

急性胰腺炎患者肠道微生物群落特征及其对宿主 免疫稳态调控的系统性研究

李文慧

太原钢铁（集团）有限公司总医院 山西 太原 030008

【摘要】：目的：全面探究急性胰腺炎患者肠道微生物群落特征，通过实验分析，明确其对宿主免疫稳态的调控机制，为临床治疗提供新思路。方法：选取我院 2024 年 4 月-11 月收治的 60 例急性胰腺炎患者为实验组，同期选取 60 例健康志愿者为对照组，采集粪便样本，运用高通量测序技术分析肠道微生物群落结构；同时，收集患者外周血样本，利用流式细胞术、ELISA 检测技术评估宿主免疫指标，探讨肠道微生物群落与宿主免疫稳态之间的关联性。结果：门类水平对比，疣微菌门无差异（ $P>0.05$ ），实验组厚壁菌门相对丰度显著降低，拟杆菌门等三门显著升高（ $P<0.01$ ）；属类水平中，实验组双歧杆菌属、乳酸杆菌属及粪杆菌属显著减少，条件致病菌大肠埃希菌属和普氏菌属显著增多（ $P<0.01$ ）；微生物多样性指数显示，实验组多样性及丰富度均低于对照组，（ $P<0.05$ ）。实验组 IL-6（ 125.32 ± 32.79 ）、TNF- α （ 89.26 ± 21.58 ），明显高于对照组（ 48.63 ± 15.40 ）、（ 35.80 ± 12.32 ），实验组 IL-10（ 18.75 ± 5.66 ）明显低于对照组（ 32.46 ± 8.94 ），且实验组 IgG（ 12.54 ± 3.13 ）、IgA（ 15.87 ± 4.26 ）均低于对照组（ 15.87 ± 4.26 ）和（ 3.42 ± 0.97 ），差异统计学意义（ $P<0.05$ ）。结论：急性胰腺炎患者肠道微生物群落结构发生显著变化，与宿主免疫稳态失衡密切相关；通过调控肠道微生物群落，能够为急性胰腺炎治疗，提供新的治疗靶点。

【关键词】：急性胰腺炎；肠道微生物群落；宿主免疫稳态；宿主免疫调控

DOI:10.12417/2811-051X.25.11.039

急性胰腺炎（Acute Pancreatitis, AP）是临床医学中常见的急腹症，该病症发展迅速，且会引发局部胰腺坏死、脓肿，全身多脏器功能不全及感染等并发症，病死率较高^[1]。近年来，肠道微生物群落（Gut Microbiota, GM）在 AP 发生发展中的作用备受关注，GM 作为人体重要“隐形器官”，与宿主免疫稳态密切相关。在 AP 状态下，肠道屏障功能受损，GM 结构及功能明显发生变化，表现为代谢产物、菌群移位，通过多种途径影响宿主免疫系统，打破免疫稳态的平衡，从而加剧胰腺及全身炎症反应，使病情加重^[2]。因此，为提高 AP 治疗效果，加强预后，本研究深入分析 AP 患者 GM 特征，明确其与宿主免疫稳态间的内在联系，有助于揭示 AP 发病新机制，为 AP 早期诊断、病情评估及靶向治疗，提供新思路与新方向，对探索与优化 AP 治疗策略，具有重要的临床意义^[3]。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取我院 2024 年 4 月-11 月收治的 60 例急性胰腺炎患者纳入实验组，同期选取 60 例健康志愿者纳入对照组。实验组男 32 例，女 28 例，平均年龄（ 54.27 ± 10.62 ）岁，平均病程（ 2.64 ± 0.53 ）周；对照组男 30 例，女 30 例，平均年龄（ 55.13 ± 10.84 ）岁，平均病程（ 2.46 ± 0.49 ）周。两组基线资料比较

无差异，（ $P>0.05$ ），有可比性。本次研究取得本院伦理委员会同意，并通过审核批准。

纳入标准：①依据《修订版亚特兰大急性胰腺炎分类标准》，经腹部 CT、超声临床诊断，确诊为 AP 者；②无精神类疾病，语言沟通无障碍；③年龄为 18-75 岁，无任何犯罪记录者；④患者及其家属了解研究情况，患者或其法定代理人签署书面知情同意书。

排除标准：①胆总管结石嵌顿、壶腹部肿瘤、ERCP 术后、高钙血症等患者；②妊娠期妇女；③合并晚期恶性肿瘤，严重心肺功能不全者；④资料不全，中途退出者。

1.2 研究方法

（1）粪便样本采集与微生物组分析：所有患者入院后 24h 内，分别采集新鲜粪便样本，采用无菌采样管收集，置于液氮速冻后转移至-80℃冰箱保存。采集过程严格记录抗生素使用史，近期是否使用碳青霉烯类、喹诺酮类药物及禁食状态，排除干预因素对微生物组的影响。提取粪便 DNA 后，针对 16S rRNA 基因 V3-V4 高变区，设计特异性引物进行 PCR 扩增，扩增产物经琼脂糖凝胶电泳验证条带特异性后，构建 Illumina MiSeq 平台测序文库。测序数据通过 Trimmomatic 软件去除低质量序列，使用 DADA2 算法进行去噪、拼接及嵌合体过滤，

