

• 循证医学 •

具核梭杆菌感染对炎症性肠病患者病情进展影响的 meta 分析*

吕 红¹, 古 清², 张江国^{3△}

(1. 深圳市前海蛇口自贸区医院消化内科, 广东 深圳 518052; 2. 深圳市前海蛇口自贸区医院院感科, 广东 深圳 581052; 3. 深圳市第三人民医院消化内科, 广东 深圳 581112)

[摘 要] **目的** 通过 meta 分析明确具核梭杆菌(Fn)感染是否会加重炎症性肠病(IBD)患者病情并增加其治疗难度。**方法** 计算机检索 PubMed、MEDLINE、EMBASE、Web of Science、万方医学网、中国知网等数据库, 时限为 1988 年 1 月至 2022 年 6 月。通过纳入及排除标准进行筛选文献及提取资料。采用 STA-TA12.0 软件进行 meta 分析。**结果** 共纳入病例对照研究文献 6 篇。与未感染患者比较, Fn 感染 IBD 患者临床炎症活动度明显加重、需要手术治疗者明显增加, 差异均有统计学意义[优势比(*OR*)=4.13、3.90, 95%可信区间(95%*CI*):2.08~8.23、1.22~12.45]; Fn 感染 IBD 患者年龄、性别、炎症部位、临床进程、难治性与未感染患者比较, 差异均无统计学意义(*OR*=0.76、1.51、1.59、1.94、1.80, 95%*CI*:0.39~1.50、0.86~2.64、0.90~2.80、0.41~9.09、0.07~49.84)。采用逐一排除方法进行敏感性分析, 临床活动度 *OR* 结果稳定。**结论** Fn 感染可能会导致 IBD 患者病情加重, 并导致需要手术治疗的风险明显增加, IBD 患者如合并 Fn 感染可能需要使用抗生素治疗, 但尚有待于更多前瞻性研究进一步证实。

[关键词] 具核梭杆菌; 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.14.020 **中图法分类号:**R574

文章编号:1009-5519(2023)14-2438-05 **文献标识码:**A

Influence of *Fusobacterium nucleatum* infection on the progression of inflammatory bowel disease: A meta analysis*

LV Hong¹, GU Qing², ZHANG Jiangguo^{3△}

(1. Department of Gastroenterology, Shenzhen Qianhai Shekou Free Trade Zone Hospital, Shenzhen, Guangdong 518052, China; 2. Department of Hospital-Acquired Infection Control, Shenzhen Qianhai Shekou Free Trade Zone Hospital, Shenzhen, Guangdong 581052, China; 3. Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 581112, China)

[Abstract] **Objective** To determine whether *Fusobacterium nucleatum*(Fn) infection will aggravate the condition of patients with inflammatory bowel disease(IBD) and make it more difficult to treat them by meta analysis. **Methods** PubMed, MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Wanfang database and China National Knowledge Infrastructure and other databases were searched by computer, the time limit was from January 1988 to June 2022. The inclusion and exclusion criteria were used to screen literatures and extract data. Meta analysis was performed by stata 12.0 software. **Results** A total of six case-control studies were included. Compared with the uninfected patients, the clinical inflammatory activity of IBD patients with Fn infection was significantly increased, and the number of patients required surgical treatment was also significantly increased, with statistical significance [odds ratio(*OR*)=4.13, 3.90, 95% confidence interval(95%*CI*):2.08—8.23, 1.22—12.45]. Compared with uninfected patients, there were no significant differences in age, gender, inflammatory site, clinical progress and refractory of IBD patients with Fn infection(*OR*=0.76, 1.51, 1.59, 1.94, 1.80; 95%*CI*:0.39—1.50, 0.86—2.64, 0.90—2.80, 0.41—9.09, 0.07—49.84). One by one exclusion method was used for sensitivity analysis, and the *OR* value of clinical activity was stable. **Conclusion** Fn infection may

* 基金项目: 广东省深圳市南山区技术研发和创意设计项目专项资金教育(卫生)科技基金支持一般项目(2020026); 广东省深圳市第三人民医院院内课题(G2022129)。

作者简介: 吕红(1966—), 本科, 副主任医师, 主要从事消化道疾病诊治及科研工作。 △ 通信作者, E-mail: 277100916@qq.com。

aggravate the condition of patients with IBD, and increase the risk of surgical treatment obviously. The IBD patients with Fn infection may need antibiotic treatment. These results need to be further confirmed by more prospective studies.

