如活动期肠梗阻、肠穿孔等)的患者,以及有维生素D代谢疾病(如甲状旁腺功能亢进)的患者。常规治疗包括了根据患者具体病情采用的氨基水杨酸盐、皮质类固醇和免疫调节剂等药物;补充VitD组的患者除了接受常规治疗外,还额外接受了维生素D补充。各组患者的常规治疗药物和维生素D剂量方案见表1。所有参与者在研究开始前均通过书面形式提供了知情同意。

表1 患者的常规治疗药物和维生素D剂量情况
Table 1 Routine therapeutic drugs and vitamin D dosage of patients

药物类型	常规治疗组 (n=30)	补充 VitD 组 (n=30)
氨基水杨酸盐	每天2次,每次2 g	每天2次,每次2 g
皮质类固醇	每天1次,每次40 mg	每天1次,每次40 mg
免疫调节剂	每天1次,每次50 mg	每天1次,每次50 mg
维生素D(VitD)	未服用	每天1次,每次1000 IU

本研究得到了单位伦理委员会的批准,且遵守《赫尔辛基宣言》的相关规定。

2 样本采集

在研究开始前(T0)和治疗后12周(T1),对所有参与者进行了粪便样本采集,用于后续16S rRNA基因测序分析肠道微生物组成。指导患者使用无菌采样工具后,采集的样本于24 h内送至实验室处理,冷冻存储在-80℃直至DNA提取。

3 16S rRNA 基因测序

本研究采用16S rRNA基因测序技术评估和比较2组炎性肠病(IBD)患者的肠道微生物组成。此技术专门针对细菌的16S rRNA基因,能够识别和量化肠道中的微生物多样性和丰度。首先使用QIAamp DNA Microbiome Kit(Qiagen,德国)提取DNA。随后特异性地扩增细菌的16S rRNA基因的V3-V4区域,使用通用引物对进行PCR扩增。扩增产物经纯化后,使用Illumina MiSeq平台进行高通量测序。测序

数据经过质量控制后使用专门的生物信息学工具进行操作分类单元(Operational taxonomic units, OTU)聚类,随后通过比对已知的微生物 16S rRNA 数据库进行物种注释。最终,计算各样本的微生物多样性指数和物种丰度。

4 统计分析

本研究统计分析使用 R 语言(版本 4.3.0)进行。使用独立样本 *t* 检验或 Mann-Whitney U 检验(非正态分布数据)比较两组间的连续变量,分类变量使用卡方检验或 Fisher 精确检验。对于组内治疗前后时间比较,采用配对 *t* 检验或 Wilcoxon 符号秩检验(非正态分布数据)。采用 vegan 包进行 α 多样性和 β 多样性分析, α 多样性(Chao1 和 Shannon 指数)通过单样本多样性指数计算, β 多样性(群落间相似性)使用 Bray-Curtis 距离进行评估。采用 lefser 包进行 LEfSe 分析,确定在两组间显著富集的微生物类群。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 一般资料

2 组患者在正式治疗前的人口统计学情况见表 2。对常规治疗组和补充 VitD 组的患者在年龄、性别比例、炎性肠病类型、病程、体重指数(Body mass index, BMI)、吸烟及药物史等临床特征差异均无统计学意义($P < 0.05$)。结果表明在研究开始时,2 组患者在基线人口统计学和临床特征上相匹配,为后续分析提供了均衡的基线条件。