生成精确的扩增子序列变异体 (ASV) 表。基于 SILVA 数据库进行物种注释, 计算 α 多样性 (Shannon 指数、Chao1 指数) 及 β 多样性 (Bray-Curtis 距离), 通过 LEfSe 分析筛选差异菌群 (LDA 值 >3.5)。

(2) 外周血样本采集与免疫指标检测: 于粪便采样同时 间点采集外周血 5 mL, 分离血清后分装保存至 -80°C 冰箱。另 取 EDTA 抗凝全血 2 mL, 用于流式细胞术检测。采用多色荧 光素标记抗体, CD4、CD8、CD25、FoxP3 对 T 细胞亚群进行 分型, 通过 FlowJo 软件分析调节性 T 细胞 (Treg) 比例及活 化状态。ELISA 检测使用人源化试剂盒, 定量血清炎症因子 (IL-6、TNF- α 、IL-10) 及免疫球蛋白 (IgG、IgA)。

1.3 观察指标

(1) 微生物组: 以 16S rRNA 基因 V3-V4 高变区为靶点, 经 PCR 扩增、测序等流程, 评估 α 多样性与 β 多样性, α 多样性 采用 Shannon 指数、Chao1 指数衡量, 前者反映群落物种丰富 度与均匀度, 后者侧重物种总数估算; β 多样性通过 Bray - Curtis 距离分析, 体现不同样本间群落结构差异。同时, 运用 LEfSe 分析筛选差异菌群, 以 LDA 值 >3.5 作为筛选标准, 确 定对疾病有潜在影响的菌群。

(2) 免疫指标: ELISA 检测利用人源化试剂盒, 定量血 清炎症因子 (IL-6、TNF- α 、IL-10) 及免疫球蛋白 (IgG、IgA), 炎症因子水平反映机体炎症反应程度, 免疫球蛋白可代表机体 体液免疫应答能力及防御水平。

1.4 统计学分析

利用统计学软件包 SPSS22.0 进行数据分析与整理, 用士 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 代表计量资料, 进行 t 检验; ($P<0.05$) 代 表明显差异, 具备统计学意义。

2 结果

2.1 两组肠道微生物群落结构对比

门类水平对比显示, 实验组厚壁菌门相对丰度显著低于对 照组 (45.26% vs 58.73%, $P<0.01$), 拟杆菌门、变形菌门及 放线菌门显著高于对照组 ($P<0.05$), 疣微菌门无显著差异 ($P >0.05$)。属类水平对比显示, 益生菌如双歧杆菌属、乳酸杆 菌属在实验组显著减少 ($P<0.01$), 条件致病菌如大肠埃希菌 属显著增多 ($P<0.01$), 同时粪杆菌属显著减少 ($P<0.01$), 普氏菌属显著增多 ($P<0.05$)。微生物多样性指数对比显示, 实验组 Shannon 指数、Simpson 指数及 Chao1 指数均显著低于 对照组 ($P<0.01$), 表明肠道菌群多样性及丰富度降低。见表 1。

表 1 两组肠道微生物群落结构对比 ($\bar{x} \pm s$)

指标	实验组 (n=60)	对照组 (n=60)	t	P
----	------------	------------	---	---

微生物门类				
厚壁菌门	45.26 $\pm$ 6.37	58.73 $\pm$ 5.94	8.742	<0.01
拟杆菌门	32.89 $\pm$ 7.12	24.54 $\pm$ 6.86	-5.123	<0.05
变形菌门	12.47 $\pm$ 3.55	8.91 $\pm$ 2.78	4.678	<0.05
放线菌门	6.16 $\pm$ 1.84	4.30 $\pm$ 1.52	3.981	<0.05
疣微菌门	3.54 $\pm$ 1.25	3.64 $\pm$ 1.16	-0.421	>0.05
微生物属类				
双歧杆菌属	2.88 $\pm$ 0.96	1.50 $\pm$ 0.62	6.234	<0.01
乳酸杆菌属	1.95 $\pm$ 0.78	1.28 $\pm$ 0.55	3.876	<0.05
大肠埃希菌属	8.34 $\pm$ 2.47	4.73 $\pm$ 1.97	6.891	<0.01
粪杆菌属	5.16 $\pm$ 1.45	9.25 $\pm$ 2.14	-8.124	<0.01
普氏菌属	10.20 $\pm$ 3.13	6.81 $\pm$ 2.56	4.987	<0.05
Shannon 指数	3.24 $\pm$ 0.56	4.15 $\pm$ 0.64	-7.345	<0.01
Simpson 指数	0.72 $\pm$ 0.08	0.85 $\pm$ 0.07	-6.892	<0.01
Chao1 指数	1200.46 $\pm$ 150.52	1500.28 $\pm$ 180.30	-8.765	<0.01