[Key words] Fusobacterium nucleatum; Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Meta analysis

肠道微生物群参与了炎症性肠病 (IBD), 如溃疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病的发生、发展和病情进展^[1]。具核梭杆菌 (Fn) 是一种革兰阴性菌, 是人类口腔的正常组成部分, 最初发现其在牙周疾病中具有重要作用, 其黏附素可介导与非生物表面、宿主细胞或其他微生物的结合, 近期研究发现, 其不仅参与了牙周炎、肝脓肿、口腔癌和大肠癌的发展和进展, 更重要的是可引起 UC 及克罗恩病的发生、发展^[2-5]。来自 IBD 患者炎症活检组织的 Fn 的侵袭性明显高于从健康者肠道分离的菌株且可损害 IBD 患者结直肠运动功能^[6-7]。近期有研究发现, Fn 感染与 UC 非激素依赖型、非难治性、非重症型有关^[8], 其他研究则发现, Fn 感染会导致 UC 患者肠道上皮细胞死亡、上调半胱天冬酶募集结构域 3 (CARD3) 表达、分泌 γ 干扰素等引起 UC 炎症加重和复发^[7,9-10], Fn 脂多糖也可通过上调 CARD3 表达而加重克罗恩病患者肠道炎症和破坏肠道屏障功能^[11]。但 Fn 在 IBD 疾病临床进展中的作用目前仍不确定, 因此, 本研究通过 meta 分析以明确 Fn 感染在 IBD 临床发生、发展中的作用, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象 将 PubMed、MEDLINE、EMBASE、Web of Science、万方医学网、中国知网等数据库中有关 Fn 感染对 IBD 患者病情进展影响的队列研究或病例对照的文献作为研究对象。

1.1.2 纳入标准 (1) 已发表的有关 Fn 与 IBD 关系的文献; (2) IBD 患者均经活检或手术取病理组织检查确诊; (3) 文献中有明确的 IBD 纳入标准; (4) 队列研究或病例对照; (5) 提供了 Fn 阳性、Fn 阴性、优势比 (OR)、相对危险度 (RR)、危害比 (HR)、95% 可信区间 (95% CI) 等原始数据。

1.1.3 排除标准 (1) 基础及动物研究; (2) 会议、摘要、综述及信息不全的文献; (3) 无对照组的文献; (4) 未提供相关数据的文献; (5) 重复发表的文献。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 以 “Fusobacterium nucleatum (Fn)、ulcerative colitis、Crohn's disease、inflammatory bowel disease、clinical course、clinical activity、re-

fractory” 为英文检索词检索 PubMed、MEDLINE、EMBASE、Web of Science 等数据库。以 “具核梭杆菌、溃疡性结肠炎、克罗恩病、炎症性肠病、临床病程、临床炎症活动度、难治性” 为中文检索词检索万方医学网、中国知网等数据库。检索时限均从 1988 年 1 月至 2022 年 6 月。

1.2.2 文献质量评价与资料提取 根据纽卡斯卡-渥太华质量评价表 (NOS) 评价文献质量, 共 9 分, 总分大于或等于 5 分为可靠。由 2 名研究人员使用统一的表格提取数据及相关资料, 遇有分歧由第 3 位研究人员协调解决。提取的文献资料主要包括发表年份、第一作者名、样本量、国家、性别、研究类型、疾病纳入标准、研究年限等。