表 2 患者的基线人口统计学特征

Table 2 Baseline demographic characteristics of patients				
特征	常规治疗组 (n=30)	补充 VitD 组 (n=30)	P	统计值
年龄(岁)	19~64 (35.76±11.42)	19~63 (34.85±10.98)	0.674	<i>t</i> =0.421
性别(男/女)	15(50.00%)/ 15(50.00%)	16(53.30%)/ 14(46.70%)	0.748	$\chi^2=0.112$
IBD 类型			0.789	$\chi^2=0.072$
克罗恩病	12 (40.00%)	11 (36.70%)		
溃疡性结肠炎	18 (60.00%)	19 (63.30%)		
病程(年)	5.32±3.45	5.21±3.30	0.881	<i>t</i> =0.151
体重指数 (BMI, kg/m ²)	24.88±4.12	24.57±4.01	0.720	<i>t</i> =0.362
吸烟	6 (20.00%)	5 (16.70%)	0.712	$\chi^2=0.104$
药物史				
氨基水杨酸盐	18(60.00%)	17(56.70%)	0.749	$\chi^2=0.121$
皮质类固醇	12(40.00%)	13(43.30%)	0.783	$\chi^2=0.054$
免疫调节剂	6(20.00%)	7(23.30%)	0.725	$\chi^2=0.082$
生物制剂	4(13.30%)	5(16.70%)	0.678	$\chi^2=0.151$

2 肠道菌群微生物多样性分析

本研究使用 Chao1 指数和 Shannon 指数作为 α

多样性指标,对比治疗前后(T0 和 T1)两组患者的肠道菌群多样性变化(见图 1、表 3)。Chao1 指数主要反映菌群的丰富度。在治疗前(T0),常规治疗组的 Chao1 指数与补充 VitD 组相比差异无统计学意义(102.62±10.82 vs 104.05±8.35, $P < 0.05$)。在治疗后(T1),常规治疗组的 Chao1 指数显著下降至 78.84±10.94,而补充 VitD 组则较为稳定(97.22±9.28),两组间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。在组内比较中,常规治疗组的 Chao1 指数显著下降($P < 0.05$),而补充 VitD 组内变化不显著($P < 0.05$)。Shannon 指数评估的是菌群的多样性和均匀度。治疗前,常规治疗组的 Shannon 指数与补充 VitD 组相比差异无统计学意义(1.95±0.19 vs 2.05±0.23, $P > 0.05$)。治疗后,常规治疗组的 Shannon 指数降低至 1.61±0.20,而补充 VitD 组减少较少(1.92±0.27),两组间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。在组内变化上,常规治疗组的下降显著($P < 0.001$),补充 VitD 组的变化则不显著($P > 0.05$)。

表 3 患者肠道菌群治疗前后 α 多样性比较

Table 3 Comparison of alpha diversity of gut microbiota pre- and post-treatment			
	常规治疗组 (n=30)	补充 VitD 组 (n=30)	<i>P</i> _{between}
Chao1 指数			
T0	102.62±10.82	104.05±8.35	0.533
T1	78.84±10.94	97.22±9.28	<0.05
<i>P</i> _{within}	<0.05	0.331	/
Shannon 指数			
T0	1.95±0.19	2.05±0.23	0.472
T1	1.61±0.20	1.92±0.27	0.004
<i>P</i> _{within}	<0.05	0.362	/

本研究采用 PCoA 分析评估患者肠道菌群群落的 β 多样性。基于 Bray-Curtis 距离,如图 2 所示,在经过 12 周的治疗后,所有 2 组患者肠道菌群的微生物群落结构与治疗前相比存在明显差异(T1 vs T0),同时,在治疗后(T1),常规治疗组和补充 VitD 组患者的肠道菌群结构亦存在明显差异。此外,在治疗前(T0),所有 2 组患者的肠道微生物并未发现明显差异。

3 肠道菌群微生物群落结构分析

在治疗前(T0),2 组肠道菌群共有的 Top10 优势属 (Genus) 为 *Faecalibacterium*、*Escherichia*、*Roseburia*、*Bacteroides*、*Ruminococcus*、*Enterococcus*、*Fusobacterium*、*Clostridium*、*Streptococcus* 和 *Akkermansia*(图 3),各菌属的占比在 2 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

常规治疗组的患者治疗前后 Top10 门水平(Phylum)肠道菌群丰度占比见图 4A。与治疗前(T0)相比,治疗后(T1)肠道菌群中 *Pasteurellaceae*