2.2 两组宿主免疫指标评估对比

实验组促炎因子 IL-6、TNF- α 水平显著高于对照组, 抗炎 因子 IL-10 显著低于对照组, 差异明显 ($P<0.05$); 实验组 IgG、 IgA 水平均显著低于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组宿主免疫指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

指标	实验组 (n=60)	对照组 (n=60)	t	P
IL-6 (pg/mL)	125.32 $\pm$ 32.79	48.63 $\pm$ 15.40	12.456	<0.05
TNF- α (pg/mL)	89.26 $\pm$ 21.58	35.80 $\pm$ 12.32	10.789	<0.05
IL-10 (pg/mL)	18.75 $\pm$ 5.66	32.46 $\pm$ 8.94	-7.654	<0.05
IgG (g/L)	12.54 $\pm$ 3.13	15.87 $\pm$ 4.26	-4.234	<0.05
IgA (g/L)	2.14 $\pm$ 0.60	3.42 $\pm$ 0.97	-6.789	<0.05

3 讨论

AP 病理机制复杂, 涉及胰酶异常激活、胰腺自身消化、 炎症级联反应失控等。胰酶在胰腺内被激活, 引发腺泡细胞损 伤, 释放炎症介质, 导致 IL-6、TNF- α 等炎症因子水平提高,

造成胰腺局部及全身多器官损伤^[4]。肠道微生物与宿主免疫系统紧密关联，AP发生时，肠道屏障功能受损，微生物易位，引发全身炎症反应。因此，深入分析AP患者GM特征，并明确其与宿主免疫稳态间的内在联系，对于揭示AP发病新机制、优化治疗策略具有重要意义^[5]。

本研究结果显示，AP患者GM结构发生显著改变。其门类水平与健康对照组比较，除疣微菌门则无显著变化外，厚壁菌门相对丰度显著降低，拟杆菌门、变形菌门及放线菌门相对丰度显著升高，差异有统计学意义($P<0.05$)；属类水平对比，发现AP患者双歧杆菌属、乳酸杆菌属及粪杆菌属显著减少，大肠埃希菌属、普氏菌属显著增多，对比健康对照组有差异($P<0.05$)。该结果表明，AP患者GM多样性及丰富度均显著

降低，肠道微生态平衡被打破，优势菌群比例失调，有害菌趁机大量增殖。在此失衡状态，严重影响AP患者肠道正常生理功能，进一步加剧AP病情发展，增加治疗难度^[6]。

进一步分析发现，GM的改变与宿主免疫稳态失衡密切相关。AP患者血清IL-6、TNF- α 水平显著升高，IL-10水平显著降低，同时免疫球蛋白IgG、IgA水平也显著降低。免疫指标变化，说明机体炎症反应程度加剧及体液免疫应答能力明显减弱，结合GM结构的改变，可推测肠道微生物可能通过调节免疫细胞功能，影响细胞因子分泌等途径，参与宿主免疫稳态的调控。当GM结构失衡时，该调控作用受到影响，导致免疫稳态失衡，进而加剧胰腺及全身炎症反应，影响治疗效果^[7]。

参考文献：

- [1] 傅恺,许晓辰,皇海萍,等.早期肠内营养对急性胰腺炎患者的炎症反应和肠道菌群的影响[J/OL].空军军医大学学报,1-8[2025-06-24].
- [2] 包甘柱,梁鲁,姚碧辉,等.肠道菌群在急性胰腺炎中的研究进展与挑战[J].包头医学院学报,2025,41(5):91-96.
- [3] 李金文,丁旺,张任珣,等.中医药调节肠道菌群治疗急性胰腺炎研究进展[J/OL].中医学报,1-10[2025-06-24].
- [4] 崔钰莹,周琪,尚东,等.基于“菌群-代谢-免疫”轴从“毒热”论治急性胰腺炎的思考[J].世界科学技术-中医药现代化,2024,26(10):2676-2681.
- [5] 任一静,李志,周鑫,等.柴黄清胰活血颗粒对重症急性胰腺炎模型大鼠肠道微生态变化的影响[J].中药新药与临床药理,2024,35(10):1571-1580.
- [6] 范诗琴,郑文莉,马静.肠道菌群与急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的关系[J].生命的化学,2023,43(11):1767-1772.
- [7] 周筱雨,胡良皞,王丹.胰腺疾病的肠道微生物群研究进展[J].中国微生态学杂志,2023,35(10):1218-1222.