1.3 统计学处理 应用 STATA12.0 统计软件进行数据分析, 效应量为各研究的 OR 及 95% CI。各纳入研究异质性检验采用 Cochrane Q 检验, 计算 I^2 值。若研究间无统计学异质性 ($I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.10$), 选择固定效应模型进行 meta 分析; 若存在统计学异质性 ($I^2 > 50\%$, $P < 0.10$) 选择随机效应模型进行 meta 分析。通过敏感性分析探讨异质性来源。运用 Begg、Egger 检验评估发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 共获得文献 124 篇, 浏览文题及摘要后获得文献 42 篇, 阅读全文后获得文献 16 篇, 进一步筛查数据后纳入文献 6 篇^[6,8-12], 均为病例对照研究, 发表年限为 2011—2022 年。文献筛选流程见图 1。

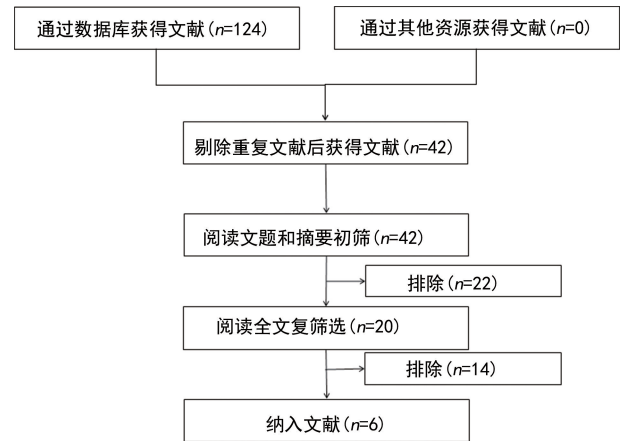


图 1 文献筛选流程

2.2 文献基本特征及质量 6 篇文献基本特征见表 1。其中 4 项研究(4 份数据)有关 Fn 与 UC 临床进展,2 项研究(2 份数据)有关 Fn 与克罗恩病临床进展。研究人群主要分布于中国、日本及加拿大。6 篇文献均根据国际疾病分类诊断为 UC 和克罗恩病。所有文献中 IBD 的诊断均依据病理组织学检查报告。

6 篇文献 NOS 评分均大于 5.0 分。

2.3 meta 分析结果 Fn 感染 IBD 患者年龄、性别、炎症部位、临床进程、难治性与未感染患者比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);Fn 感染 IBD 患者临床炎症活动度、需要手术治疗者较未感染组明显增加,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2、图 2。