($9.55\% \pm 1.41\%$ vs $6.21\% \pm 1.64\%$)、*Veillonellaceae* ($8.78\% \pm 1.01\%$ vs $6.21\% \pm 1.24\%$)、*Fusobacterium* ($5.25\% \pm 1.50\%$ vs $3.90\% \pm 1.77\%$)、*Ruminococcus* ($8.19\% \pm 1.83\%$ vs $3.71\% \pm 2.41\%$)和 *Bifidobacteria* ($8.73\% \pm 2.45\%$ vs $6.72\% \pm 1.50\%$)的丰度占比显著上升,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表 4)。补充 VitD 组的患者治疗前后 Top10 门水平(Phylum)肠道菌群丰度占比见图 4B。与治疗前(T0)相比,患者治疗 12 周(T1)的 Top10 各优势菌落的占比均无统计学差异($P > 0.05$,表 5)。

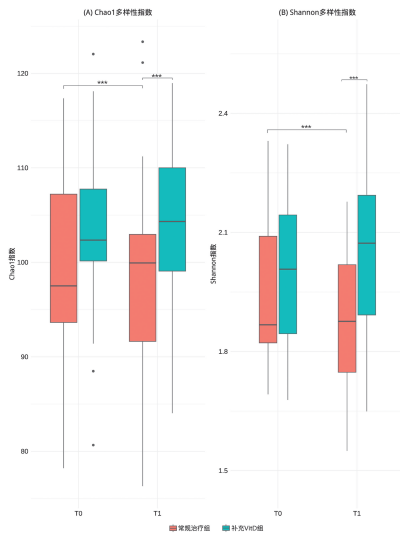


图 1 不同时间点常规治疗组和补充 VitD 组患者肠道菌群的 α 多样性指数比较
Fig.1 Comparison of the alpha diversity index of the intestinal flora of patients in the conventional treatment and VitD supplementation groups at different time points



图 2 PCoA 分析比较不同时间点常规治疗组和补充 VitD 组患者肠道菌群的 β 多样性
Fig.2 PCoA analysis to compare the beta diversity of the intestinal flora of patients in the conventional treatment and VitD supplementation groups at different time points

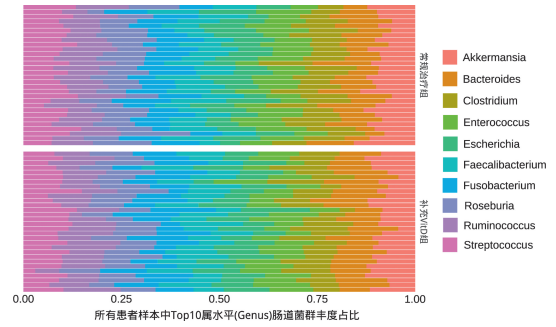


图 3 常规治疗组和补充 VitD 组共有的 Top10 属水平(Genus)优势肠道菌群占比
Fig.3 Percentage of Top10 genus-level (Genus) dominant intestinal flora shared by the conventional treatment and VitD supplementation groups

表 4 常规治疗组治疗前后 Top10 门水平(Phylum)肠道菌群丰度比较
Table 4 Comparison of intestinal flora abundance at the top 10 phylum level in the conventional treatment group pre- and post-treatment

微生物种类	平均丰度占比(%)		<i>t</i>	<i>P</i>
	治疗前(T0)	治疗后(T1)		
<i>Pasteurellaceae</i>	6.21 ± 1.64	9.55 ± 1.41	6.327	< 0.05
<i>Veillonellaceae</i>	6.51 ± 1.24	8.78 ± 1.01	2.951	0.015
<i>Fusobacterium</i>	3.90 ± 1.77	5.25 ± 1.50	2.531	0.018
<i>Ruminococcus</i>	3.71 ± 2.41	8.19 ± 1.83	2.715	0.009
<i>Bifidobacteria</i>	6.72 ± 1.50	8.73 ± 2.45	2.461	0.022
<i>Faecalibacterium</i>	3.03 ± 1.17	2.23 ± 1.45	-0.792	0.431
<i>Bacteroides</i>	3.13 ± 2.55	3.25 ± 2.90	0.046	0.963
<i>Roseburia</i>	3.03 ± 2.14	2.38 ± 1.80	0.076	0.938
<i>Akkermansia</i>	2.80 ± 1.04	2.57 ± 1.46	0.900	0.371
其他	60.95 ± 1.55	49.09 ± 1.95	0.926	0.358

表 5 补充 VitD 组治疗前后 Top10 门水平(Phylum)肠道菌群丰度比较
Table 5 Comparison of intestinal flora abundance at the top 10 phylum level in the VitD supplement group pre- and post-treatment

微生物种类	平均丰度占比(%)		<i>t</i>	<i>P</i>
	治疗前(T0)	治疗后(T1)		
<i>Faecalibacterium</i>	9.55 ± 1.78	8.21 ± 2.83	0.926	0.358
<i>Escherichia</i>	8.78 ± 1.96	7.51 ± 1.99	-0.752	0.461
<i>Roseburia</i>	5.25 ± 1.56	5.9 ± 2.33	1.203	0.234
<i>Bacteroides</i>	8.19 ± 1.13	6.71 ± 1.62	0.994	0.324
<i>Ruminococcus</i>	8.73 ± 1.3	7.72 ± 1.35	-0.353	0.724
<i>Akkermansia</i>	2.23 ± 2.31	3.03 ± 3	-0.607	0.545
<i>Fusobacterium</i>	3.25 ± 2.48	3.13 ± 2.9	0.503	0.621
<i>Clostridium</i>	2.38 ± 1.49	3.03 ± 1.25	1.202	0.244
<i>Streptococcus</i>	2.57 ± 1.48	2.8 ± 1.81	0.253	0.804
其他	49.09 ± 1.2	51.95 ± 2.85	0.052	0.963

4 治疗后(T1)组间差异微生物分析

LEfSe 分析结果见图 5,2 组患者在治疗 12 周后(T1),与常规治疗组相比,补充 VitD 组的 *Lactobacillus reuteri*、*Bifidobacterium longum*、*Escherichia coli*、*f_Bacteroidaceae unclassified*、*f_Lachnospiraceae unclassified*、*f_Ruminococcaceae unclassified*、*f_Veillonellaceae unclassified* 和 *g_Prevotella unclassified* 的丰度显著升高;而在常规治疗组中,*f_Clostridiaceae unclassified*、*g*

Faecalibacterium 和 *unclassified f_Erysipelotrichaceae unclassified* 的丰度显著升高(图 6)。