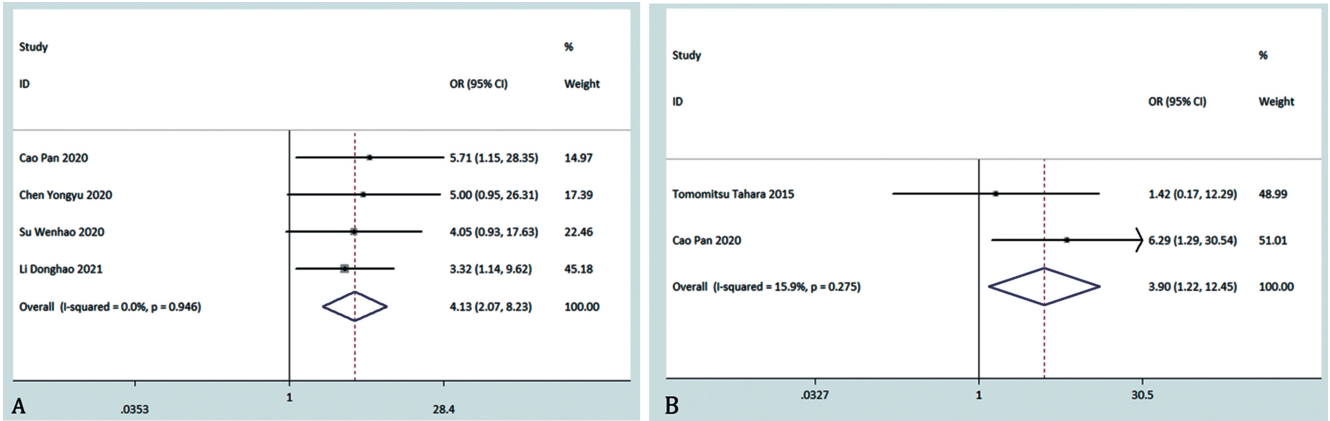
表 1 纳入研究基本特征及质量

文献来源	年份	样本量(<i>n</i>)	国家	研究类型	研究年限(年)	疾病纳入标准	NOS 评分
STRAUSS 等 ^[6]	2011	17	加拿大	病例对照	—	克罗恩病	6.5
TAHARA 等 ^[8]	2015	163	日本	病例对照	—	溃疡性结肠炎	7.0
CAO 等 ^[11]	2020	33	中国	病例对照	2	克罗恩病	7.0
CHEN 等 ^[10]	2020	56	中国	病例对照	1.92	溃疡性结肠炎	7.0
SU 等 ^[9]	2020	44	中国	病例对照	1.92	溃疡性结肠炎	7.0
LI 等 ^[12]	2021	100	中国	病例对照	5	溃疡性结肠炎	7.0

注:—表示无数据。

表 2 meta 分析结果

项目	文献数(篇)	病例数(<i>n</i>)	OR	95%CI	<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)	效应模型
年龄	4	150	0.76	0.39~1.50	0.43	0	固定
性别	5	250	1.51	0.86~2.64	0.15	0	固定
炎症部位	4	357	1.59	0.90~2.80	0.11	8.80	固定
临床进程	4	285	1.94	0.41~9.09	0.40	62.20	随机
临床炎症活动度	4	223	4.13	2.08~8.23	0.00	0.00	固定
需要手术治疗	2	195	3.90	1.22~12.45	0.02	15.90	固定
难治性	2	218	1.80	0.07~49.84	0.73	79.60	随机



注:A 为临床炎症活动度;B 为需要手术治疗。

图 2 Fn 感染和未感染 IBD 患者临床炎症活动度、需要手术治疗 meta 分析

2.4 敏感性 临床进程和难治性研究间存在统计学异质性($I^2=62.20\%$ 、 79.60%),采用随机效应模型进行 meta 分析,未发现明显差异。见表 2。4 篇文献 Fn 感染 IBD 患者临床炎症活动度明显增加($OR=3.82$ 、 3.95 、 4.14 、 4.82 , $95\%CI:1.78\sim8.21$ 、 $1.85\sim8.45$ 、 $1.89\sim9.04$ 、 $1.94\sim11.93$, $P<0.05$),采用逐一

排除方法进行敏感性分析不影响结果的稳定性。见图 3。表明定量合并分析结果较为稳定、可靠。

2.5 发表偏倚 Fn 感染 IBD 患者各分析指标的漏斗图基本对称,表明 meta 分析结果稳定性较好。以临床炎症活动度结果为例,纳入的 4 篇文献基本位于 $95\%CI$ 内且分布较为对称,Begg、Egger 检验均提示