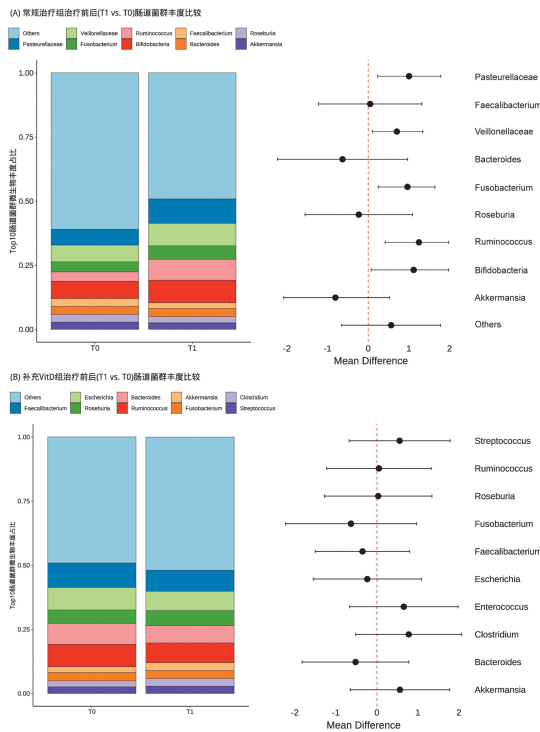
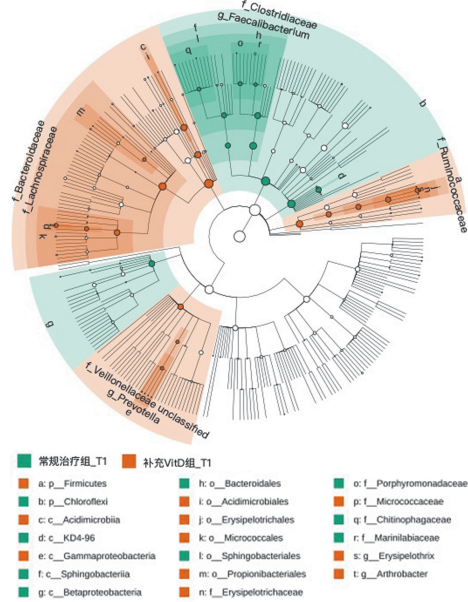


图 4 常规治疗组(A)和补充 VitD 组(B)治疗前后的门水平 (Phylum)Top10 优势群落对比
Fig. 4 Phylum Top 10 Dominant Communities Before and After Treatment in Routine Treatment Group(A) and VitD Supplemental Group(B)



自中心向外周的放射状圆环表示微生物的分类级别,节点大小表示物种的相对丰度,节点的颜色对应常规治疗组和补充 VitD 组。

图 5 常规治疗组和补充 VitD 组在治疗 12 周后(T1)的 LDA 效应大小分析 Cladogram 图
Fig. 5 Cladogram of LDA effect size analysis after 12 weeks of treatment (T1) in the conventional treatment and VitD supplementation groups

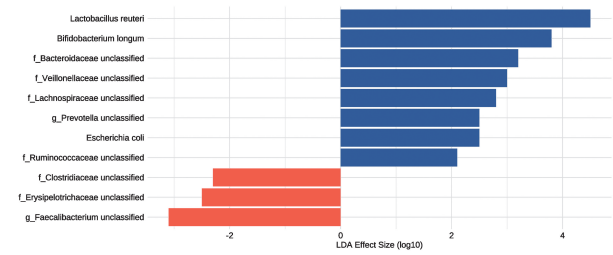


图 6 常规治疗组和补充 VitD 组在治疗 12 周后(T1)的肠道菌群 LEfSe 分析(LAD>2.0 且 P<0.05)
Fig. 6 LEfSe analysis of intestinal flora after 12 weeks of treatment (T1) in the conventional treatment group and the VitD supplementation group (LAD>2.0 and P<0.05)

讨 论

本研究详细分析了补充维生素 D 对 IBD 患者肠道微生物群落结构和功能的影响,结果显示,与常规治疗组相比,补充维生素 D 组在维持肠道微生物多样性和稳定性方面表现出显著的改善,同时研究发现补充维生素 D 显著影响了特定肠道微生物的丰度,这些微生物已知与维生素 D 的代谢及其他重要的宿主代谢途径有关。

本研究中,补充维生素 D 组在治疗后的肠道微生物丰富度(Chao1 指数)和多样性(Shannon 指数)均较为稳定,而常规治疗组的这些指标显著下降。这可能表明维生素 D 在维护肠道微生物群落的稳定性中扮演重要角色。维生素 D 通过其受体 VDR 影响肠道上皮细胞的功能,可能促进有益微生物的生长或抑制有害微生物的增长,进而帮助维持肠道微生物的平衡。这与之前的研究一致,其中指出维生素 D 能够通过调节肠道黏膜屏障和免疫反应来影响微生物群落结构^[22-23]。

LEfSe 分析结果显示,补充维生素 D 组在治疗后的肠道微生物中, *Lactobacillus reuteri* 和 *Bifidobacterium longum* 等有益菌的丰度显著升高,这些菌种已知具有抗炎和增强肠道屏障功能的作用^[24-25]。 *Lactobacillus reuteri* 已被研究显示能够影响宿主的维生素代谢^[26],而 *Bifidobacterium longum* 作为肠道微生物的一部分,可能通过其代谢活动间接影响维生素 D 的功能,进一步影响免疫调节和炎症反应^[27]。此外, *Escherichia coli* 和其他未分类的 *Bacteroidaceae* 和 *Lachnospiraceae* 的丰度也在补充维生素 D 组中升高,提示维生素 D 可能通过调节这些微生物的平衡来发挥其抗炎作用。此外,维生素 D 的抗炎作用可能与其对特定炎症相关微生物群的调节直接相关。例如,通过增加 *Lactobacillus reuteri* 和 *Bifidobacterium longum* 的丰度,可能有助于减少肠道中的炎症反应,因为这些菌群能够产生短链脂肪酸等代谢产物,这些代谢产物已被证明具有调节免疫反

应和增强肠道屏障功能的作用^[28]。

虽然本研究揭示了补充维生素 D 对 IBD 患者肠道微生物群落的正面影响,但仍存在一些限制。例如,研究样本量较小,可能影响结果的统计力。此外,本研究没有对患者的维生素 D 水平进行长期跟踪,无法确定补充维生素 D 后维生素 D 水平的持续变化对肠道微生物的长期影响。未来的研究应考虑使用更大的样本量,并进行长期随访以更全面地评估维生素 D 补充对 IBD 患者肠道微生物群落的影响。此外,研究应该进一步探讨补充维生素 D 与传统 IBD 治疗方法(如免疫调节剂和生物制剂)的协同效应,以及这种协同作用如何影响患者的临床结局。通过深入了解维生素 D 与肠道微生物之间的相互作用,可以为开发更为个性化和靶向的 IBD 治疗策略提供科学依据。

综上所述,补充维生素 D 可能通过多种机制影响肠道微生物群落,这些发现为维生素 D 在 IBD 治疗中的潜在应用提供了重要的生物学基础。未来的研究应进一步探讨这些机制及其在临床上的应用潜力,以全面评估维生素 D 作为 IBD 治疗策略的有效性和安全性,这将为 IBD 患者提供更多的治疗选择,有望改善患者的生活质量和长期健康状况。