不存在发表偏倚($P=0.308, 0.357$)。

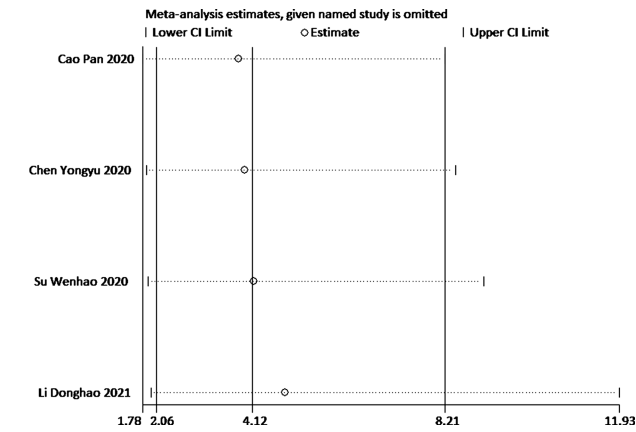


图 3 敏感性分析结果

3 讨 论

肠道微生物群中的 Fn 参与了 IBD 的发生、发展和发病。克罗恩病和 UC 患者结肠组织 Fn 的丰度明显增加,且 Fn 浸润肠道上皮的数量与结肠炎临床活动度和严重程度均有关^[6,8,13]。尽管有研究表明,Fn 感染与 IBD 的临床表现和临床进展有关,但相关的研究结果仍有不一致之处,如有研究发现,Fn 感染与 UC 非激素依赖型、非难治性、非重症型有关^[8],其他研究则发现,Fn 感染导致 UC 患者炎症加重和复发^[7,9-10]。Fn 脂多糖可加重克罗恩病患者肠道炎症和破坏肠道屏障功能^[11]。因此,本研究通过纳入相关的病例对照研究进行 meta 分析,探讨了 Fn 感染与 IBD 患者临床进展之间可能存在的关系,结果显示,Fn 感染 IBD 患者临床炎症活动度和需要手术治疗的风险明显增加,而 Fn 感染与 Fn 未感染 IBD 患者年龄、性别、炎症部位、临床进程、难治性等方面均无明显差异。

Fn 感染引起 IBD 患者临床炎症活动度加重和需要手术治疗增加可能的分子机制:(1) Fn 通过含核苷酸结合寡聚化域蛋白 2 靶向激活半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶和募集 CARD3 进而激活白细胞介素-17F(IL-17F)/核因子- κ B 信号通路,促进炎症细胞因子——白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-17F、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达和肠上皮细胞的损伤^[10,14]。(2)Fn 活化信号传导子与转录激活子 3 信号通路,诱导 CD4⁺T 淋巴性增殖和辅助性 T 淋巴细胞 1、辅助性 T 淋巴细胞 17 亚群的分化进而诱导肠上皮发生炎症反应和肠道屏障功能受损^[3]。(3)Fn 通过蛋白激酶 B2 途径调节 M1 巨噬细胞极化,加重结肠炎的进展^[15]。(4) Fn 引起肠道上皮细胞的自噬性细胞死亡进而破坏肠上皮的完整性^[9,16-17]。(5) Fn 黏附素——梭杆菌黏附素 A 结合肠道黏膜上皮钙粘连蛋白进而增加肠道的通透性并破坏内皮细胞层的

完整性^[18]。(6)通过增加活性氧成分和促进内质网应激而损伤结肠黏膜^[12]。(7)Fn 外泌体通过微小 RNA-574-5p/CARD3 依赖的自噬通路破坏内皮细胞的通透性进而加重结肠炎症反应^[19]。Fn 可能通过上述机制引起 IBD 患者炎症加重及迁延不愈,进而增加患者需要手术治疗的风险。

本研究发现,Fn 感染 IBD 患者临床炎症活动度加重和需要手术治疗增加无明显的异质性,通过逐一排除的敏感性分析表明结果稳定,提示 Fn 感染可能是加重 IBD 的危险因子,在后续的基础研究和临床研究中明确 Fn 在 IBD 发病中所起的作用有助于阐明 IBD 的发病机制,而治疗 Fn 感染可能是治疗 IBD 的辅助治疗方案之一。

本研究存在一些不足:(1)Fn 感染在结直肠癌发生、发展中的研究较多见,而相关 Fn 感染引起 IBD 的相关研究是一个较新的课题,目前纳入的研究仅有 6 项,故随着后续新的研究文献发表可能会影响本研究结果的准确性。(2)本研究中手术治疗仅有 2 项研究的数据,未进行敏感性分析。(3)纳入的研究均为病例对照研究,需纳入随机对照队列研究,以增加结果的可信性。(4)由于涉及克罗恩病和 UC 的数据不足,故未进行克罗恩病和 UC 分组的 meta 分析。

综上所述,Fn 感染可导致 IBD 患者病情加重,并导致需要手术治疗的风险明显增加,IBD 患者如合并 Fn 感染可能需使用抗生素治疗,但尚有待于更多前瞻性研究进一步证实。