【参考文献】

- [1] D'Alessio S, Ungaro F, Noviello D, et al. Revisiting fibrosis in inflammatory bowel disease: the gut thickens [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(3): 169-184.
- [2] Bisgaard TH, Allin KH, Keefer L, et al. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(11): 717-726.
- [3] 巩家慧,孔令斌,张帆. 肠道微生物介导的色氨酸代谢与肠粘膜屏障研究进展[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(9): 1110-1113.
- [4] 金怀亮,张建华. 1990-2017 年中国人群炎性肠病发病率及患病率变化趋势[J]. *湖北医药学院学报*, 2021, 40(2): 187-189, 196.
- [5] Park J, Cheon JH. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease across Asia [J]. *Yonsei Med J*, 2021, 62(2): 99-108.
- [6] Agrawal M, Jess T. Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world [J]. *United European Gastroenterol J*, 2022, 10(10): 1113-1120.
- [7] Barberio B, Zamani M, Black CJ, et al. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(5): 359-370.
- [8] 李云,肖倩倩,赵娟妮,等. 肠道菌群与引起炎性肠病的相关机制研究进展[J/OL]. *医学研究杂志*, [2024-07-06]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5453.R.20220822.1147.002.html>.
- [9] 毕玉晶,杨瑞馥. 肠道微生物群研究的测序与培养组学方法[J]. *中华炎性肠病杂志(中英文)*, 2019, 3(3): 189-193.
- [10] Sugihara K, Kamada N. Diet-microbiota interactions in inflammatory bowel disease [J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1533.
- [11] Zhou J, Li M, Chen Q, et al. Programmable probiotics modulate inflammation and gut microbiota for inflammatory bowel disease treatment after effective oral delivery [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3432.
- [12] Zheng M, Han R, Yuan Y, et al. The role of Akkermansia muciniphila in inflammatory bowel disease: Current knowledge and perspectives [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1089600.
- [13] Kotla NG, Rochev Y. IBD disease-modifying therapies: insights from emerging therapeutics [J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29(3): 241-253.
- [14] Zhang XF, Guan XX, Tang YJ, et al. Clinical effects and gut microbiota changes of using probiotics, prebiotics or synbiotics in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60(5): 2855-2875.
- [15] Mehta RS, Mayers JR, Zhang Y, et al. Gut microbial metabolism of 5-ASA diminishes its clinical efficacy in inflammatory bowel disease [J]. *Nat Med*, 2023, 29(3): 700-709.
- [16] Carlberg C. Vitamin d and its target genes [J]. *Nutrients*, 2022, 14(7): 1354.
- [17] Rochel N. Vitamin D and its receptor from a structural perspective [J]. *Nutrients*, 2022, 14(14): 2847.
- [18] Akimbekov NS, Digel I, Sherelkhan DK, et al. Vitamin D and the host-gut microbiome: A brief overview [J]. *Acta Histochem Cytochem*, 2020, 53(3): 33-42.
- [19] Hamza FN, Daher S, Fakhoury HMA, et al. Immunomodulatory Properties of Vitamin D in the Intestinal and Respiratory Systems [J]. *Nutrients*, 2023, 15(7): 1696.
- [20] Yamamoto EA, Jorgensen TN. Relationships between vitamin D, gut microbiome, and systemic autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 3141.
- [21] Pham H, Waterhouse M, Rahman S, et al. The effect of vitamin D supplementation on the gut microbiome in older Australians-Results from analyses of the D-Health Trial [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2221429.
- [22] Guo Y, Li Y, Tang Z, et al. Compromised NHE8 expression is responsible for vitamin D-deficiency induced intestinal barrier dysfunction [J]. *Nutrients*, 2023, 15(22): 4834.
- [23] 荀锋,杨嘉诚,王宏刚. 维生素 D 在炎性肠病中作用的研究进展 [J]. *肠外与肠内营养*, 2023, 30(2): 121-125.
- [24] Cao F, Jin L, Gao Y, et al. Artificial-enzymes-armed *Bifidobacterium longum* probiotics for alleviating intestinal inflammation and microbiota dysbiosis [J]. *Nat Nanotechnol*, 2023, 18(6): 617-627.
- [25] Lin Z, Wu J, Wang J, et al. Dietary *Lactobacillus reuteri* prevent from inflammation mediated apoptosis of liver via improving intestinal microbiota and bile acid metabolism [J]. *Food Chem*, 2023, 404(Pt B): 134643.
- [26] Wang Q, He Y, Li X, et al. *Lactobacillus reuteri* CCFM8631 alleviates hypercholesterolaemia caused by the paigen atherogenic diet by regulating the gut microbiota [J]. *Nutrients*, 2022, 14(6): 1272.
- [27] Huang FC, Huang SC. The Cooperation of *Bifidobacterium longum* and Active Vitamin D3 on Innate Immunity in *Salmonella Colitis Mice* via Vitamin D Receptor [J]. *Microorganisms*, 2021, 9(9): 1804.
- [28] Ikeda T, Nishida A, Yamano M, et al. Short-chain fatty acid receptors and gut microbiota as therapeutic targets in metabolic, immune, and neurological diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 239: 108273.

【收稿日期】 2024-04-23 【修回日期】 2024-07-11