参考文献

- [1] SARTOR R B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases[J]. Gastroenterology, 2008,134(2):577-594.
- [2] DATORRE J G, DE CARVALHO A C, GUI MARÀES D P, et al. The role of fusobacterium nucleatum in colorectal carcinogenesis [J]. Pathobiology, 2021,88(2):127-140.
- [3] LIU H, HONG X L, SUN T T, et al. Fusobacterium nucleatum exacerbates colitis by damaging epithelial barriers and inducing aberrant inflammation[J]. J Dig Dis, 2020, 21(7): 385-398.
- [4] ZHOU Y, CHEN H, HE H, et al. Increased Enterococcus faecalis infection is associated with clinically active crohn disease[J]. Medicine(Baltimore), 2016,95(39):e5019.
- [5] JI Y, LI X, ZHU Y, et al. Faecal microRNA as a

biomarker of the activity and prognosis of inflammatory bowel diseases [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4):2443-2450.

[6] STRAUSS J, KAPLAN G G, BECK P L, et al. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(9):1971-1978.

[7] DINAKARAN V, MANDAPE S N, SHUBA K, et al. Identification of specific oral and gut pathogens in full thickness colon of colitis patients: Implications for colon motility[J]. *Front Microbiol*, 2019, 9:3220.

[8] TAHARA T, SHIBATA T, KAWAMURA T, et al. *Fusobacterium* detected in colonic biopsy and clinicopathological features of ulcerative colitis in Japan[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(1):205-210.

[9] SU W, CHEN Y, CAO P, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes the development of ulcerative colitis by inducing the autophagic cell death of intestinal epithelial[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10:594806.

[10] CHEN Y, CHEN Y, CAO P, et al. *Fusobacterium nucleatum* facilitates ulcerative colitis through activating IL-17F signaling to NF- κ B via the upregulation of CARD3 expression[J]. *J Pathol*, 2020, 250(2):170-182.

[11] CAO P, CHEN Y, CAO X, et al. *Fusobacterium nucleatum* activates endoplasmic reticulum stress to promote crohn's disease development via the upregulation of CARD3 expression[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:106.

[12] ZENG X, LI X, YUE Y, et al. Ameliorative effect of *saccharomyces cerevisiae* JKSP39 on *fusobacterium nucleatum* and dextran sulfate sodium-induced colitis mouse Model[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(44):14179-14192.

[13] PURCELL R V, KAAKOUSH N O, MITCHELL H M, et al. Gastrointestinal pathobionts in pediatric crohn's disease patients[J]. *Int J Microbiol*, 2018, 2018:9203908.

[14] YANG Y, WENG W, PENG J, et al. *Fusobacterium nucleatum* increases proliferation of colorectal cancer cells and tumor development in mice by activating toll-like receptor 4 signaling to nuclear factor- κ B, and up-regulating expression of microRNA-21 [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4):851-866.

[15] LIU L, LIANG L, LIANG H, et al. *Fusobacterium nucleatum* aggravates the progression of colitis by regulating M1 macrophage polarization via AKT2 pathway[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1324.

[16] YU T, GUO F, YU Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy[J]. *Cell*, 2015, 170(3):548-563.

[17] KANG W, JIA Z, TANT D, et al. *Fusobacterium nucleatum* facilitates apoptosis, ROS generation, and inflammatory cytokine production by activating AKT/MAPK and NF- κ B signaling pathways in human gingival fibroblasts[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:1681972.

[18] LI D H, LI Z P, YAN Z, et al. Fecal *Fusobacterium nucleatum* harbored virulence gene *fadA* are associated with ulcerative colitis and clinical outcomes [J]. *Microb Pathog*, 2021, 157:104964.

[19] WEI S, ZHANG J, WU X, et al. *Fusobacterium nucleatum* extracellular vesicles promote experimental colitis by modulating autophagy via the miR-574-5p/CARD3 axis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2023, 29(1):9-26.

(收稿日期:2022-10-30 修回日期:2023-02-17)